

What's new?

2018 대한부정맥학회 비판막성 심방세동 환자의 뇌졸중 예방 지침

¹경희대학교병원 순환기내과, ²연세대학교 세브란스병원 순환기내과, ³서울대학교병원 순환기내과,
⁴서울대학교 분당병원 순환기내과, ⁵서울대학교 보라매병원 순환기내과, ⁶중앙대학교병원 순환기내과,
⁷고려대학교 구로병원 순환기내과, ⁸성균관대학교 삼성서울병원 순환기내과

이정명¹ · 정보영² · 차명진³ · 이지현⁴ · 임우현⁵ · 김태훈² · 신승용⁶ · 엄재선² · 임홍익⁷ · 김진배¹ · 김준수⁸

2018 KHRS Guidelines for Stroke Prevention Therapy in Korean Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation

Jung Myung Lee¹, Boyoung Joung², Myung-Jin Cha³, Ji Hyun Lee⁴, Woo Hyun Lim⁵, Tae-Hoon Kim²,
 Seung Yong Shin⁶, Jae-Sun Uhm², Hong Euy Lim⁷, Jin-Bae Kim¹, and Jun Soo Kim⁸

¹Division of Cardiology, Kyung Hee University Hospital, Seoul; ²Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Severance Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ³Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul; ⁴Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ⁵Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁶Department of Cardiology, Chung-Ang University Hospital, Seoul; ⁷Cardiovascular Center, Korea University Guro Hospital, Seoul; ⁸Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac abnormality associated with ischemic stroke. Anticoagulant therapy plays an important role in the prevention of stroke associated with AF. Risk stratification and selection of oral anticoagulants in patients with AF are usually performed according to international guidelines from Europe or the United States of America. However, pivotal trials enrolled only a small number of Asian subjects, limiting the application of international guidelines to Korean patients with AF. The Korean Heart Rhythm Society organized a Korean AF Management Guideline Committee and analyzed all available studies regarding the management of AF, including studies on Korean patients. Expert consensus or guidelines for the optimal management of Korean patients with AF were achieved after a systematic review with intensive discussion. This article provides general principles for appropriate risk stratification and selection of anticoagulation therapy in Korean patients with AF. (Korean J Med 2018;93:87-109)

Keywords: Atrial fibrillation; Anticoagulants; Practice guideline; Embolism and thrombosis; Stroke

Correspondence to Boyoung Joung, M.D., Ph.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Severance Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-8460, Fax: +82-2-393-2041, E-mail: cby6908@yuhs.ac

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중과 출혈 위험도 예측

1. 심방세동 환자에서 뇌경색의 위험도 예측은 CHA₂DS₂-VASc 점수체계를 이용하는 것이 권장된다(class I, level of evidence A).
2. CHA₂DS₂-VASc 점수가 2점 이상인 모든 남성 심방세동 환자에게 뇌경색 예방을 위해서 경구 항응고제 치료가 권장된다(class I, level of evidence B).
3. CHA₂DS₂-VASc 점수가 3점 이상인 모든 여성 심방세동 환자에게 뇌경색 예방을 위해서 경구 항응고제 치료가 권장된다(class I, level of evidence B).
4. CHA₂DS₂-VASc 점수가 1점인 남성 심방세동 환자에서는, 개개인의 특성 및 환자의 선호도 등을 종합적으로 고려하여 항응고 치료 여부를 결정하는 것이 권장된다(class IIa, level of evidence B).
5. CHA₂DS₂-VASc 점수가 2점인 여성 심방세동 환자에서는, 개개인의 특성 및 환자의 선호도 등을 종합적으로 고려하여 항응고 치료 여부를 결정하는 것이 권장된다(class IIa, level of evidence B).
6. 부가적인 뇌경색 위험 인자가 없는 남성 또는 여성 환자에서, 항응고제나 항혈소판제를 뇌경색 예방을 위해 사용하는 것은 권장되지 않는다(class III, level of evidence B).

뇌졸중과 전신 색전증 예측 점수체계

과거 1990년대 후반부터 작은 코호트 연구를 기반으로 임상에 적용할 수 있는 뇌졸중 위험도 분류체계가 개발되어 왔

으나, CHA₂DS₂-VASc 점수체계(Table 1)의 도입은 비판막성 심방세동 환자에서 항응고제 요법 여부의 결정을 단순하고 쉽게 만들었다[1]. 2010년에 유럽심장학회 지침서[2]에 처음 포함된 이래로 현재는 북미를 포함한 전 세계 대부분의 나라에서 사용되고 있다[3,4].

CHA₂DS₂-VASc 점수체계는 과거에 사용되던 CHADS₂ 점수체계에 위험 인자가 세분화 혹은 추가되면서 저-중등도 위험도의 환자들을 더 잘 선별해낼 수 있는 것으로 평가되며 [5,6], 국내에서 시행된 후향적 분석 연구들에서도 CHA₂DS₂-VASc 점수체계가 가정하고 있는 서구에서의 연간 뇌졸중 발생률과 국내에서의 뇌졸중 발생률이 유사한 경향을 보이고 있어 국내의 심방세동 환자에게 적용하는 데에 큰 무리가 없을 것으로 판단된다[7,8]. 또한 국내 환자에서도 저위험도 환자를 가장 잘 구별하는 것이 연구 결과에서 입증되었다[6].

하지만 이 점수체계에 포함된 성별 요인에 대해서는 아직 논란이 있는 편이다. 특히 국내에서 수행된 임상 연구들에서 여성 요소가 뇌졸중 위험 인자가 아니라는 보고들이 있어서 동서양의 차이를 포함하여 추가적인 연구 결과를 기다려볼 필요가 있다[7-9].

2016년 유럽심장학회 지침서에 따르면 비판막성 심방세동 환자 중 다른 임상 위험 인자를 동반하지 않은 1점인 여성의 경우에는 0점의 남성과 똑같이 낮은 위험도로 평가하고 있으며 항응고제 치료나 항혈소판제 치료가 추천되지 않

Table 1. CHA₂DS₂-VASc scoring system

Risk factor	Point
Congestive heart failure	1
Sign/symptoms of heart failure or reduced ejection fraction (≤40%)	
Hypertension	1
Resting blood pressure > 140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	
Age	2
75 years or older	
Diabetes mellitus	1
Fasting glucose > 125 mg/dL or current treatment with an oral hypoglycemic agent or insulin	
Stroke or systemic embolism	2
Previous stroke, transient ischemic attack, or systemic thromboembolism	
Vascular disease	1
Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque ^a	
Age	1
65-74 years	
Sex category	1
Female	
Maximum total score	9

^a≥ 4 mm or ulcerative or mobile plaque [4].

는다. 일반적으로 위험 인자가 하나 이상인 환자(1점 이상인 남성, 2점 이상인 여성)에서는 항응고 치료로 인해 얻을 수 있는 이득이 큰 것으로 판단되고 있으나 중등도의 위험도를 가진 환자(1점인 남성, 2점인 여성)에서는 아직 논란이 있으며 다음 단락에서 다루도록 한다. 그 외에 점수체계에는 포함되지 않았지만 비타민 K 길항제(vitamin-K antagonist; 와파린 또는 쿠마딘)의 조절 수준(time in therapeutic range, TTR)이 불안정한 경우, 과거 출혈 병력이 있거나 빈혈이 있는 경우, 만성 신장 질환이 있는 경우, 또는 특정 바이오마커들, 특히 트로포닌, NT-proBNP 등이 상승되어 있는 경우도 뇌졸중의 위험도가 상승하는 것으로 알려져 있다.

성별을 제외한 뇌졸중 위험 인자 중 한 가지 위험 인자를 가지는 환자(CHA₂DS₂-VASc 점수 1점인 남성, 2점인 여성)

심방세동의 항응고 치료 효과를 보고한 대부분의 임상시험에서는 뇌졸중 위험도가 높은 환자들을 대상으로 하였고, 이 결과들을 바탕으로 CHA₂DS₂-VASc 점수가 2점 혹은 이상인 남성, 3점 혹은 이상인 여성 환자에서는 항응고 치료가 이득이 있다고 잘 알려져 있다. 비록 대부분 항응고 치료를 받지 않는 환자들에 대한 관찰 연구 결과이긴 하지만, 최근 성별 인자를 제외한 한 가지 위험 인자를 가지는 환자(CHA₂DS₂-VASc 점수, 남자 1점, 여자 2점)에서의 뇌졸중 발생률에 대한 연구 결과가 발표되고 있다. 연구 결과에 따르면 이 환자군 중 많은 부분이 항응고 치료에 임상적 이득을 얻을 수 있는 것으로 보고되었다[10-14]. 하지만 연구마다 대상 환자군과 항응고 치료 상태, 임상적 결과가 달리 설정되어 있어 상당한 차이를 보이고 있어 신중한 해석이 필요하다[10,15-17]. 2016년 유럽심장학회 가이드라인에서는[16] 남자 1점, 여자 2점 환자에서는 환자마다 예상되는 뇌졸중 감소, 출혈 위험, 환자의 선호 등을 고려하여 항응고 치료를 고려하여야 한다고 권유하고 있으며, 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위하여 항혈소판 제제는 그 역할이 축소되어 제외되었다. 또한 ‘나이 65세 이상’ 인자는 상대적으로 뇌졸중 위험을 더 높인다. 그러므로 성별 인자(여성)를 제외한 한 가지 CHA₂DS₂-VASc 위험 인자를 가지는 환자에서 환자의 선호도 및 환자 개개인에 맞춤형 뇌졸중 위험도 평가에 따른 항응고 치료가 고려되어야 할 것으로 판단된다(Fig. 1). 그러나 2014 American college of cardiology/American heart association/heart rhythm society 가이드라인에서는 CHA₂DS₂-VASc 점수가 1점의 경우 환자에 따라 항응고 치료를 하지 않거나, 아스피린, 또는

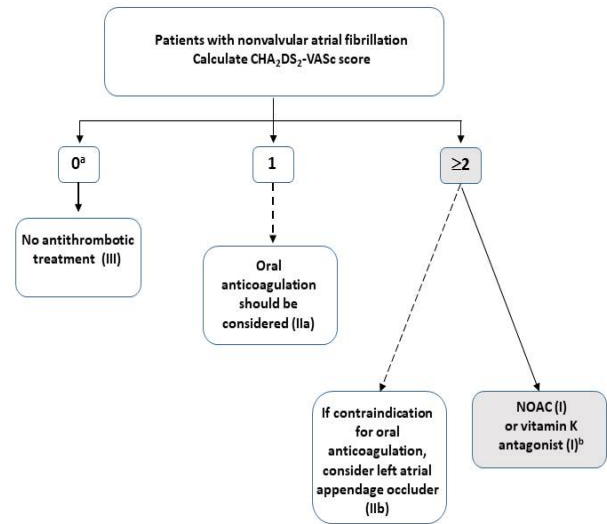


Figure 1. Algorithm of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. aIncludes women without other risk factors. bNOAC is recommended over a vitamin K antagonist). NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.

항응고 치료, 즉 모든 선택을 고려할 수 있다고 권고하고 있는 만큼 아직까지 적절한 치료에 대해서는 논란이 있다.

