

## 2018 대한부정맥학회 심방세동 환자에서 NOAC 사용 지침: 처방의 시작과 유지

<sup>1</sup>한양대학교병원 심장내과, <sup>2</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과, <sup>3</sup>인하대학교병원 순환기내과,  
<sup>4</sup>순천향대학교병원 심장내과, <sup>5</sup>가톨릭대학교 성빈센트병원 순환기내과, <sup>6</sup>연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과,  
<sup>7</sup>충북대학교 의과대학 충북대학교병원 심장내과, <sup>8</sup>전남대학교 의과대학 전남대학교병원 순환기내과,  
<sup>9</sup>고려대학교 의과대학 고려대학교 안암병원 순환기내과

박진규<sup>1</sup> · 김 준<sup>2</sup> · 백용수<sup>3</sup> · 이소령<sup>4</sup> · 황유미<sup>5</sup> · 김태훈<sup>6</sup> · 이대인<sup>7</sup> · 이기홍<sup>8</sup> · 심재민<sup>9</sup> · 정보영<sup>6</sup>

## 2018 KHRS Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Korean Patients with Atrial Fibrillation: How to Initiate and Organize the Follow-up

Jin-Kyu Park<sup>1</sup>, Jun Kim<sup>2</sup>, Yong Soo Baek<sup>3</sup>, So-Ryoung Lee<sup>4</sup>, You Mi Hwang<sup>5</sup>, Tae-Hoon Kim<sup>6</sup>, Dae In Lee<sup>7</sup>,  
Ki Hong Lee<sup>8</sup>, Jaemin Shim<sup>9</sup>, and Boyoung Joung<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Hanyang University Seoul Hospital, Seoul; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Inha University Hospital, Incheon; <sup>4</sup>Department of Cardiology, Soon Chun Hyang University Hospital, Seoul; <sup>5</sup>Department of Cardiology, The Catholic University of Korea St. Vincent's Hospital, Suwon; <sup>6</sup>Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; <sup>7</sup>Department of Cardiology, Chungbuk National University College of Medicine, Chungju; <sup>8</sup>Department of Cardiology, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju; <sup>9</sup>Department of Cardiology, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul; Korea

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are alternatives to vitamin K antagonists to prevent stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) and have emerged as the preferred choice. The use of NOACs is rapidly increasing in Korea after coverage by insurance since 2015. However, the rate of prescribing anticoagulants in Korean patients with AF remains low compared to other countries. Most of the NOAC anticoagulant prescriptions are issued at hospitals. As the prevalence rate of AF in Korea is expected to increase rapidly with the increase in the elderly population, the need to prescribe NOACs in primary care clinics will also increase. Therefore, The Korean Heart Rhythm Society organized the Korean Atrial Fibrillation Management

Received: 2018. 10. 19

Accepted: 2019. 1. 7

Correspondence to Jun Kim, M.D., Ph.D.

Department of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3164, Fax: +82-2-2045-4041, E-mail: mdjunkim@gmail.com

Copyright © 2019 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.

Guideline Committee and analyzed all available studies based on the 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of NOACs for managing AF, as well as studies on Korean patients. The authors would like to introduce practical guidelines for NOAC prescriptions in Korean patients with AF. (Korean J Med 2019;94:17-39)

**Keywords:** Atrial fibrillation; Anticoagulant; Practice guideline

## 서론

심방세동 환자에서 비-비타민 K 길항 항응고제(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)는 활발하게 사용되고 있고, 그 처방이 더 늘어날 것으로 예상된다. 이에 맞추어 대한부정맥학회에서는 NOAC 처방의 시작과 유지시 주의할 점에 대하여 설명하고자 한다.

## 본론

### NOAC 사용이 도움이 되는 환자

현재 국내 및 외국에서 다비가트란, 아픽사반, 리바룩사반, 에독사반 등의 NOAC가 비판막성 심방세동에서 뇌졸중 예방을 위하여 허가되어 사용되고 있다. NOAC는 인공 기계 판막 또는 중등도 이상의 승모판 협착증을 가진 환자에서만 효과가 입증되지 않았다. 따라서 NOAC는 그 외 모든 판막 질환에서는 효과적으로 사용이 가능하다(Table 1) [1-3]. 최근 발표된 2016 European Society of Cardiology 진료 지침에서는 ‘비판막성’이라는 용어가 삭제되었으며, 대한부정맥학회 실용 지침에서도 혼동을 피하기 위하여 “비판막성”이란 용어

를 삭제하였다[1,3]. 하지만 이 용어는 임상 연구의 제외 기준에 포함된 최초의 단어이기 때문에 각 NOAC의 제품 특성 요약에 기술되어 있다.

최근에는 비타민 K 길항제(vitamin K antagonist; 대한민국에서는 와파린만이 사용 가능하므로, 와파린으로 기술함)의 사용이 필요한 판막 질환 환자를 evaluated heart valves, rheumatic or artificial (EHRA) 1형, 그리고 NOAC 및 와파린 상용이 모두 가능한 환자를 EHRA 2형으로 분류하기도 한다[3]. EHRA 2형은 와파린 또는 NOAC로 혈전색전증 예방이 필요한 심방세동 환자들이며, 중등도 이상의 승모판 협착을 제외한 모든 판막 질환, 승모판 성형술, 조직 판막 치환 또는 경피적 대동맥 판막 중재술(trans-catheter aortic valve implantation)을 포함한다[3]. EHRA 2형 환자군은 NOAC 무작위 연구들에 포함되어 있고, 와파린과 비슷한 효능 및 안정성을 보였기 때문에[3-9], 이들 환자에서는 NOAC가 사용될 수 있다(Table 1) [1,3,10]. 하지만, 조직판막 치환술 또는 판막 성형술을 시행받은 심방세동 환자의 치료에 대해서는 논란이 있다[3,6,7,11]. 판막 치환술 자체로 장기간의 경구 항응고제 치료가 대부분의 환자에서 필요하지 않지만, 동반된 심방세동의 치료를 위한 NOAC의 사용은 타당한 치료 옵션이다. 류마

**Table 1. Indications and contraindications for NOACs in patient with atrial fibrillation**

Valvular heart disease and condition	Eligibility for NOAC use
Mechanical prosthetic valve	Contraindicated
Mitral stenosis (moderate to severe)	Contraindicated
Other native valvular diseases (mild-moderate aortic stenosis or regurgitation, degenerative mitral regurgitation, etc.)	Indicated
Aortic stenosis, severe	Limited data
Bioprosthetic aortic valve, > 3 months postoperatively	Indicated
Bioprosthetic mitral valve, > 3 months postoperatively	Indicated, except rheumatic mitral stenosis
Mitral valve repair, > 3 months postoperatively	Indicated
PTAV and TAVI	Limited data
Hypertrophic cardiomyopathy	Few data, but patients may be eligible

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; PTAV, percutaneous transluminal aortic valvuloplasty; TAVI, transcatheter aortic valve implantation.

티스성 승모관 협착증에 조직판막 치환술을 시행한 경우는 예외에 해당한다. 이 환자들에서 승모관 치환술 후 승모관 혈류는 정상화되지만 심방은 여전히 확장되어 있고 비정상적이다. 따라서, 와파린이 선호되는 옵션이지만 추가 연구가 필요하다.

경피적 대동맥 판막 기술 이후 NOAC 사용에 대한 전향적인 연구는 없고, 이들 환자에서는 항혈소판제 단독 또는 복합 요법이 필요하다[2]. 경구 항응고제의 추가는 출혈 위험을 상승시키고 적절한 조합 및 기간에 대해서는 진행 중인 연구 결과를 기다려 보아야 한다.

비후성 심근증 환자에서 심방세동은 혈전색전증의 위험인자이다[12,13]. 기계 판막 또는 류마티스성 승모관 협착증과 달리 NOAC가 와파린과 비교하여 열등하다고 추론할 만한 합리적인 근거가 없다. 반대로 비후성 심근병증에 동반된 심방세동은 좌심실 구혈률이 유지된 심부전 환자에서의 심방세동과 많은 유사성이 있고, 높은 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 점수 환자에서 NOAC의 효과가 증명되었으므로, NOAC 치료는 적절하다고 할 수 있다[14-16].

#### NOAC를 사용하는 환자의 약제 시작 및 추적 관찰 계획

##### 항응고 치료의 적응증 및 와파린과 NOAC의 선택

항응고 치료 적응이 되는 환자 선정 및 와파린과 NOAC의 선택은 주의가 필요하며 진료 지침이 도움이 될 수 있다. 모든 NOAC는 신기능에 따른 용량 조절이 필요하고 심한 신기능 저하에서는 사용이 금지되어 있기 때문에, 신기능에 대한 정보가 필요하다. 또한 각 약제마다 보유하고 있는 고유의 특성, 환자 개개인의 임상 요인, 환자의 선호도 모두가 고려되어야 한다[17-19].