한편 ‘여성’ 인자는 다른 위험 인자가 동반되지 않았을 경우에는 뇌졸중 위험도를 높이지 않았다[18,19]. 특히, 국내 데이터를 살펴보면 항응고 치료를 받지 않는 CHA₂DS₂-VASc 1점 남성 환자는 허혈성 뇌졸중의 발생률이 1.04-1.35/100인-년 (person-years), 여자 CHA₂DS₂-VASc 2점 환자는 0.71-0.80 per 100인-년으로, 오히려 여성에서 더 낮은 허혈성 뇌졸중 발생률을 보이고 있으며[6-8], 특히 CHA₂DS₂-VASc 1점의 남성 환자의 뇌졸중 발생률이 일반적으로 항응고 요법으로 이득을 얻을 수 있는 연간 뇌졸중 발생률로 여겨지는 1%에서 2% [20,21] 사이에 자리하고 있어 향후 추가 연구를 통해 보다 정확한 의사 결정 체계가 마련되어야 할 것으로 판단된다.

트로포닌과 NT-proBNP의 혈중 농도가 특정 심방세동 환자군에서 뇌졸중 발생 예측에 추가적인 예후 정보를 줄 수 있으며, 이러한 바이오마커를 기반으로 한 위험도 예측 점수 체계가 향후에는 위험도를 보다 정확히 분류하고 극저위험도 환자군을 감별해내는 데에 활용될 수 있을 것으로 생각된다[22]. 또한 심초음파에서 관찰되는 좌심방, 좌심방이의 확장 등도 일부 보고에서 이들 환자에서 뇌졸중 위험도 예측에 도움이 될 수 있음이 보고되었다[23].

판막성(기계 판막 또는 류마티스성 승모판 협착증이 동반된) 심방세동 환자

중등도 이상의 승모판 협착이나 기계 판막을 가지고 있는 심방세동 환자에서는 비타민 K 길항제의 사용이 권장된다(class I, level of evidence B) [24-30].

최근 경피적 도관을 이용한 대동맥판막 삽입술이 증가하는 추세이나 아직까지는 생체 인공 혹은 기계 판막 치환술이 더 흔하게 시행되고 있다. 그중 기계 판막을 가진 환자는 혈전 형성을 예방하기 위해 평생 동안 항응고 요법이 필요하다. 많은 영역에서 non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC)가 비타민 K 길항제의 대체재로서 사용 빈도가 높아지고 있으나, 기계 판막 환자를 대상으로 한 randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement 연구에서는 고용량의 다비가트란이 비타민 K 길항제보다 효과적이지도 않고, 안전하지도 않다는 결과를 보여주었다[31]. 이 연구에서는 판막치환술을 받았던 252명의 환자를 무작위로 적절하게 목표 international normalized ratio이 유지되는 와파린군과 50 ng/mL 이상의 혈장 농도를 유지하는 다비가트란군으로 배정하였다. 그 결과 다비가트란군에서의 예상보다 많은 뇌졸중 발생(다비가트란군 9명, 와파린군 0명), 주요 출혈 발생(다비가트란군 7명, 와파린군 2명)으로 조기 종료되었다. 다비가트란군에서 판막 혈전증 발생도 역시 많았다. 비록 소규모 연구로 결과 적용이 명확하지는 않겠지만, 다비가트란이 기계 판막 환자에서는 효과적이지 않고, 이는 NOAC가 기계 판막을 가진 환자에게 선택할 수 있는 적절한 항응고제가 아님을 보여준다.

‘비판막성 심방세동’이라는 용어는 이전의 와파린 연구들에서 뇌졸중에 대한 고위험군에 해당하는 류마티스성 승모판 협착증에 연관된 심방세동 환자를 제외한 후 연구 참여에 적합한 환자를 정의하기 위해 사용되었다. 승모판 협착증은 NOAC 연구들에서도 배제가 되었고, 따라서 NOAC 사용의 적응증에서도 빠졌다. NOAC 사용이 금기되는 승모판 협착증의 중등도에 대한 정확한 기준이 없지만, 경증 승모판 협착증 환자들이 대규모 3상 임상 연구에 포함되었고, 중등도 이상의 승모판 협착증에서 NOAC의 효용성에 대한 자료가 거의 없다. 따라서, 중등도 이상의 승모판 협착증이 있는 환자들에게서 NOAC는 사용하지 말아야 하겠다.

다른 형태의 판막성 심장 질환, 즉 승모판막 혹은 삼첨판

막 역류증과 대동맥판막 협착과 역류증 등은 심방세동 환자에서 흔히 병발할 수 있다. rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF) 연구[31]에서 환자의 14%가 임상적으로 의미 있는 판막성 심장 질환을 가지고 있었고, apixaban for reduction in stroke and other thrombo-embolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) 연구[32,33]에서도 환자의 26%에서 판막성 심장 질환이 있었다. 각각의 연구에서 와파린과 비교해서 NOAC의 치료 효과는 판막성 심장 질환의 유무에 관계 없이 비슷하였지만, 리바록사반은 판막성 심장 질환이 있는 환자군에서 와파린 대비 출혈의 위험성이 더 높았다[32]. ARISTOTLE 연구에서 아픽사반은 판막성 심장 질환의 유무와 상관 없이 와파린에 비해서 더 적은 출혈 합병증을 보였다[33]. ROCKET AF 연구[32]와 ARISTOTLE 연구[33]에서 판막성 심장 질환을 가진 환자군은 연령, 뇌졸중의 위험도, 기존의 뇌졸중 혹은 전신 색전증의 병력에서 차이가 있었다. 따라서 NOAC는 중등도 이상의 승모판막 협착증 혹은 기계 판막을 제외한 심장 판막 질환 환자에게서 처방할 수 있을 것이다. ARISTOTLE 연구와 effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) 연구에서 수백 명의 생체 인공 판막을 지닌 환자들이 포함되었다. ARISTOTLE 하위군 결과는 보고되지 않았지만, ENGAGE AF-TIMI 48 하위 분석에서 생체인공판막을 지닌 191명의 환자에서 고용량 에독사반과 저용량 에독사반 모두 뇌졸중 또는 전신 색전증 예방 효과가 와파린과 차이가 없었고, 주요 출혈은 고용량 에독사반은 와파린과 차이가 없었지만 저용량 에독사반은 와파린보다 위험도를 감소시켰다[34]. 만일 심장내 혈전이 있거나 색전증이나 출혈의 위험성이 높은 경우가 아니라면, 생체인공 판막 환자에게서 NOAC의 사용은 것은 합당할 것이다.

출혈 예측 점수체계

항응고제를 사용 중인 심방세동 환자에서는 출혈 예측 점수 체계를 사용하여 교정 가능한 출혈 위험 인자를 파악하여야 한다(class IIa, level of evidence B).

뇌졸중 예방을 위하여 항응고제를 처방할 경우 반드시 환자의 출혈 위험을 함께 고려해야 한다. 출혈 합병증은 뇌출혈과 같이 생명에 위협이 되는 심각한 경우부터 일시적으로 가볍게 지나가는 경우까지 환자별로 매우 다양한 임상 양상

Table 2. Suggested risk factors for bleeding

Modifiable	Non-modifiable
Hypertension (especially systolic blood pressure > 160 mmHg)	Age (> 65 years or ≥ 75 years)
Labile INR (time in therapeutic range < 60%)	History of major bleeding
Concomitant antiplatelets or NSAIDs	Previous stroke
Alcohol ≥ 8 drinks/week	Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant
	Cirrhotic liver disease
	Malignancy
	Genetic factors
Possibly modifiable	Biomarker
Anemia	High-sensitivity troponin
Impaired renal function (serum creatinine ≥2.3 mg/dL)	Growth differentiation factor-15
Impaired liver function (bilirubin > 2× upper limit of normal, in association with AST/ALT/ALP > 3× upper limit of normal)	Serum creatinine/estimated creatinine clearance
Reduced platelet count or function	

INR, international normalized ratio; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase.

을 보인다. 따라서 항응고 치료를 시작하는 시점에서 개별 환자의 출혈 위험도를 평가하는 것이 중요하다. 주로 비타민 K 길항제를 투여받은 환자들을 대상으로 하여 여러 출혈 예측 점수체계들이 개발되었으며 stroke, bleeding history or predisposition, labile, elderly (65 years), drugs/alcohol concomitantly, hypertension, abnormal renal/liver function (HAS-BLED), outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT), age, biomarkers, clinical history (ABC) bleeding score, ATRIA score 등과 같은 다양한 점수체계들이 그것들이다[35-39] (각 1점). 뇌졸중과 출혈의 위험 인자는 상당부분 겹치는 부분이 많은데, 예를 들면 고령은 심방세동 환자의 뇌졸중과 출혈 양 쪽 모두의 가장 중요한 예측 인자이다. 출혈 위험도가 높다고 하여 뇌졸중 예방을 위한 항응고 치료를 시작하지 않거나 중단해야 한다는 것은 아니며, 개별 환자가 지닌 출혈에 대한 위험 인자 중 교정 가능한 것과 그렇지 않은 것을 가려내어 치료하고(Table 2), 환자에게 충분한 설명을 하며, 치료 중 심각한 출혈을 예방하려는 노력이 중요하다.

항응고 약물의 사용

1. 중등도 이상의 승모판 협착이나 기계 판막을 가지고 있는 환자에서는 비타민 K 길항제의 사용이 권장된다(class I, level of evidence B) [24-30].
2. 경구 항응고제 치료를 시작할 때, 환자가 비타민 K 비의존성 경구 항응고제(NOAC)의 금기 사항에 해당하지 않는 경

- 우, 비타민 K 길항제보다는 NOAC의 사용이 권장된다(class I, level of evidence A) [40-44].
3. 비타민 K 길항제로 치료하는 경우, TTR을 70% 이상으로 유지하고 주의 깊게 모니터링해야 한다(class I, level of evidence A) [45-50].
4. 이미 비타민 K 길항제를 사용중인 심방세동 환자에서, 약제를 잘 복용하였음에도 불구하고 TTR이 잘 조절되지 않거나, 환자가 선호하는 경우 NOAC로 전환할 수 있다(class IIb, level of evidence B) [40,44,51-53].
5. NOAC은 기계 판막이 있는 환자(근거수준 B) 또는 중등도 이상의 승모판 협착이 있는 환자(근거수준 C)에게는 권장되지 않는다(class III, level of evidence B or C) [12,14,15,42,40-44,54].
6. 경구 항응고제와 항혈소판제의 병용 요법은 출혈의 위험성을 증가시키기 때문에, 항혈소판제를 써야 하는 다른 적응증이 없는 한, 심방세동의 뇌경색 예방을 위해서 병용요법은 권장되지 않는다(class III, level of evidence B) [54, 55].
7. 심방세동의 뇌경색 예방을 위해 항혈소판제를 단독으로 사용하는 것은 권장되지 않는다(class III, level of evidence A) [52,54,56].

비타민 K 길항제

와파린 등의 비타민 K 길항제는 심방세동에 사용된 최초의 항응고제이다. 비타민 K 길항제 치료는 아스피린만 사용하거나 항응고 치료를 하지 않은 대조군에 비하여 뇌졸중의 위험을 약 2/3 줄이고 사망률을 약 1/4 감소시켰다[52]. 비타민 K 길항제는 국내 및 전 세계적으로 수많은 환자들에게 사용되고 있으며 효과도 좋은 편이다[45,57-59]. 그러나 비타민 K 길항제는 치료 효과 구간이 비교적 좁아서 과량 투여에

의한 독성이나, 불충분한 용량으로 인한 효과 부족 현상이 나타나기 쉽기 때문에, 잦은 채혈로 prothrombin time을 모니터링해야 하고 용량을 조절해 주어야 하는 단점이 있다. 그렇지만 비타민 K 길항제가 적정 용량으로 사용되어 TTR이 잘 유지된다면 심방세동 환자의 뇌경색 예방에 효과적이다. SAME-TT₂R₂ score와 같은 도구를 통해 몇 가지 임상적 지표를 사용하여 어떤 환자가 TTR이 잘 유지될 것인지 예측할 수 있다[60]. SAME-TT₂R₂ score가 높은 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비하여 비타민 K 길항제 치료 중에 TTR이 더 높게 유지되었다[61,62].