대한부정맥학회 심방세동 가이드라인은 특히 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위하여 항응고 치료를 시작하는 환자의 경우, NOAC의 종합적인 임상적 이득에 바탕하여, NOAC의 특별한 금기증이 없는 한 와파린보다 NOAC를 선호하고 있다(class I, level of evidence A) [20].

##### NOAC 종류 및 용량의 선택

국내에서는 다비가트란, 리바룩사반, 아픽사반, 에독사반 등 전 세계적으로 시판되고 있는 네 가지 모든 NOAC가 처방 가능하고, 각각의 용량 감량 기준에 따라 적절한 용량으로 처방 가능하다. 국내 보험 기준으로는 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC

점수가 2점 이상인 경우 급여 인정이 된다. 네 가지 NOAC 모두 대규모 무작위 임상 시험에서 효능과 안전성이 입증되었다. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE, 아픽사반)과 ROCKET-AF (리바룩사반) 연구에서는 기본적으로 한 가지 용량이 주 용량으로 연구되고 환자 특성에 따라 용량을 감량하도록 설계되었다[21,22]. 이에 반하여 randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY, 다비가트란)와 Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation (ENGAGE-AF, 에독사반) 연구는 고용량, 저용량 군에 모두 충분한 환자 수를 배정하여 연구가 설계되었고 에독사반의 경우에는 고용량, 저용량 군 내에서 특정 특성을 가진 환자에서 용량을 감량하도록 설계되었다[23,24]. 가능한 표준 용량의 NOAC를 사용해야 하며, 용량 조절은 ‘2018 대한부정맥학회 심방세동 환자에서 항응고제의 적합한 선택 및 용량 권고안’에 따라 시행한다[25]. 환자가 함께 복용하고 있는 약제에 대한 검토가 필요하며 약제 간 상호작용도 고려하여야 한다. 또한 환자의 나이, 체중, 신기능, 다른 동반 질환도 고려되어야 한다. 과거 위장관 출혈이나 궤양이 있었던 환자나 항혈소판 약제의 복용이 함께 필요한 경우에는 위장관 출혈의 위험도 감소를 위하여 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI) 복용을 고려한다[26,27]. PPI의 사용은 와파린이나 항혈소판 약제 사용에서 위장 보호 효과가 증명되었으나, NOAC에서의 데이터는 제한적이다[28-31]. 환자별 특성에 따라 NOAC 종류 선택에 도움을 주는 진료 지침을 참고하기 바란다[32-35].

##### NOAC 복용을 위한 항응고 치료 카드 및 교육의 중요성

와파린을 복용하는 환자들과 마찬가지로 NOAC를 복용하는 환자들도 치료에 대한 상세한 교육은 중요하다. 이에 따라 대한부정맥학회에서 제시하는 통일된 NOAC 환자 관리 카드 사용을 추천한다(Figs. 1 and 2).

매 진료마다 환자에게 복용법을 교육하고, 복용 순응도를 확인이 중요하다. 또한 약을 깜박하고 복용하지 못하였을 때 어떻게 해야 하는지 교육해야 하며, 여행시에 약을 항상 지참하는 것을 강조하는 것이 중요하다. NOAC 환자 관리 카드에 이러한 주요 사항들이 포함되어 있다. 자세한 환자 교육을 위하여 다음의 참고문헌을 이용할 수 있다[17,19,36,37].

### 응급 시 연락 정보

**이 환자에게 응급 상황이 발생했을 때에는, 아래의 연락처로 연락 부탁드립니다.**

이름: \_\_\_\_\_  
전화번호: \_\_\_\_\_

이름: \_\_\_\_\_  
전화번호: \_\_\_\_\_

### 진료 병원 및 담당 의사 정보

병원명: \_\_\_\_\_

의사명: \_\_\_\_\_

주소: \_\_\_\_\_

전화번호: \_\_\_\_\_

**환자께서는 이 카드를 항상 휴대하시기 바랍니다. 그리고, 진료 시에는 의사나 치과의사 및 약사, 간호사 등의 의료진에게 보여주시기 바랍니다.**

- 비타민 K 길항 항응고제 (NOAC) 는 혈액을 묽게 하며, 혈전의 위험을 감소시킵니다.
- NOAC은 기존 사용되던 와파린에 비해 비편막성 심방세동 환자에서 그 효과와 안정성이 충분히 입증되었습니다. 특히 출혈 (뇌출혈 등) 부작용 측면에서 와파린에 비해 현저히 낮은 위험도를 가집니다.
- 처방 받은 NOAC을 복용하지 않는 것은 혈전으로부터 보호되지 않는 것을 의미합니다.
- 처방 받은 대로 정확하게 **하루 한 번** 복용하세요.
- 혈전과 뇌졸중 발생을 예방하기 위해서는 약물을 건너뛰지 않고 꾸준히 복용하는 것이 중요합니다.
- 의사와 상의 없이 약물을 중단하지 마세요.
- 심한 의상이나 출혈 발생 시, 의사와 상의하세요.
- 의사와 상의없이 다른 약물을 추가 복용하지 마세요.
- 일반의약품인 진통제와 같이 단기간 복용하는 약물의 의사와 상의가 필요합니다.
- 치과의사나 외과의사 등 다른 의사 진료 전에 이 약물을 복용하고 있음을 알려주세요.

### 이럴 땐, 어떻게 해야 하나요?

**1. 어떤 경우 의사에게 상담해야 하나요?**

출혈은 항응고제의 가장 일반적인 부작용입니다. 그러나, 뇌졸중 위험이 출혈 위험보다 위험한 경우 의사들은 항응고제를 처방하고 있습니다. 아래의 출혈 증상이 있는 경우에는 의사와 상담하세요.

- 비정상적인 멍, 코피, 잇몸 출혈이나 상해 부위에서 오랫동안 출혈이 멈추지 않을 때
- 월경보다 생리혈이나 질출혈이 많을 때
- 소변에 피가 섞여 나오거나, 검거나 빨간 변이 나올 때
- 기침 시 피가 나오거나, 피를 토할 때
- 어지럽거나, 창백해지고, 힘이 없어질 때

**2. 약물 복용을 잊었을 때는 어떻게 해야 하나요?**

- 복용을 잊은 경우에는 바로 1회 복용량을 복용합니다. (2회 복용량을 한꺼번에 복용하지 않도록 합니다.)
- 12시간 이상 경과 후, 다음 약을 복용합니다.

**3. 2회 복용량을 한꺼번에 복용한 경우에는 어떻게 해야 할까요?**

- 다음 날 복용을 건너뛰지 않고, 정상적으로 복용을 지속합니다.

### 함께 복용 중인 약물

**함께 복용 중인 항혈소판제:**  
중류, 적응증, 시작/종료 일자 등

\_\_\_\_\_

약물 이름	용량

### 방문 일정

일자, 방문 과 또는 검사 장소, 해야 할 일 등


### 비 비타민 K 길항 경구용 항응고제 (NOAC) 복용 환자를 위한 심방세동 경구용 항응고제 카드

환자 이름: \_\_\_\_\_

생년월일: \_\_\_\_\_

주소: \_\_\_\_\_

경구용 항응고제:

용량: \_\_\_\_\_

복용 시간: \_\_\_\_\_

음식을 관련: \_\_\_\_\_

시작:       년       월       일

Figure 1. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) card for patient taking xarelto or lixiana.

**응급 시 연락 정보**

**이 환자에게 응급 상황이 발생했을 때에는, 아래의 연락처로 연락 부탁드립니다.**

**이름:**  
**전화번호:**

**이름:**  
**전화번호:**

**진료 병원 및 담당 의사 정보**

**병원명:**

**의사명:**

**주소:**

**전화번호:**

**환자께서는 이 카드를 항상 휴대하시기 바랍니다. 그리고, 진료 시에는 의사나 치과의사 및 약사, 간호사 등의 의료진에게 보여주시기 바랍니다.**

- . 비 비타민 K 길항 항응고제 (NOAC) 는 혈액을 묽게 하며, 혈전의 위험을 감소시킵니다.
- . NOAC은 기존 사용되던 와파린에 비해 비판막성 심방세동 환자에서 그 효과와 안정성이 충분히 입증되었습니다. 특히 출혈 (뇌출혈 등) 부작용 측면에서 와파린에 비해 현저히 낮은 위험도를 가집니다.
- . 처방 받은 NOAC을 복용하지 않는 것은 혈전으로부터 보호되지 않는 것을 의미합니다.
- . 처방 받은 대로 정확하게 **하루 두 번** 복용하세요.
- . 혈전과 뇌졸중 발생을 예방하기 위해서는 약물을 건너뛰지 않고 꾸준히 복용하는 것이 중요합니다.
- . 의사와 상의 없이 약물을 중단하지 마세요.
- . 심한 의상이나 출혈 발생 시, 의사와 상의하세요.
- . 의사와 상의없이 다른 약물을 추가 복용하지 마세요.
- . 일반의약품인 진통제와 같이 단기간 복용하는 약물도 의사와 상의가 필요합니다.
- . 치과의사나 외과의사 등 다른 의사 진료 전에 이 약물을 복용하고 있음을 알립니다.