최근 비타민 K 비의존성 경구 항응고제(NOAC)의 등장 이후에는, 비판막성 심방세동 환자의 뇌경색 예방에 있어서 NOAC가 비타민 K 길항제를 상당 부분 대체하고 있다. 그러나 비타민 K 길항제는 현재까지 판막성 심방세동(류마티스성 승모판 질환이나 기계 판막을 가지고 있는 심방세동 환자)의 치료에 안전성이 확립된 유일한 항응고제이다[31].

비타민 K 비의존성 경구 항응고제(NOAC)

현재 사용할 수 있는 NOAC의 종류는, 직접 트롬빈 억제제(direct thrombin inhibitor)인 다비가트란과 응고 인자 Xa억제제인 아픽사반, 에독사반 및 리바룩사반이 있으며, 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위해 비타민 K 길항제를 대체하기에 적절하다[63]. NOAC와 와파린을 비교하면, NOAC 사용군이 특히 두개내 출혈이 적고, 전체 뇌졸중 발생률은 유사하거나 적으며, 주요 출혈 부작용이 유사하거나 적다[40-43,64]. 따라서, NOAC의 금기가 아니라는 전제 하에 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위해서 와파린보다는 NOAC가 우선적으로 권장된다. 항혈소판제는 심방세동 환자의 뇌졸중 예방에 NOAC보다 효과가 적고 출혈 부작용은 유사한 결과를 보였다. 따라서 항혈소판제는 권장되지 않으며, NOAC가 우선적으로 권장된다[65].

대규모 3상 임상시험들이 각 NOAC의 용량 조절에 대한 명확한 기준 하에 시행되었고, 실제 임상에서도 이 규칙을 준수하는 것이 권장된다(Table 3) [40-43]. 외국뿐만 아니라 국내에서 NOAC의 사용은 급속도로 증가하고 있으며, 항응고 치료율의 향상에 도움을 주고 있다[66,67]. NOAC는 와파린에 비해 다른 약제 및 식이습관과의 상호작용이 적고 효과가 비교적 일정하기 때문에, 와파린처럼 prothrombin time을 모니터링하면서 용량을 조절할 필요가 없이 정해진 용량을 투여하면 된다. 하지만 신장 기능은 NOAC의 항응고 효과에 영향을 줄 수 있어서 정기적인 신장 기능 검사가 필요하다.

아픽사반

ARISTOTLE 연구[42]에서, 아픽사반 5 mg을 매일 하루 2회 복용한 군과 비타민 K 길항제를 복용한 군을 비교하여 보면, 아픽사반 투여가 뇌졸중이나 전신 색전증을 21% 감소시켰고, 주요 출혈 사건을 31% 감소시켰으며, 모든 원인의 사망률을 11% 감소시켰다. 뇌졸중을 유형별로 살펴보면, 출혈성 뇌졸중과 두개내 출혈은 아픽사반군에서 더 낮은 발생률을 보였으나, 허혈성 뇌경색을 더 줄여주지는 못하였다. 위장관 출혈의 발생률은 양 군에서 유사하였다[68]. 최근 발표된 메타분석에서 아픽사반은 뇌졸중과 전신 색전증을 예방하는데 와파린 대비 열등하지 않았고, 주요 출혈 사건 발생의 위험도는 와파린이나 다비가트란, 리바룩사반보다 낮았다[69,70]. 국내 연구도 유사한 결과를 보였다[64].

아픽사반은 심방세동에서 아스피린과 비교 연구가 시행된 유일한 NOAC이다. 아픽사반은 아스피린에 비하여 뇌졸중이나 전신 색전증을 55% 감소시켰고, 주요 출혈 사건이나 두개내 출혈은 차이가 없거나, 아주 근소한 차이만을 보였다[65].

다비가트란

Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) 연구[40,44]에서 다비가트란 150 mg 1일 2회 복용한 환자군이 와파린에 비해 주요 출혈 사건에 유의한 차이가 없이 뇌졸중과 전신 색전증이 35% 감소하였다. 저용량인 다비가트란 110 mg 1일 2회 투여는 와파린과 비교하여 뇌졸중 및 전신 색전증 예방에는 차이가 없이 20% 적은 주요 출혈 발생률을 보여주었다. 두 가지 다비가트란 용량 모두 출혈성 뇌졸중과 두개내 출혈을 감소시켰지만 다비가트란 150 mg 1일 2회 복용은 허혈성 뇌졸중이 24%, 혈관 사망률이 12% 감소하는 효과를 보인 반면, 위장관 출혈은 50% 증가하였다. 다비가트란 복용량 모두에서 심근경색 발생률의 유의하지 않은 수치 증가가 있었는데[40,44], 이는 대규모 사후 승인 분석에서 재현되지 않았다[58]. 또한 이 관측 자료는 또한 고용량 (150 mg 2회 투여) 다비가트란 투여 환자에게서 RE-LY 임상 시험에서 발견된 와파린 대비 다비가트란의 이점을 다시 보여주었다[58]. 다비가트란은 와파린과 비교하여 허혈성 뇌경색 및 전신 색전증, 두개내 출혈과 총 사망률을 감소시켰으며, 심근경색이나, 위장관 출혈로 인한 입원은 증가시키지 않았다[64,70,71]. 다비가트란은 국내에서 해독제(Idarucizumab; Praxbind, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)를 사용할 수 있는 유일한 비타민 K 비의존성 경구 항응고제이다.

Table 3. Comparison of approved non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

	Dabigatran (RE-LY)			Rivaroxaban (ROCKET-AF)		Apixaban (ARISTOTLE)		Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)		
Mechanism	Oral direct thrombin inhibitor			Oral direct factor Xa inhibitor		Oral direct factor Xa inhibitor		Oral direct factor Xa inhibitor		
Bioavailability (%)	6			66 fasting, 80-100 with food		50		62		
Time to peak levels (hours)	3			2-4		3		1-2		
Half-life (hours)	12-17			5-13		9-14		10-14		
Excretion	80% renal			66% liver, 33% renal		27% renal		50% renal		
Dose	150 mg bid or 110 mg bid			20 mg qd		5 mg bid		60 mg qd or 30 mg qd		
Dose reduction				CrCl 30-49 mL/min: 15 mg qd		If at least two: age > 80 years, body weight < 60 kg, serum creatinine > 1.5:2.5 mg bid		Creatinine clearance of 30-50 or body weight < 60 kg or verapamil or quinidine or dronedarone: 60 mg to 30 mg or 30 mg to 15 mg		
Study design	Randomized, open-label			Randomized double-blind		Randomized double-blind		Randomized double-blind		
Number of patients	18,113			14,264		18,201		21,105		
Follow-up duration (years)	2			1.9		1.8		2.8		
Control group	Dose-adjusted warfarin vs. blinded doses of dabigatran (150 mg twice daily, 110 mg twice daily)			Dose-adjusted warfarin vs. rivaroxaban (20 mg once daily)		Dose-adjusted warfarin vs. apixaban (5 mg twice daily)		Dose-adjusted warfarin vs. edoxaban (60 mg once daily, 30 mg once daily)		
Age (years)	71.5 ± 8.7 (mean ± SD)			73 (65-78) (median [IQR])		70 (63-76) (median [IQR])		72 (64-78) (median [IQR])		
Male sex (%)	63.6			60.3		64.5		61.9		
Mean CHADS ₂	2.1			3.5		2.1		2.8		
	Warfarin (n = 6,022)	Dabigatran 150 (n = 6,076)	Dabigatran 110 (n = 6,015)	Warfarin (n = 7,133)	Rivaroxaban (n = 7,131)	Warfarin (n = 9,081)	Apixaban (n = 9,120)	Warfarin (n = 7,036)	Edoxaban 60 (n = 7,035)	Edoxaban 30 (n = 7,034)
	Event rate (%/year)	Event rate (RR vs. warfarin) (%/year)	Event rate (RR vs. warfarin) (%/year)	Event rate (%/year)	Event rate (HR vs. warfarin) (%/year)	Event rate (%/year)	Event rate (HR vs. warfarin) (%/year)	Event rate (%/year)	Event rate (HR vs. warfarin) (%/year)	Event rate (HR vs. warfarin) (%/year)
Stroke/systemic embolism	1.72	1.12 (0.65, 0.52-0.81; <i>p</i> for non-inferiority and superiority < 0.001)	1.54 (0.89, 0.73-1.09; <i>p</i> for non-inferiority < 0.001)	2.4	2.1 (0.88, 0.75-1.03; <i>p</i> for non-inferiority < 0.01, <i>p</i> for superiority = 0.12)	1.60	1.27 (0.79, 0.66-0.95; <i>p</i> for non-inferiority < 0.001 <i>p</i> for superiority = 0.01)	1.80	1.57 (0.87, 0.73-1.04; <i>p</i> for non-inferiority < 0.001, <i>p</i> for superiority = 0.08)	2.04 (1.13, 0.96-1.34; <i>p</i> for non-inferiority < 0.005, <i>p</i> for superiority = 0.10)
Ischemic stroke	1.22	0.93 (0.76, 0.59-0.97; <i>p</i> = 0.03)	1.34 (1.10, 0.88-1.37; <i>p</i> = 0.42)	1.42	1.34 (0.94, 0.75-1.17; <i>p</i> = 0.581)	1.05	0.97 (0.92, 0.74-1.13; <i>p</i> = 0.42)	1.25	1.25 (1.00, 0.83-1.19; <i>p</i> = 0.97)	1.77 (1.41, 1.19-1.67; <i>p</i> < 0.001)
Hemorrhagic stroke	0.38	0.10 (0.26, 0.14-0.49; <i>p</i> < 0.001)	0.12 (0.31, 0.17-0.56; <i>p</i> < 0.001)	0.44	0.26 (0.59, 0.37-0.93; <i>p</i> = 0.024)	0.47	0.24 (0.51, 0.35-0.75; <i>p</i> < 0.001)	0.47	0.26 (0.54, 0.38-0.77; <i>p</i> < 0.001)	0.16 (0.33, 0.22-0.50; <i>p</i> < 0.001)
Major bleeding	3.61	3.40 (0.94, 0.82-1.08; <i>p</i> = 0.41)	2.92 (0.80, 0.70-0.93; <i>p</i> = 0.003)	3.45	3.60 (1.04, 0.90-2.30; <i>p</i> = 0.58)	3.09	2.13 (0.69, 0.60-0.80; <i>p</i> < 0.001)	3.43	2.75 (0.80, 0.71-0.91; <i>p</i> < 0.001)	1.61 (0.47, 0.41-0.55; <i>p</i> < 0.001)
Intracranial bleeding	0.77	0.32 (0.42, 0.29-0.61; <i>p</i> < 0.001)	0.23 (0.29, 0.19-0.45; <i>p</i> < 0.001)	0.74	0.49 (0.67, 0.47-0.93; <i>p</i> = 0.02)	0.80	0.33 (0.42, 0.30-0.58; <i>p</i> < 0.01)	0.85	0.39 (0.47, 0.34-0.63; <i>p</i> < 0.001)	0.26 (0.30, 0.21-0.43; <i>p</i> < 0.001)
Gastrointestinal major bleeding	1.09	1.60 (1.48, 1.19-1.86; <i>p</i> < 0.001)	1.13 (1.04, 0.82-1.33; <i>p</i> = 0.74)	1.24	2.00 (1.61, 1.30-1.99; <i>p</i> < 0.001)	0.86	0.76 (0.89, 0.70-1.15; <i>p</i> = 0.37)	1.23	1.51 (1.23, 1.02-1.50; <i>p</i> = 0.03)	0.82 (0.67, 0.53-0.83; <i>p</i> < 0.001)
Myocardial infarction	0.64	0.81 (1.27, 0.94-1.71; <i>p</i> = 0.12)	0.82 (1.29, 0.96-1.75; <i>p</i> = 0.09)	1.12	0.91 (0.81, 0.63-1.06; <i>p</i> = 0.12)	0.61	0.53 (0.88, 0.66-1.17; <i>p</i> = 0.37)	0.75	0.70 (0.94, 0.74-1.19; <i>p</i> = 0.60)	0.89 (1.19, 0.95-1.49; <i>p</i> = 0.13)
All-cause death	4.13	3.64 (0.88, 0.77-1.00; <i>p</i> = 0.051)	3.75 (0.91, 0.80-1.03; <i>p</i> = 0.13)	2.21	1.87 (0.85, 0.70-1.02; <i>p</i> = 0.07)	3.94	3.52 (0.89, 0.80-0.99; <i>p</i> = 0.047)	4.35	3.99 (0.92, 0.83-1.01; <i>p</i> = 0.08)	3.80 (0.87, 0.79-0.96; <i>p</i> = 0.006)