**이럴 땐, 어떻게 해야하나요?**

**1. 어떤 경우 의사에게 상담해야 하나요?**

출혈은 항응고제의 가장 일반적인 부작용입니다. 그러나, 뇌졸중 위험이 출혈 위험보다 위험한 경우 의사들은 항응고제를 처방하고 있습니다. 아래의 출혈 증상이 있는 경우에는 의사와 상담하세요.

- . 비정상적인 멍, 코피, 잇몸 출혈이나 상해 부위에서 오랫동안 출혈이 멈추지 않을 때
- . 평소보다 생리혈이나 질출혈이 많을 때
- . 소변에 피가 섞여 나오거나, 검거나 빨간 변이 나올 때
- . 기침 시 피가 나오거나, 피를 토할 때
- . 어지럽거나, 창백해지고, 힘이 없어질 때

**2. 약물 복용을 잊었을 때는 어떻게 해야 하나요?**

복용을 잊은 경우에는 바로 1회 복용량을 복용합니다. 하지만 다음 약제 복용까지의 시간이 6시간 미만으로 남았을 경우 깜빡한 용량을 건너뛰고 다음 약제 복용 시간에 약을 복용합니다.

**3. 2회 복용량을 한꺼번에 복용한 경우에는 어떻게 해야하니까?**

다음 복용을 건너 뛰고 24시간 후에 다시 복용을 재개합니다.

**함께 복용 중인 약물**

**함께 복용 중인 항혈소판제:**  
중류, 적응중, 시작/종료 일자 등

-----

약물 이름	용량

**방문 일정**

일자, 방문 과 또는 검사 장소, 해야할 일 등

**비 비타민 K 길항 경구용 항응고제 (NOAC) 복용 환자를 위한 심방세동 경구용 항응고제 카드**

**환자 이름:**

**생년월일:**

**주소:**

**경구용 항응고제:**

**용량:**

**복용 시간:**

**음식물 관련:**

**시작:**           년           월           일

Figure 2. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) card for patient taking dabigatran or apixaban.

**추적 관찰**

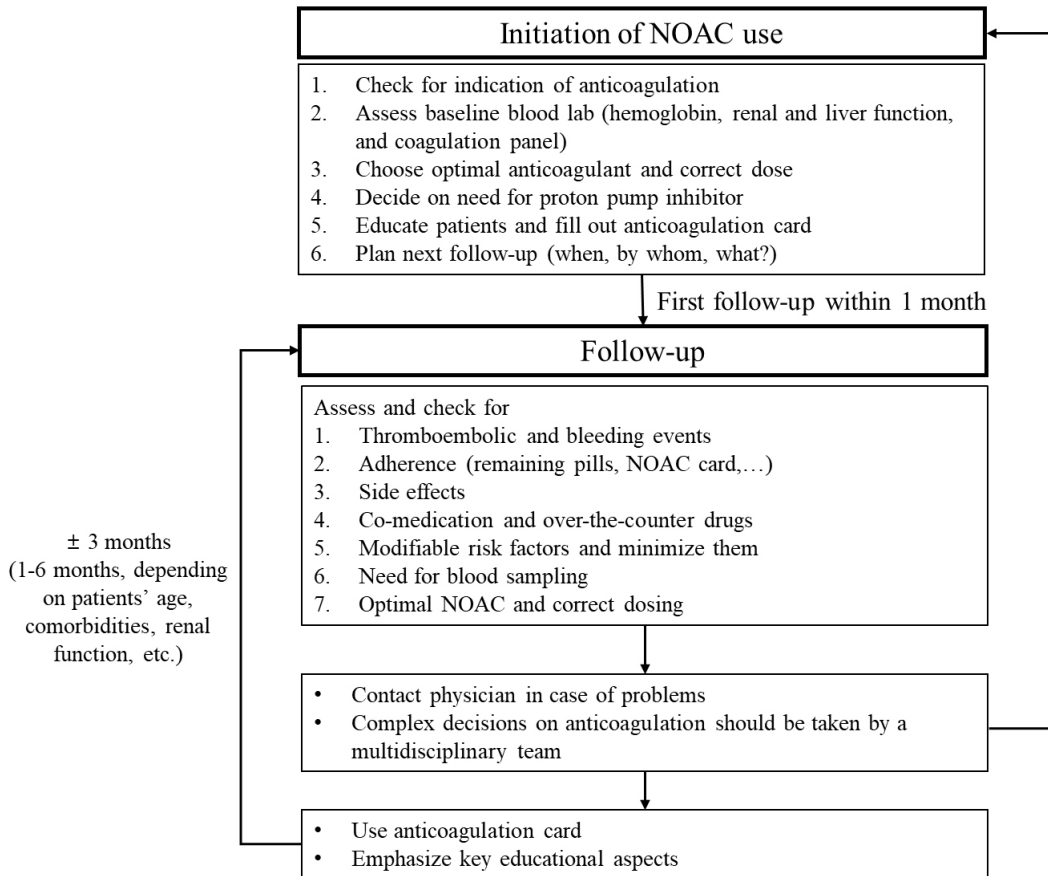
항응고 치료를 받는 심방세동 환자는 세심한 정기적 추적 관찰이 필요하다. 약물 상호작용으로 출혈이 조장될 수도 혹은 뇌졸중을 예방하는 효과가 감소될 수도 있다. 특히 환자가 고령이거나 허약할 경우 발생 가능한 합병증에 대하여 항상 주의해야 한다. 약제를 시작한 이후 한 달 뒤 정기 방문을 추천하고 이후부터는 적어도 3개월에 한 번 정기적으로 진료하는 것을 추천한다. NOAC 처방 경험이 쌓이면 환자 특성이나 진료 기관의 특성을 고려하여 정기적 추적 관찰 기간을 더 길게 설정할 수도 있겠다(Fig. 3) [38,39].