RE-LY, randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy; ROCKET AF, rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation; ARISTOTLE, apixaban for reduction in stroke and other thrombo-embolic events in atrial fibrillation; ENGAGE AF-TIMI 48, effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48; bid, bis in die (twice a day); qd, quaque die (once a day); RR, relative risk; HR, hazard ratio.

Idarucizumab은 대규모 임상 연구를 통해서 효과의 신속성과 안전성이 검증된 바 있다[72].

에독사반

ENGAGE AF-TIMI 48 연구[41]에서 에독사반 60 mg을 1일 1회 투여하거나 30 mg을 1일 1회(특정 환자에서 용량 감소, Table 3) 투여한 환자군과 조정된 용량의 와파린 투여 환자군과 비교하였다[73]. 1일 1회 에독사반 60 mg은 와파린보다 열등하지 않았으며(Table 3), 치료 효과 분석에서 에독사반 60 mg 1일 1회 투여군에서 와파린 투여군에 비해 뇌졸중과 전신 색전증이 통계적으로 유의하게 21% 감소하였으며 주요 출혈 사건이 20% 감소하였다. 에독사반 30 mg 1일 1회 투여는 뇌졸중과 전신 색전증 예방에 대해서는 와파린보다 열등하지 않았으며 주요 출혈이 53% 감소하였다. 심혈 관계 사망은 에독사반 60 mg 1일 1회 또는 에독사반 30 mg 1일 1회 투여 환자군에서 와파린 투여 환자군에 비해 감소하였다. 현재까지는 높은 용량 요법만이 심방세동의 뇌졸중 예방을 위해 승인되었다.

리바록사반

ROCKET-AF 연구[43]에서는 리바록사반 20 mg (Cockcroft-Gault 공식에 의해 추정된 크레아티닌 제거율 30-49 mL/min 환자는 15 mg으로 용량 조정, Table 3)을 투여한 환자군과 와파린 투여군으로 무작위 배정하여 진행하였다. 리바록사반은 intention-to-treat 분석에서 뇌졸중 및 전신 색전증 예방 효과는 와파린보다 열등하지 않았고, 프로토콜에 따른 치료-효과 분석에서 뇌졸중 또는 전신 색전증이 와파린 대비 21% 감소하여 통계적 우월성을 보여주었다. 리바록사반은 와파린에 비해 사망률, 허혈성 뇌졸중 또는 주요 출혈 발생률을 감소시키지 않았다. 위장관 출혈의 증가가 있었지만 와파린에 비해 출혈성 뇌졸중과 두개내 출혈이 리바록사반에 비해 유의하게 감소하였다. 인종 후 분석에서도 유사한 이벤트 비율이 보고되었다[74,75]. 리바록사반은 와파린과 비교하여 허혈성 뇌경색 및 전신 색전증, 두개내 출혈과 총 사망률을 감소시켰으며, 심근경색이나 위장관 출혈로 인한 입원은 증가시키지 않았다[64,70,71].

NOAC과 비타민 K 길항제의 비교

와파린과 NOAC 모두 심방세동의 뇌졸중 예방에 효과적이다[76]. 와파린과 NOAC의 무작위 임상 연구에 포함된 NOAC 42,411명과 와파린 29,272명의 환자를 메타분석한 결과에 따르면 NOAC은 와파린에 비해 뇌졸중 또는 전신 색전

증 발생률을 19% 감소시켰다(relative risk [RR] 0.81, 95% confidence interval [CI] 0.73-0.91, $p < 0.0001$). 이러한 효과는 주로 출혈성 뇌졸중의 감소에 기인하였다(RR 0.49, 95% CI 0.38-0.64, $p < 0.0001$). 사망률은 NOAC군에서 10% 낮았으며(RR 0.90, 95% CI 0.85-0.95, $p = 0.0003$), 두개내 출혈은 절반(RR 0.48, 95% CI 0.39-0.59, $p < 0.0001$)이었지만, 위장관 출혈이 25% 더 많았다(RR 1.25, 95% CI 1.01-1.55, $p = 0.04$) [76]. NOAC의 뇌졸중 감소는 분석된 모든 소그룹에서 일관되게 관찰되었다. NOAC의 출혈 감소 효과는 INR 조절이 잘 안 되는 병원 또는 지역에서 훨씬 더 크게 나타났다(상호작용 $p = 0.022$). 특히, 와파린에 비해 NOAC의 두개내 출혈의 실질적인 감소는 INR 조절 수준과 무관한 것으로 보인다[53,77].

만성 신질환 환자에서 경구 항응고 요법

심방세동 환자에서 만성 신질환을 가진 환자는 약 14.3%이며[6], 이 중 말기 신질환 환자는 1.5%이다[8]. 만성 신질환 환자들은 뇌경색의 위험성뿐만 아니라 출혈의 위험성도 높다[78-81]. 크레아티닌 청소율 15-50 mL/min 정도로 중등도 및 중증의 신장 기능 저하가 있는 환자들에서도 항응고제는 안전하게 사용할 수 있으며, 적절한 항응고 요법(INR 2-3)은 좋은 결과를 보였다[82]. 대규모 스위스 연구에서도 뇌졸중 위험도는 만성 신질환 환자에서 와파린 사용시 낮았다(위험도 0.76, 95% CI 0.72-0.80) [83]. 출혈은 약간 상승하였으며 특히 치료 시작시 많이 발생하였다[84]. 주요 NOAC 연구의 메타분석에 따르면, 경증 혹은 중등도의 만성 신질환자는 와파린보다 NOAC을 사용할 때 뇌졸중, 전신 색전증, 혹은 주요 출혈의 빈도가 낮았다[85]. 신장 기능은 NOAC의 용량 조절을 위하여 정기적으로 모니터링되어야 한다[86].

만성 신질환 환자에서 와파린을 사용할 때에는 목표 INR은 2에서 3 사이이며, NOAC의 용량은 줄이는 것이 좋다. 다비가트란 110 mg 1일 2회, 리바록사반 15 mg 1일 1회, 에독사반 30 mg 1일 1회로 감량하고, 아픽사반은 크레아티닌 ≥ 1.5 mg/dL이면서, 나이 ≥ 80 세 또는 체중 ≤ 60 kg이면, 2.5 mg 1일 2회로 감량한다[40-43]. 한국인에서 추천되는 NOAC의 용량 감량 기준은 다음과 같다(Table 4) [70].

투석 환자에서 경구 항응고 요법

투석 환자의 대략 8명 중 한 명은 심방세동을 앓고 있고, 그 발병률은 2.7/100환자-년(patient-year)이다[87]. 투석하는 환자들에서 심방세동은 사망률 증가와 관련되어 있다[87]. 혈액 투

Table 4. Dose reduction criteria for NOAC

	Dose reduction criteria	Dose
Dabigatran	Creatinine clearance 30-50 mL/min P-glycoprotein inhibitors ^a Clopidogrel, aspirin, NSAIDs Increased bleeding risk ^b Age 75 years or more	110 mg bid
Rivaroxaban	Age 80 years or more Creatinine clearance 15-50 mL/min ^c	15 mg qd
Apixaban	At least two: 1) age 80 years or more, 2) body weight 60 kg or less, 3) creatinine \geq 1.5 mg/dL	2.5 mg bid
Edoxaban	P-glycoprotein inhibitors ^a Body weight 60 kg or less Creatinine clearance 15-50 mL/min ^c	30 mg qd

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; bid, bis in die (twice a day); qd, quaque die (once a day).

^aP-glycoprotein inhibitors: amiodarone, verapamil, dronedarone, etc.

^bIncreased bleeding risk: coagulopathy, thrombocytopenia, platelet dysfunction, recent major trauma or biopsy, infective endocarditis

^cShould be used with caution in patients with significant renal impairment (creatinine clearance 15-29 mL/min).

석을 하는 환자들에서 경구 항응고제에 대한 무작위 대조시험은 없고, 중증의 만성 신질환(크레아티닌 청소율 < 25-30 mL/min) 환자들에서 NOAC에 대한 무작위 연구도 없다. 투석을 하는 환자들의 데이터베이스 분석 결과에 따르면 와파린 사용은 뇌졸중 발생 위험도에 영향이 없거나, 높일 수 있다[88-91]. 캐나다 인구집단 분석 결과에 따르면 뇌졸중 발생의 조정 위험비는 1.14 (95% CI 0.78-1.67)이고, 출혈의 조정 위험비는 1.44 (95% CI 1.13-1.85)이다[92]. 반면 덴마크 연구 결과는 투석 환자들에서 경구 항응고제가 효과가 있음을 시사한다[93]. 결국, 심방세동이 있는 투석환자들에서 항응고제(와파린 및 NOAC)에 대한 무작위 대조 연구가 필요하다.

신장이식 환자에서 경구 항응고 요법

신장이식을 받은 환자에서는 경구 항응고 요법에 대하여 조사한 무작위 연구는 없다. 경구 항응고제는 이식된 신장의 사구체 여과율 측정 값에 따라 투여하여야 하며, 항응고제와 면역 억제제의 약제 상호작용에 유의해야 한다.

항응고 요법의 대체 치료로 항혈소판제 사용이 가능한가

항혈소판제 단독 요법의 뇌졸중 예방 효과에 대한 근거는 매우 부족하다[52,54,56]. 비타민 K 길항제는 뇌졸중, 전신 색전증, 심근경색, 혈관 질환에 의한 사망을 아스피린, 클로피도그렐을 이용한 항혈소판제 단독 혹은 복합보다 더욱 효과적으로 예방한다(아스피린의 연간 위험도는 5.6%인데 반하

여 비타민 K 길항제는 3.9%이다) [94]. TTR이 높은 경우에 이득이 좀 더 크다[46]. 항혈소판 치료는 출혈 위험도를 증가시키는데[95], 특히 항혈소판제 중복 사용시 증가시켜서(단독 1.3%, 중복 2.0%), 항응고제 단독으로 사용할 때와 동일하다[65,94,96,97]. 따라서 항혈소판제는 심방세동 뇌졸중 예방에 추천되지 않는다.

경피적 좌심방귀 폐색술 또는 외과적 좌심방귀 결찰술/제거술

1. 외과적인 좌심방귀 결찰술 또는 제거술 후에도 뇌졸중의 위험이 있는 심방세동 환자에서는 경구용 항응고제를 유지하는 것을 권고한다(class I, level of evidence B) [98,99].
2. 좌심방귀 폐색술은 항응고 요법의 금기인 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방 목적으로 고려해볼 수 있다(예: 비가역적인 요인에 의한 주요 출혈 사건을 경험한 환자) (class IIb, level of evidence B) [100-102].
3. 심방세동 환자가 심장 수술을 받는 경우 뇌졸중 예방을 목적으로 외과적 좌심방귀 결찰술 또는 제거술을 고려해볼 수 있다(class IIb, level of evidence B) [103].
4. 흉강경을 이용한 심방세동 수술을 받는 환자에서 외과적 좌심방귀 결찰술 또는 제거술을 고려해 볼 수 있다(class IIb, level of evidence B) [104].

좌심방귀 폐색술 기구

중재시술을 통한 경피적 좌심방귀 폐색술과 결찰술은 주로 등록 연구나 관찰 연구를 통해 결과들이 보고되었는데[105-108],

유일하게 Watchman[®] 기구(Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, United States)만이 경구용 항응고제인 비타민 K 길항제와 전향적 무작위 시험을 통해 치료 효과 및 안전성을 비교한 연구 결과가 보고되었다[100,102,109,110]. 이 연구들(PROTECT AF, PREVAIL)을 통해서 좌심방귀 폐색술은 중등도 이상의 뇌졸중 위험도를 가진 환자들에서 뇌졸중을 예방하는 효과가 비타민 K 길항제보다 열등하지 않으며, 장기간 추적 관찰을 보았을 때 출혈 위험도를 낮출 수 있음을 보고하였다. 이와 같은 결과는 대상 환자의 메타분석과 등록 연구들에서도 확인할 수 있었다[101,111]. 그러나 좌심방귀 폐색술은 시술 중 심각한 합병증을 일으킬 수 있으며, 그 합병증 발생률은 보고에 따라 다양하다[105,112-114]. 하지만 최근 유럽의 대규모 등록 연구 결과에 따르면 높은 시술 성공률(98%)과 허용할 수 있는 30일 합병증 발생률(4%)을 보고하고 있다[115]. 향후 다양한 기구의 개발 및 연구, 충분한 시술경험 축적으로 시술성과 합병증은 더욱 개선될 것으로 예상된다.

과거에는 경구용 항응고제인 비타민 K 길항제 투약으로 효과적인 뇌졸중 예방에 실패하였거나 출혈성 합병증을 경험한 환자들 현재는 새로 나온 경구용 항응고제인 비타민 K 비의존성 경구 항응고제로 비교적 효과적으로 치료받고 있다[58,75,116]. 그러나 장기적 항응고 요법의 금기에 해당하는 환자에서는 아직까지 뚜렷한 치료 방침은 없는 실정이다. 이와 같이 환자를 대상으로 Watchman[®] 기구를 통한 시술한 ASA plavix feasibility study with watchman left atrial appendage closure technology 연구 결과, 경피적 좌심방귀 폐색술은 뇌졸중 발생률을 현격히 낮출 수 있음을 보여주었다 [102]. 그러나 이와 같은 결과를 임상에 보편적으로 적용하기에 앞서 적절하게 설계된 연구를 통해 임상적, 통계적 의미를 확인하고 좌심방귀 폐색술이 어떤 환자들에서 어떻게 사용되는 것이 최선인가에 대해 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

외과적인 방법을 통한 좌심방귀 결찰술 또는 제거술

외과적인 방법을 통한 좌심방귀 결찰술 또는 제거술은 지난 수십 년간 다양한 심장 수술에서 함께 사용되어 왔다. 외과적 좌심방귀 결찰술 또는 제거술에 대한 메타분석 결과, 뇌졸중의 위험도뿐만 아니라 사망률도 현격히 감소시킬 수 있음이 확인되었으나[117], 다른 관찰 연구 결과에서는 외과적인 좌심방귀 결찰술 또는 제거술 후 불완전한 폐색 또는 잔류 좌심방귀가 적지 않게 발견되며[118], 좌심방귀가 불완

전하게 폐쇄되어 잔류 혈류가 있을 경우 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있는 것으로 보고하고 있다[98,99,103,119,120]. 외과적인 승모판 수술 환자를 대상으로 외과적 좌심방귀 제거술의 효과를 살펴본 소규모 연구 결과, 뇌졸중의 발생에 있어서 유의한 감소 효과가 없는 것으로 나타났으므로 외과적인 좌심방귀 제거술 후에도 뇌졸중의 위험이 있는 환자에서는 장기적 항응고 요법을 유지하는 것이 바람직하다고 권장하고 있다. 따라서 좌심방귀의 수술적 제거 후 장기적 항응고 요법에 대하여는 현재 진행 중인 대규모 무작위 배정 연구 결과의 확인이 반드시 필요하겠다[119].

뇌경색의 이차 예방

1. 뇌경색의 과거력이 있는 심방세동 환자에서, 비타민 K 길항제보다 NOAC가 추천된다(class I, level of evidence B).
2. 항응고 치료 도중에 일과성 뇌허혈이나 뇌경색이 발생한 경우, 약물 순응도에 대한 확인이 필요하다(class IIa, level of evidence C).
3. 항응고 치료 도중에 중등도 이상의 허혈성 뇌경색이 발생한 경우, 항응고제는 경색의 중증도에 따라 3-12일간 중단해야 한다(class IIa, level of evidence C).
4. 뇌경색 발생 후 항응고 치료 시작 전까지는, 아스피린의 사용을 고려해야 한다(class IIa, level of evidence B).
5. 두개내 출혈이 발생한 환자에서 출혈의 원인 또는 위험 인자가 적절히 조절되었다면, 항응고 치료는 4-8주 후에 재시작할 수 있다(class IIb, level of evidence B).
6. 허혈성 뇌경색 직후 저분자량 헤파린을 사용하는 것은 권장되지 않는다(class III, level of evidence A).
7. INR이 1.7 이상인 상태(다비가트란을 사용 중인 환자라면 activated partial thromboplastin time [aPTT]이 정상치 이상으로 증가된 경우)에서는 tissue plasminogen activator (rtPA) 등의 전신적인 혈전용해제 사용은 권장되지 않는다(class III, level of evidence C).
8. 일과성 뇌허혈이나 뇌경색 후에 경구 항응고제와 항혈소판제의 병용 요법은 권장되지 않는다(class III, level of evidence B).

급성기 뇌경색의 치료

급성기의 뇌경색과 관련한 증상이 발생하고 4.5시간 이내의 전신적인 혈전 용해제 투여(rtPA)는 효과적인 치료법으로 인정되고 있다. 이전에 항응고 치료를 받고 있던 환자에서는 주의를 요하지만, INR 1.7 이하이거나, 다비가트란 투여 48시간이 지난 경우라면 혈전 용해제의 투여가 가능하다[121,122]. NOAC의 경우 특정 길항제의 투여를 한 후 혈전 용해제를 투여하는 것에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 상황이다.

뇌경색 후 항응고 치료의 시작

심방세동이 있는 일과성 뇌허혈이나 허혈성 뇌경색 환자에서 NOAC를 비롯한 항응고제 치료의 개시나 재개에 따른 위험도와 이익에 대한 전향적 연구는 아직까지 없다. 기존의 무작위 NOAC 연구[40-43]에서는 7-30일 이내의 일과성 뇌허혈 발작이나 허혈성 뇌경색 환자는 제외되었다. 따라서 유럽 부정맥학회는 1-3-6-12일 원칙에 따른 항응고제 치료 개시 권고안을 따른다[86]. 일과성 뇌허혈 발작이 있는 환자는 뇌영상 검사(computed tomography 혹은 magnetic resonance imaging)상 뇌출혈이 배제된 경우, 1일 뒤부터 항응고제를 시작할 수 있다. 경한 허혈성 뇌경색 환자의 경우엔 3일 뒤에 항응고제를 시작하며, 중등도의 허혈성 뇌경색 환자에서는 6일 뒤, 중증의 허혈성 뇌경색의 경우 12일 뒤에 항응고제 치료를 고려한다(Fig. 2). 이 때 추가적으로 고려하여야 할 사항은 경색의 크기, 고령이나, 출혈의 위험 인자(조절이 불량한 고혈압, 심한 말초혈관 질환, 최근의 급성 관동맥증후군

혹은 관상동맥 스텐트 시술 이후 3제 요법 필요) 유무이다.

뇌출혈 후 항응고제의 시작

뇌출혈 이후 언제부터 항응고 치료를 시작해야 하는지에 대한 전향적인 연구는 아직 없다. 그러나 현재까지의 연구 결과를 바탕으로 심방세동이 있는 환자에서 뇌출혈과 관련된 위험 요인들(고혈압 등)이 교정된다면, 4-8주 이후에 항응고 치료를 다시 시작하는 것으로 알려져 있다[116,123].

항응고 치료에 따른 출혈 최소화를 위한 전략

1. 중증의 출혈이 있는 심방세동 환자에서 출혈이 호전될 때까지 경구 항응고제 복용을 중단한다(class I, level of evidence C).
2. 출혈 사건 발생 후 항응고제를 재시작할 때에는 ‘다학제적 심방세동팀’을 통하여 가능한 모든 방법(다른 항응고제의 사용, 좌심방귀 폐색술, 출혈 위험 인자 교정, 뇌경색 위험 인자 교정 등)에 대한 검토 후 치료 방침을 결정해야

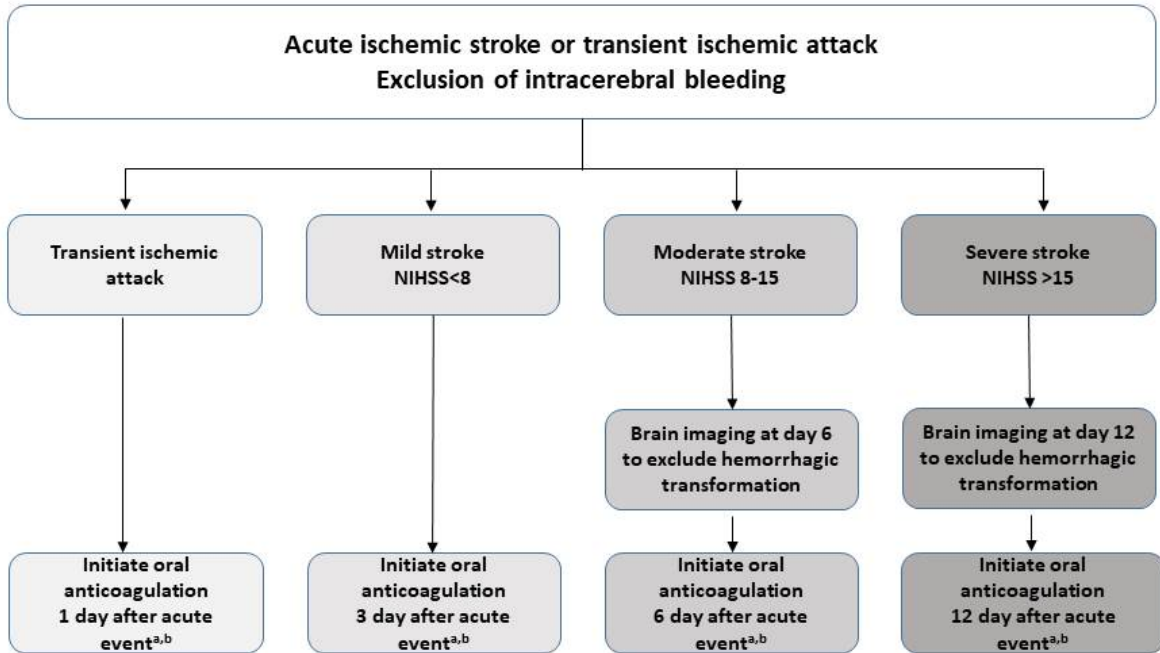


Figure 2. Initiation of oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation patients after stroke. ^aFactors favoring earlier initiation of oral anticoagulation therapy: small infarction, cardiac thrombus on echocardiography, no need for percutaneous gastrostomy, no need for carotid surgery, no hemorrhagic transformation, clinically stable, young patient, and well-controlled blood pressure. ^bFactors favoring more delayed initiation of oral anticoagulation therapy: moderate or large infarction, need for percutaneous gastrostomy, need for carotid surgery, hemorrhagic transformation, clinically unstable, elderly patient, and uncontrolled blood pressure. NIHSS, National Institutes of Health Stroke Severity Scale.