표 2와 그림 3에 상황에 따른 적절한 추적 관찰 시점에 대하여 기술하였다. 가장 중요한 점은 환자 특성에 대한 고려이다. 예를 들어, 고령이거나(75세 이상), 허약한 환자, 간기능이나 신기능에 영향을 미칠 수 있는 동반된 감염이나 암이 있는 환자에서는 신기능을 좀 더 자주 평가하여야 한다[40,41]. 또한 뇌졸중 위험도는 시간이 지남에 따라 변할

수 있기 때문에 환자 방문시 마다 재평가하여야 한다[42]. 출혈 위험도도 마찬가지로 종합적으로 평가되어야 한다 [43-47]. 하지만 높은 출혈 위험도 자체가 항응고 치료의 금기증은 아니다. 그 이유는 출혈 위험에 비례하여 뇌졸중 위험도도 증가하기 때문이다[17,48]. 일단 교정 가능한 위험인자를 최대한 교정하는 것이 추천된다. 또한 노쇠함이나 낙상 위험은 항응고제 사용의 금기증이 아니며, 환자에게 적합한 최상의 항응고제 종류 및 용량을 선택하여 충분한 환자 교육 및 적절한 추적 관찰을 하는 것이 추천된다.

**항응고제의 복약 순응도**

짧은 약제 반감기를 고려하였을 때 NOAC의 복용 순응도는 항응고 효과를 유지하는데 필수적이다[49]. 왜냐하면, 복약 12-24시간 내에 점차적으로 항응고 효과가 감소하기 때문이다. NOAC 복약 순응도 평가를 약제 혈중 농도나 일반적인 응고 검사로 시행함은 모두 적합하지 않다. 특히 동반 질환이



**Figure 3.** Follow-up for patients treated with NOAC. NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.

많거나 고령이거나 신기능 저하가 있거나 노쇠한 환자의 경우 NOAC를 복용하더라도 정기적 추적 관찰이 필수적이다.

실제 진료 환경에서 NOAC 복용 순응도는 38%에서 99%로 보고된다[50-61]. NOAC 복용의 낮은 순응도는 치료로 얻을 수 있는 이득을 심하게 감소시킨다. 최근 ‘실제 진료 환경’ 데이터 분석 결과에서 와파린에 비하여 NOAC의 이득이 임상 연구 결과와 같이 일관되게 보고되었다는 점으로 미루어, 실제 진료 환경에서의 복용 순응도가 우려하였던 만큼 매우 낮지 않고, 대략 적절하였음을 추정할 수 있다[56,62-81]. 그럼에도 불구하고, 복용 중단율은 NOAC 환자 관리에 있어서 여전히 문제이다[51,59,60,67,78,82-89]. 따라서, NOAC 복용 순응도를 증진시키기 위해서는 모든 가능한 방법을 모두 고려해야 하며, 아래와 같은 지침을 제시한다.