- 한다(class IIa, level of evidence B) [119].
3. 항응고 치료를 받는 환자들에게 과도한 알코올 섭취를 피하도록 교육하고 치료를 할 수 있도록 한다(class IIa, level of evidence C).
 4. 항응고제를 복용중인 고혈압 환자에서 출혈 위험을 줄이기 위해 혈압을 잘 조절한다(class IIa, level of evidence B) [124].
 5. 위장관 출혈 위험이 높은 경우, 다비가트란 150 mg 1일 2회, 리바룩사반 20 mg 1일 1회, 에독사반 60 mg 1일 1회를 제외한 나머지 NOAC 또는 와파린이 선호된다(class IIa, level of evidence B) [41,58,68,125-128].
 6. 출혈 위험을 줄이기 위해 75세 이상 고령의 환자에서 다비가트란을 쓰는 경우 용량을 줄인다(110 mg 1일 2회) (class IIb, level of evidence B) [125].
 7. 와파린 치료를 시작할 때 유전자 검사를 하는 것은 추천되지 않는다(class III, level of evidence B) [129].
 8. 수술로 인해 항응고 치료의 중단이 필요한 경우, 헤파린으로 연결 치료를 하는 것은 인공 판막을 가지고 있는 환자들을 제외하고는 큰 이득이 없는 것으로 보인다(class III, level of evidence B) [130,131].

이전의 다양한 메타분석에 의하면 와파린 사용자의 연간 주요 출혈 발생률은 2.0-2.1%/year로 알려져 있다[132]. 우리나라 환자들을 분석하였을 때 항응고제를 사용하는 심방세동 환자의 연간 뇌출혈 발생률은 약제에 따라 0.5-1.3%/year로 알려져 있다[64]. 따라서 교정 가능한 출혈 위험 인자를 적극적으로 치료하는 것이 항응고제 복용 환자의 합병증 예방에 무척 중요하다.

조절되지 않는 고혈압

항응고제를 사용하는 환자의 혈압이 잘 조절되지 않으면 출혈 합병증이 증가할 수 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 항응고 치료를 받는 심방세동 환자에서 수축기 혈압이 잘 유지되도록 하는 것이 매우 중요하다[133]. 혈압 조절은 고혈압 치료의 최신 가이드라인에 따른다[134].

출혈 과거력

항응고제를 사용하는 모든 환자에서 이전에 출혈을 경험하였는지 빈혈이 동반되었는지 확인하는 것은 중요하다. 항응고제 사용 환자에서 가장 흔한 출혈 합병증은 위장관계 출혈이다. NOAC 제제의 3상 연구에서, 와파린과 비교하여 다비가트란 150 mg 1일 2회[125], 리바룩사반 20 mg 1일 1회 [135] 혹은 에독사반 60 mg 1일 1회[41] 용법을 사용하였을 때 위장관계 출혈 위험도가 상승하였다. 또한 다비가트란

110 mg 1일 2회[125] 혹은 아픽사반 5 mg 1일 2회[42] 용법은 출혈 합병증에 있어 와파린과 동등한 안전성을 보인 바 있다. 하지만 최근의 현실 세계 연구들에서 NOAC 제제들 모두 와파린과 동등한 뇌졸중 예방 효과를 보이면서도 출혈 위험에 있어 안전함이 확인되고 국내 연구에도 동일한 결과를 보였다[63,64,70,136].

출혈 병력이 있었던 사람이라 하더라도 해당 출혈의 원인 인자가 확실히 교정되었다면 항응고제를 다시 사용할 수 있다. 출혈 합병증 중 가장 위중하다고 할 수 있는 뇌출혈 합병증이라 하더라도 그 원인이 분명하고(예: 조절되지 않은 고혈압 등) 치료에 의해 교정되었다면 항응고제를 다시 사용할 수 있다[116,123,137-139].

불안정한 INR 및 적절한 NOAC 용량

항응고제로 와파린을 복용하는 환자의 경우 INR 조절이 잘 되지 않으면 출혈 합병증의 위험이 상승할 수 있음이 잘 알려져 있다[46,47]. INR 조절 목표는 2.0은 넘되 3.0은 넘지 않는 것이며 이러한 적정 수치를 치료 기간 중 70% 이상의 기간 동안 유지하기를 권고한다[140]. 이러한 목표가 잘 지켜지지 않을 경우에는 와파린 대신 NOAC 제제로의 변경을 고려해야 한다[50]. 특히 아시아인에서는 INR 조절이 잘 되지 않는 것으로 알려져 있어 와파린을 사용하고자 한다면 정기적인 INR 모니터링에 유의해야 한다[141]. NOAC 제제의 용량 감량 여부는 나이, 몸무게, 신기능 등을 고려하는 사용 지침에 맞게 적용해야 출혈 합병증을 최소화할 수 있다 (Table 4).

알코올 남용

알코올 남용은 항응고 치료를 받는 환자들에게 낮은 약물 순응도, 간질환, 정맥류 출혈, 주요 외상의 위험과 같은 원인들로 인해 출혈의 위험을 높인다[39]. 심한 알코올 남용과 폭음 습관은 경구 항응고 치료를 받아야 하는 사람들에게 꼭 고쳐야 할 습관이다.

낙상과 치매

심방세동 환자들에게 낙상과 치매가 직접적으로 뇌출혈을 증가시킨다는 증거는 아직 없지만, 높은 사망률과 관련이 있다[142,143]. 그러므로 항응고 치료는 심한 낙상의 위험이 높거나(간질 혹은 여러 위축으로 인해 쉽게 넘어질 수 있는 사람) 보호자가 없어 약물 순응도를 알 수 없는 치매 환자들

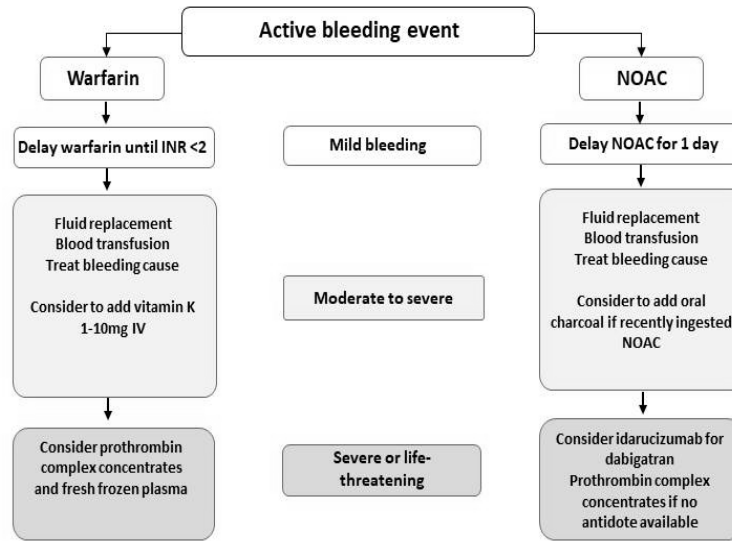


Figure 3. Management of a bleeding event in patients receiving oral anticoagulation. NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; INR, international normalized ratio.

에게는 중지해야 한다.

유전자 검사

와파린의 대사에는 여러 음식 및 약물과의 상호 작용뿐만 아니라 많은 유전체 변이들이 관여한다[129]. 이전에 와파린의 사용 용량을 조절하기 위한 유전자 정보의 유용성에 대해 여러 임상 연구가 시행되었다[144-146]. 그 연구들에서 유전자 검사는 와파린을 투여받는 환자들에게 출혈의 위험과 적절한 항응고 치료적 범위 기간에 미치는 영향이 미미하였다. 따라서 유전자 검사는 현재 더 이상 임상에서 추천되지는 않는다[147].

헤파린 연결 치료의 역할

대부분의 심혈관 질환 중재술(경피적 관동맥 중재술 혹은 이식형 인공심박동기 삽입술)은 항응고 치료를 유지한 상태에서 안전하게 시행될 수 있다. 항응고 치료의 중단이 필요한 경우에, 헤파린 연결 치료(heparin bridging therapy)를 하는 것은 인공 판막을 가지고 있는 환자들을 제외하고는 이득이 되지 않는다. 1,884명의 심방세동 환자를 대상으로 한 무작위 연구에서 헤파린 연결 치료를 안 하는 것이 하는 것에 비하여 동맥 색전증 발생(각각 0.4%와 0.3%) 위험은 차이가 없

었고, 주요 출혈 위험이 의미 있게 낮았다(각각 1.3%와 3.2%) [130]. 국내 연구에서도 동일한 결과가 보고되었다[131]. 항응고 치료 중단은 뇌졸중의 예방을 위해 최소한으로 시행되어야 한다.

심방세동 환자의 출혈시 치료

경증, 중등, 중증 출혈시 치료

항응고 치료 중인 심방세동 환자에서 출혈이 발생할 경우 전반적인 평가는 출혈 병소, 출혈시간, 출혈의 중증도, 마지막 항응고제를 복용한 시간 그리고 만성 신질환, 알코올 남용, 현재 복용 중인 약 등과 같이 출혈에 영향을 줄 수 있는 다른 위험 요인들이 함께 포함되어 평가가 이루어져야 한다. 검사실 검사는 헤모글로빈, 헤마토크릿, 혈소판 수, 신기능 검사가 이루어져야 하고 와파린 복용 중인 환자에서는 prothrombin time (PT), aPTT 검사도 포함되어야 한다. 다비가트란을 복용 중인 환자는 aPTT 외 검사는 유용한 정보를 제공하지 않으므로, aPTT 검사만 시행한다. 다비가트란을 복용 중인 경우 diluted thrombin time, anti-factor Xa 분석, factor Xa inhibitor 분석과 같은 특이적인 검사가 존재하지만 항상 이용 가능한 것은 아니며 출혈 관리에 있어 불필요한 경우가

Table 5. Guidance for temporary interruption of NOAC before surgery

	Dabigatran	Apixaban, edoxaban, rivaroxaban	Low-risk surgery	High-risk surgery
	Low-risk surgery	High-risk surgery		
Creatinine clearance >80 mL/min	24 hours	48 hours	24 hours	48 hours
Creatinine clearance 50-80 mL/min	36 hours	72 hours	24 hours	48 hours
Creatinine clearance 30-50 mL/min	48 hours	96 hours	24 hours	48 hours
Creatinine clearance 15-30 mL/min	Not indicated	Not indicated	36 hours	48 hours

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.

많다[148,149].

경구 항응고제를 복용하는 환자에서 급성 출혈 발생시 출혈의 정도에 치료 전략을 수행할 수 있다(Fig. 3). 경증의 출혈 사건 발생시 출혈 부위 직접 압박이나 지혈을 위한 간단한 수술적 치료 같은 보존적 요법을 시행하고, 와파린을 복용하는 경우 잠시 복용을 중단하도록 한다. NOAC의 경우 대개 짧은 반감기를 가지고 있기 때문에, 복용을 중단할 경우 12-24시간 이내에 출혈이 멈출 것으로 예상된다. 중증도의 출혈 사건은 수술이나 수액 치료가 필요할 수 있으며, 즉시 출혈 원인에 대한 진단과 치료가 이루어지도록 한다(예: 내시경). 만약 NOAC을 복용한지 2-4시간 이내라면 숯(charcoal) 복용이나 위세척이 도움이 될 수 있다. 혈액 투석은 다비가트란의 경우 유용하지만 다른 NOAC의 경우 덜 효과적이다.

즉각적인 항혈전 효과에 대한 반전(reversal) 치료는 중증의 출혈이나 생명을 위협하는 출혈 사건 발생시 시행된다. 생명을 위협하는 출혈을 관리하기 위해 각 기관에서 적절한 절차를 마련하여 출혈 초기에 즉각적인 조치가 이루어져야 한다. 와파린의 경우 비타민 K 투여보다 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP) 수혈이 훨씬 빠르게 응고 기능을 회복시키고, 프로트롬빈 복합제제(prothrombin complex concentrates, PCC)를 주면 더 빠르게 응고 기능을 회복시킨다[150]. Registry data는 와파린 투여로 INR > 1.3인 환자에서 FFP와 PCC 동시 투여가 두개내 출혈에서 사망률을 낮추었다는 보고가 있다[151]. 188명을 대상으로 한 다기관 연구에서 급히 수술을 받아야 하거나 침습적인 시술을 받는 환자에서 4가지 factor로 구성된 PCC를 주었을 때, 혈장만 주었을 때보다 INR을 원래대로 되돌리는데 훨씬 효과적이고 지혈이 잘 되었고 보고하였다[152]. 따라서 만약 특별한 길항제가 없는 NOAC을 이용하는 환자라면 중증도의 출혈시 PCC 투여를 고려해 볼 수 있다.

현재까지 상용화된 유일한 NOAC 길항제는 다비가트란 길항제인 idarucizumab이다. Idarucizumab은 다비가트란에 붙

는 항체이고, 빠르게 용량 의존적으로 작용하며 과도한 응고를 유발하지 않고, 프로트롬빈 합성을 촉진하지 않는다[153]. Andexanet alpha는 효소 활성이 결핍되어 변형된 재조합 Xa 인자이며, 건강한 성인에서 factor Xa 항응고제의 항응고 효과를 되돌리며, 기전은 알 수 없지만 일시적으로 혈액 응고 검사 수치를 증가시킨다[154]. 그 외에 ciraparantag (PER977)은 현재 개발 중이고, 트롬빈 저해제와 factor Xa 저해제를 직접적으로 역전시키고, enoxaparin은 간접적으로 역전시킨다[155]. 이러한 약제의 임상적 유용성은 더 연구가 필요하다.

출혈 위험이 높은 심방세동 환자에서 경구 항응고제

출혈을 조절하기 위해서는 항응고제 복용을 중단해야 하지만, 출혈 사건 이후 장기간 경구 항응고제를 중단해야 하는 경우는 거의 없다. 경증의 출혈이 경구 항응고제를 중단해야 하는 이유일 때는 항응고제의 종류를 바꾸는 것이 합리적이다. 주요 출혈을 야기하는 원인들(조절되지 않는 고혈압, 위장관 궤양, 뇌동맥류 등)은 치료 가능한 경우가 많다. 출혈 사건 이후 항응고제의 재시작 여부는 임상적 상황에 따라 결정한다[116,156].

경구 항응고제의 중단 및 재개를 포함한 다소 어려운 결정은 뇌졸중 재발 예방과 출혈 위험성을 고려하여 전문팀에서 결정하는 게 좋다. 일부 환자의 경우 좌심방귀 제거나 폐쇄가 대안이 될 수도 있다.

수술 전 NOAC의 중단

출혈의 위험성이 큰 수술이나 주요 장기의 수술의 경우에는 48시간 전에 NOAC을 중단하고 중증도의 출혈 위험성이 있는 수술/시술의 경우에는 24시간 전에 중단한다. 긴급 수술의 경우라도 마지막 NOAC 복용 후 최소 12시간 후에 수술을 하는 것이 좋다. 다비가트란의 경우에는 신기능이 저하된 환자에서는 약물의 배설이 느리므로 조금 더 일찍(최장 96시간 전) NOAC을 중단하는 것이 좋다(Table 5). 다비가트

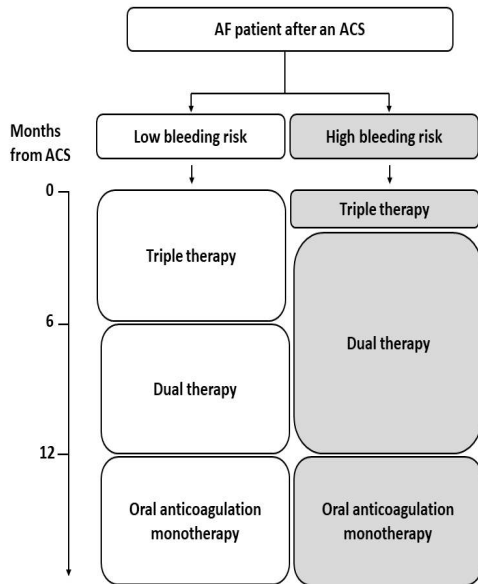


Figure 4. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation. AF, atrial fibrillation; ACS, acute coronary syndrome.

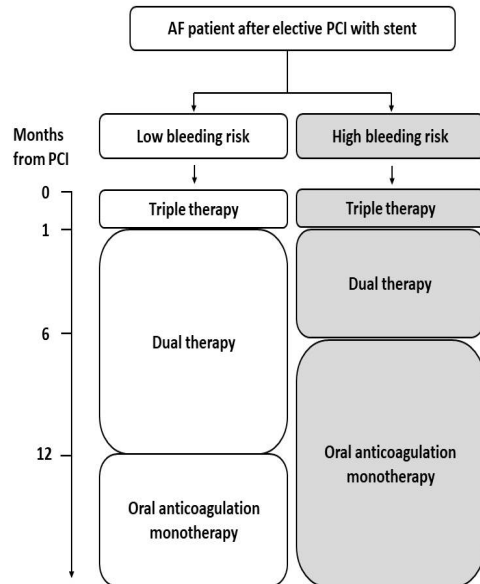


Figure 5. Antithrombotic therapy after elective percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation. AF, atrial fibrillation; PCI, percutaneous coronary intervention.

란은 길항제인 idarucizumab이 상용화되어 있으므로 응급 수술이 필요한 경우 이를 사용하여 항응고 효과를 역전시킨 후 수술을 진행할 수 있다[153].

관상동맥 중재 시술을 받은 환자에서 항응고제/항혈소판제 복합 요법 사용 지침

1. 심방세동이 동반된 안정형 협심증 환자에서 관상동맥 스텐트 삽입 후 1달간은 아스피린, 클로피도그렐, 경구 항응고제의 3제 요법이 추천된다(class IIa, level of evidence B).
2. 심방세동이 동반된 급성 관동맥증후군 환자에서 관상동맥 스텐트 삽입 후 1-6개월간은 아스피린, 클로피도그렐, 경구 항응고제의 3제 요법이 추천된다(class IIa, level of evidence C).
3. 심방세동이 동반된 급성 관동맥증후군 환자에서 관상동맥 스텐트 삽입을 하지 않았다면, 12개월까지 항혈소판제와 경구 항응고제의 2제 요법이 추천된다(class IIa, level of evidence C).
4. 심방세동이 동반된 안정형 협심증 또는 급성 관동맥증후군 환자에서 관상동맥 스텐트 삽입술 후 다비가트란 또는 리바록사반과 항혈소판제의 2제 요법을 고려할 수 있다(class IIa, level of evidence B).
5. 3제 복합 요법을 할 때 프라스그렐(prasugrel) 또는 티카그레리(ticagrelor)는 클로피도그렐과 비교하였을 때 출혈 위험이 높으며 아직 근거가 충분하지 않기 때문에 추천되지 않는다(class III, level of evidence B).

항응고제 단일 요법에 비해서 이중 항혈소판제를 추가하는 것은 출혈 위험을 적어도 2-3배 증가시킨다. 따라서 먼저 출혈 위험이 높지 않은지 평가를 해야 하며 항응고 치료 적응증이 맞는지 다시 한 번 확인해야 한다. 프로톤펌프 억제제를 사용하여 위장관 보호를 하는 것이 추천된다. 와파린의 용량은 목표 INR 수치에서 낮은 편으로 조절되도록 잘 모니터 하여야 하며 NOAC를 처방할 때는 저용량이 추천된다.

관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 심방세동 환자 경우에는 초기 일정 기간 항응고 약제, 아스피린과 클로피도그렐의 3제 복합 요법을 사용하다가, 이후 항응고제와 단일 항혈소판약제(클로피도그렐이 선호됨)의 2제 요법으로 변경하는 것이 추천된다(Figs. 4 and 5). WOEST연구에서 클로피도그렐과 항응고제는 유지하면서 아스피린을 제외하는 것에 대해 분석하였다 [157]. 항응고 치료를 하면서 관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 573명의 환자(심방세동 환자 70%)가 2제 요법과 3제 복합 요법으로 무작위 분류되었다. 2제 요법군에서 출혈 발생률은 낮은 반면 심근경색, 뇌경색, 재관류술, 스텐트내 혈전의 발생률은 양 군 간에 큰 차이가 없었다. 1년째 사망률 또한 2제 요법군에서 더 낮았다(2.5% vs. 6.4%). 클로피도그렐과 항응고제를 사용한 2제 요법은 출혈 위험이 높은 경우 대안이 될 수 있지만 뇌경색, 급성 관동맥증후군 재발 위험에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요하다[158].

3제 복합 요법을 할 때 프라스구렐(prasugrel) 또는 티카그레러(ticagrelor)는 클로피도그렐과 비교하였을 때 출혈 위험이 높으며 아직 근거가 충분하지 않기 때문에 추천되지 않는다[159]. 복합 요법의 적절한 기간은 명확하지 않지만 기간이 길어지면 출혈 위험이 높아지기 때문에 가능한 짧게 사용하는 것이 좋다. 최근 급성 관동맥증후군이 있었던 30,866명을 포함한 메타분석에서 NOAC를 단일(4,135명) 또는 이중 항혈소판 약제(26,731명)에 추가하는 것의 영향을 분석하였다[160]. NOAC의 추가는 심방세동이 없는 환자에서는 허혈 위험을 약간 감소시킨 것에 반해 출혈 위험은 79-134% 정도 증가시켰다. 따라서 3제 복합 요법의 기간은 최소화하여야 하며 환자가 안정적이라면 1년 후에는 항응고 약제 단일 요법이 추천된다.