**복약 순응도 향상을 위한 실용적 지침(Fig. 3)**

- 1) 항응고치료를 받는 환자에 대한 일반적인 교육과 약제 복용 순응도의 중요성에 대한 교육이 가장 중요하다[18,19,36,37,90,91].
- 2) 환자의 가족들도 복용 순응도의 중요성을 이해할 수 있도록

하고 환자를 도울 수 있도록 교육한다. 3) NOAC를 복용하는 환자의 추적 관찰 스케줄을 계획하고, 이를 환자 관리에 관여하는 다른 전문가들(환자를 담당하는 심장내과 의사, 일반의, 약사, 간호사, 항응고 클리닉, 환자를 진료하는 타과 의료진 등)과도 공유하여야 한다. 환자 관리에 연관된 모든 의료진이 환자의 복용 순응도에 책임이 있다. 4) 일부 국가의 경우 약국의 조제 정보의 네트워크가 잘 이루어져 있어 개개인의 환자에게 처방되는 NOAC의 수를 모두 추적할 수 있다. 이런 경우 약사가 복용 순응도 모니터링에 적극적으로 개입될 수 있으며 이러한 정보는 적절한 처방 및 용량 조절의 대조 검토에 이용될 수 있다. 일부 국가에서는 약사에 의한 추적 관찰과 복용 순응도 모니터링의 증가가 복용 순응도를 향상시켰다[92]. 5) 복용 순응도를 향상시키기 위한 여러 가지 형태의 많은 기술적인 도움 장치들이 개발되고 적용되고 있다. 특수한 약제 포장 용기 혹은 약제 보관 상자(기존 방식 또는 복용이 기록되는 전자 장치와 연계된 방식) 형태가 있어왔고, 최근에는 스마트폰 어플리케이션을 이용하여 환자에게 복용 시간을 알려주는

**Table 2. Checklist for follow-up of patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants**

	Interval	Comments
1. Adherence	Every visit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instruct patient to bring NOAC card</li> <li>• Emphasize importance of strict drug intake schedule</li> <li>• Inform and guide about adherence aids (special boxes, smartphone applications)</li> </ul>
2. Thromboembolism	Every visit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemic circulation (transient ischemic attack, stroke, peripheral)</li> <li>• Pulmonary circulation</li> </ul>
3. Bleeding	Every visit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Nuisance” bleeding: motivate patient to continue anticoagulation</li> <li>• “Significant” bleeding: need for revision of anticoagulation indication, dose or timing</li> </ul>
4. Side effects	Every visit	Carefully assess relationship with NOAC; decide continuation, temporary cessation, or discontinuation and change anticoagulant
5. Co-medications	Every visit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescription drug; over-the-counter drugs (consider pharmacokinetics and drug-drug interaction of NOAC)</li> <li>• Careful history taking: temporary use can be risky</li> </ul>
6. Blood sampling (hemoglobin and renal and liver function)	Every year 6-monthly ( )-monthly If needed	<p>Patients without any specified reason as below</p> <p>≥ 75 years old (especially those taking dabigatran) or frail</p> <p>If patients with CrCl ≤ 60 mL/min: recheck interval = CrCl/10 month(s)</p> <p>If any other condition that may impact renal or kidney function</p>
7. Assess and minimize correctable risk factors for bleeding	Every visit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Particularly: uncontrolled hypertension (systolic &gt; 160 mmHg), medication predispose for bleeding (e.g., aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs), labile international normalized ratio (if on warfarin), excessive alcohol consumption</li> </ul>
8. Assess for optimal NOAC and correct dosing	Every visit	<p>Based on the above, re-assess whether</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. The selected NOAC is the best for the patient</li> <li>b. The selected dose is correct</li> </ol>

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; CrCl, creatinine clearance.

형태의 도움 장치들도 있다[93]. 6) 심혈관 환자에서 일반적으로 1일 1회 용법이 1일 2회 용법보다 복약 순응도가 높다[94-97]. 대부분의 NOAC 복약 순응도를 평가한 연구들에 의하면, 1일 1회 용법이 남은 알약 수 측면에서 더 우수하였다[51,54-57,78,97-100]. 혈전 색전증 예방 효과와 안전성 보장에 대하여 어떤 용법이 더 우수한지는 불분명하지만, 낮은 복약 순응도는 나쁜 임상적 결과와 연관된다[66-69,73-78,101-104]. 1일 1회 용법에서 한번 복약을 놓치는 것이 1일 2회 용법에서 두 번 복약을 놓치는 것보다 항응고 작용의 변동성이 더 클 수 있다는 데이터가 있지만[105], 이러한 변동성이 갖는 임상적 의미는 확인되지 않았다[106]. 7) 낮은 복약 순응도가 의심될 경우 전자 모니터링을 이용하여 환자의 약제 복용 패턴에 관한 정보를 얻고, 환자를 교육하는데 도움을 얻을 수 있다. 전자 약제 복용 모니터링은 원격 모니터링 서비스와 연계될 수도 있고 환자에게 좀 더 빠른 피드백을 제공할 수 있다[107]. 8) 모니터링 하지 않는 NOAC보다는 INR 모니터링이 가능한 와파린을 선호하는 환자들도 있다. 이런 환자군에게도 NOAC 사용이 항응고 효과가 적절하게 유지되는 와파린군과 비교하여도 두개내 출혈의 위험을 현저히 줄이는 등의 최근의 임상연구 결과를 교육하는 것이 필요하다[18,36]. 9) 적절한 교육과 추가적인 도구 사용에도 복약 순응도가 낮은 NOAC 환자들은 다시 와파린으로 전환을 고려해야 한다. 하지만 낮은 복약 순응도를 보이는 환자들은 와파린 사용에도 역시 큰 INR 변동 폭을 보이며 이는 나쁜 임상 경과와 연관된다.