최근, 급성 관동맥증후군 환자를 포함한 관상동맥 스텐트 삽입 환자군에서, 다비가트란 또는 리바룩사반과 항혈소판제 한 가지(주로 클로피도그렐)의 2제 요법을 와파린을 포함한 3제 요법과 비교한 무작위 대조 연구에서, 2제 요법군이 허혈성 심장사건의 발생에 있어서 비열등하며 출혈 위험성은 유의하게 감소시킨다는 연구 결과가 발표되었다[161,162]. 아픽사반 또는 에독사반을 사용한 비슷한 디자인의 연구가 진행 중이며, 향후 NOAC를 포함한 2제 요법이 3제 요법을 대체할 가능성이 있다[163].

중심 단어: 심방세동; 항응고제; 진료 지침; 색전증 및 혈전증; 뇌졸중

REFERENCES

1. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360-1420.
3. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, Gillis AM, Samuel Wann L, John Camm A. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J* 2013;34:1471-1474.
4. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA* 2015;313:1950-1962.
5. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, et al. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med* 2012;125: 603.e1-e6.
6. Kim TH, Yang PS, Kim D, et al. CHA2DS2-VASc score for identifying truly low-risk atrial fibrillation for stroke: a Korean nationwide cohort study. *Stroke* 2017;48:2984-2990.
7. Kang SH, Choi EK, Han KD, et al. Risk of ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation not receiving oral anticoagulants-Korean nationwide population-based Study. *Circ J* 2017;81:1158-1164.
8. Kim TH, Yang PS, Uhm JS, et al. CHA2DS2-VASc score (congestive heart failure, hypertension, age \geq 75 [doubled], diabetes mellitus, prior stroke or transient ischemic attack [doubled], vascular disease, age 65-74, female) for stroke in asian patients with atrial fibrillation: a Korean nationwide sample cohort study. *Stroke* 2017;48:1524-1530.
9. Lee SR, Choi EK, Han KD, Cha MJ, Oh S. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation and estimated thromboembolic risk using the CHA2DS2-VASc score in the entire Korean population. *Int J Cardiol* 2017;236:226-231.
10. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
11. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015;65:635-642.
12. Lip GY, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with non-valvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1385-1394.
13. Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, et al. Oral anticoagulation and the risk of stroke or death in patients with atrial fibrillation and one additional stroke risk factor: The Loire Valley atrial fibrillation project. *Chest* 2016;149:960-968.
14. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G; Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2016;47:1364-1367.

15. Friberg L, Skeppholm M, Terént A. Benefit of anti-coagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA₂DS₂-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:225-232.
16. Allan V, Banerjee A, Shah AD, et al. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart* 2017; 103:210-218.
17. Lip GY, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost* 2015;114:826-834.
18. Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GY, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2012;10:1745-1751.
19. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM* 2014;107:955-967.
20. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4: 14-21.
21. Overvad TF, Nielsen PB, Lip GY. Treatment thresholds for stroke prevention in atrial fibrillation: observations on the CHA₂DS₂-VASc score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:37-41.
22. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1582-1590.
23. Lee JM, Kim JB, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. Additional value of left atrial appendage geometry and hemodynamics when considering anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation with low CHA₂DS₂-VASc scores. *Heart Rhythm* 2017;14:1297-1301.
24. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964;1:1209-1212.
25. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J* 1962;24: 349-357.
26. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1557-1566.
27. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med* 1960;52:741-749.
28. Wilson JK, Greenwood WF. The natural history of mitral stenosis. *Can Med Assoc J* 1954;71:323-331.
29. Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E, Rosendaal FR. Warfarin and aspirin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1994;330:507-508; author reply 508-509.
30. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1998;128: 885-889.
31. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-1214.
32. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:3377-3385.
33. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2015;132: 624-632.
34. Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, et al. Edoxaban for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves. *Circulation* 2017; 135:1273-1275.
35. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395-401.
36. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-719.
37. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387:2302-2311.
38. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:3258-3264.
39. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.
40. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran ver-

- sus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
41. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
 42. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
 43. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
 44. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.
 45. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost* 2015;113:1370-1377.
 46. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-2037.
 47. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
 48. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009;124:37-41.
 49. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-977.
 50. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (section III). position paper of the ESC Working Group on thrombosis--task force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost* 2013;110:1087-1107.
 51. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-2789.
 52. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
 53. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-983.
 54. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;106:739-749.
 55. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-640.
 56. Själander S, Själander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014;16:631-638.
 57. Raunsø J, Selmer C, Olesen JB, et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:1886-1892.
 58. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157-164.
 59. Choi WS, Kim JH, Jang SY, et al. Optimal international normalized ratio for warfarin therapy in elderly Korean patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Arrhythm* 2016;17:167-173.
 60. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest* 2013;144:1555-1563.
 61. Gallego P, Roldán V, Marin F, et al. SAME-TT₂R₂ score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2014;127:1083-1088.
 62. Lip GYH, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT₂R₂ score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2014;146:719-726.
 63. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016;353:i3189.
 64. Cha MJ, Choi EK, Han KD, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2017;48:3040-3048.
 65. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in pa-

- tients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
66. Olesen JB, Sørensen R, Hansen ML, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulated naïve atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace* 2015;17:187-193.
 67. Choi EJ, Lee IH, Je NK. Inadequate stroke prevention in Korean atrial fibrillation patients in the post-warfarin era. *Int J Cardiol* 2016;220:647-652.
 68. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE trial (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141-2147.
 69. Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2018;49:98-106.
 70. Joung B. Real-world data and recommended dosage of non-vitamin K oral anticoagulants for Korean patients. *Korean Circ J* 2017;47:833-841.
 71. Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, et al. Thromboembolic, bleeding, and mortality risks of rivaroxaban and dabigatran in Asians with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1389-1401.
 72. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal-full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-441.
 73. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288-2295.
 74. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955-962.
 75. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-1153.
 76. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
 77. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000521.
 78. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-2394.
 79. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:429-435.
 80. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-2830.
 81. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-970.
 82. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2599-2604.
 83. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:297-306.
 84. Jun M, James MT, Manns BJ, et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ* 2015;350:h246.
 85. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;117:69-75.
 86. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-1507.
 87. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3816-3822.
 88. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098-1106.
 89. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2223-2233.

90. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2662-2668.
91. Schwartzberg S, Lev EI, Sagie A, Korzets A, Kornowski R. The quandary of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2016;117:477-482.
92. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129:1196-1203.
93. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471-2482.
94. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
95. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
96. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
97. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke* 2009;40:1410-1416.
98. Budera P, Straka Z, Osmancik P, et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J* 2012;33:2644-2652.
99. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left atrial appendage occlusion study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;150:288-293.
100. Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12.
101. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2614-2623.
102. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with atrial fibrillation) trial. *Circulation* 2013;127:720-729.
103. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:847-854.
104. Boersma LV, Castella M, van Boven W, et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation* 2012;125:23-30.
105. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:296-304.
106. Lewalter T, Kanagaratnam P, Schmidt B, et al. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:626-630.
107. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:1397-1416.
108. Kim JS, Lee H, Suh Y, et al. Left atrial appendage occlusion in non-valvular atrial fibrillation in a Korean multi-center registry. *Circ J* 2016;80:1123-1130.
109. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-542.
110. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1988-1998.
111. Santoro G, Meucci F, Stolcova M, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER cardiac plug. *EuroIntervention* 2016;11:1188-1194.
112. Badheka AO, Chothani A, Mehta K, et al. Utilization and adverse outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation in the United States: influence of hospital volume. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:42-48.

113. Pison L, Potpara TS, Chen J, et al. Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2015;17:642-646.
114. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, et al. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:565-572.
115. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J* 2016;37:2465-2474.
116. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anti-coagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;313:824-836.
117. Casu G, Gulizia MM, Molon G, et al. ANMCO/AIAC/SICI-GISE/SIC/SICCH Consensus Document: percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation patients: indications, patient selection, staff skills, organisation, and training. *Eur Heart J Suppl* 2017; 19(Suppl D):D333-D353.
118. Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, Schwartzbard A, Tunick PA, Kronzon I. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:468-471.
119. Whitlock R, Healey J, Vincent J, et al. Rationale and design of the left atrial appendage occlusion study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:45-54.
120. Aryana A, Singh SK, Singh SM, et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm* 2015;12: 1431-1437.
121. Xian Y, Liang L, Smith EE, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012;307:2600-2608.
122. Mazya MV, Lees KR, Markus R, et al. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol* 2013;74:266-274.
123. Park YA, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Heart Rhythm* 2016;13:1794-1802.
124. Felmeden DC, Lip GY. Antithrombotic therapy in hypertension: a cochrane systematic review. *J Hum Hypertens* 2005;19:185-196.
125. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anti-coagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123: 2363-2372.
126. Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anti-coagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350:h1585.
127. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857.
128. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2015;132:194-204.
129. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy-who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102:268-278.
130. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-833.
131. Kim TH, Kim JY, Mun HS, et al. Heparin bridging in warfarin anticoagulation therapy initiation could increase bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients: a multi-center propensity-matched analysis. *J Thromb Haemost* 2015;13:182-190.
132. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace* 2013;15:787-797.
133. Hughes M, Lip GY; Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007; 100:599-607.
134. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34:2159-2219.
135. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:891-900.
136. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vi-

- tamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356:j510.
137. Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol* 2015;104:418-429.
138. Lee SJ, Shin DH, Hwang HJ, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with previous ulcer on oral anticoagulation therapy. *Am J Cardiol* 2012;110:373-377.
139. Lee SJ, Sung JH, Kim JB, et al. The safety and efficacy of vitamin K antagonist in atrial fibrillation patients with previous ulcer bleeding: Long-term results from a multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5467.
140. Björck F, Renlund H, Lip GY, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016;1:172-180.
141. Oh S, Goto S, Accetta G, et al. Vitamin K antagonist control in patients with atrial fibrillation in Asia compared with other regions of the world: real-world data from the GARFIELD-AF registry. *Int J Cardiol* 2016;223:543-547.
142. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7: 159-166.
143. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, Fauchier L, Lip GY. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Am J Med* 2014;127:972-978.
144. van Schie RM, Wadelius MI, Kamali F, et al. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: the European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics* 2009;10:1687-1695.
145. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009;360:753-764.
146. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358:999-1008.
147. Tang T, Liu J, Zuo K, et al. Genotype-guided dosing of coumarin anticoagulants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015;20: 387-394.
148. Niessner A, Tamargo J, Morais J, et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2017;38: 1710-1716.
149. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 1128-1139.
150. Hanley J. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004;57:1132-1139.
151. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2015;78:54-62.
152. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015;385:2077-2087.
153. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-520.
154. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-2424.
155. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1736-1745.
156. Staerk L, Fosbøl EL, Gadsbøll K, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation usage according to age among patients with atrial fibrillation: temporal trends 2011-2015 in Denmark. *Sci Rep* 2016;6:31477.
157. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-1115.
158. Braun OÖ, Bico B, Chaudhry U, et al. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2015;135:26-30.
159. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2060-2066.
160. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1670-1680.
161. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N*

- Engl J Med 2017;377:1513-1524.
162. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med 2016;375:2423-2434.
163. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful Percutaneous Coronary Intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI Trial. Am Heart J 2018;196:105-112.