**다른 항응고제로 교체하는 방법**

다른 항응고제로 교체할 때는 반드시 항응고제의 효과를

지속시키면서 출혈 부작용을 줄여야 한다. 이를 위하여 개별 약제의 약역동학을 개개인의 환자에게 적절하게 적용하여야 한다.

*와파린에서 NOAC로의 전환*

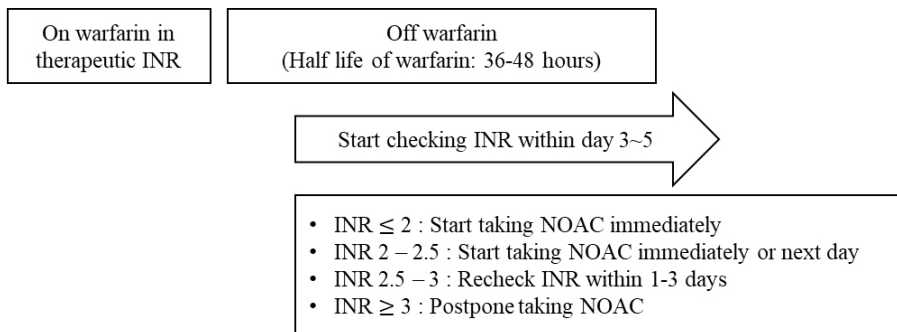
INR 수치가 치료 목표치인 환자에서 NOAC로 약제를 전환하는 경우, NOAC의 투약 시점은 와파린을 중단한 후 INR 수치에 따른 다음의 권고안을 따른다(Fig. 4). 와파린의 반감기는 36-48시간이므로, 이러한 약역동학적 지식을 근거로 하여 약제 중단 후 INR을 다시 확인할 시점을 결정하여야 한다.

*NOAC에서 와파린으로의 전환*

와파린은 작용 시간이 늦기 때문에, 치료 목표의 INR에 도달하기 위해서는 5-10일 정도의 기간이 소요된다. 따라서 NOAC에서 와파린으로 변경하기 위해서는 상당한 시간이 필요하며, NOAC 중단 시점을 적절하게 결정하여야 한다. 와파린에서 NOAC로의 약제 전환을 위한 흐름도를 그림 5에 제시하였다. 일반적으로 부하 용량(loading dose)은 와파린을 사용할 경우에는 필요가 없다.

NOAC는 INR에 영향을 미칠 수 있으므로, NOAC 복용 직전에 INR을 측정하여야 한다는 점을 유념하여야 한다. 또한 NOAC에서 와파린으로 변경을 시작하지 1개월 이내에는 철저히 INR을 측정하여야 한다. ENGAGE-AF 연구에서 NOAC에서 와파린으로 전환이 완료되는 데에는 대략 14일 가량의 기간이 요구되었다[108]. 약제 전환을 위한 흐름도를 준수하였을 때는 뇌경색이나 뇌출혈과 같은 부작용이 적었던 반면[108], 준수하지 않았을 경우에는 부작용이 확연하게 증가하였다[109,110].

**Warfarin → NOAC**



**Figure 4.** Switching from warfarin to NOAC. NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; INR, international normalized ratio.



**NOAC에서 비경구용 항응고제로의 전환**

NOAC 중단 후 동일 약제를 다음에 복용할 시점에 비경구 항응고제인 헤파린을 투여한다.

**비경구 항응고제에서 NOAC로의 전환**

비분획 헤파린 중단 후 2-4시간이 경과한 뒤 NOAC를 투여한다. 저 분자량 헤파린은 중단 후 다음 투여 시점에 NOAC를 투여한다.

**NOAC에서 다른 NOAC으로의 전환**

기존 NOAC 중단 후 기존 NOAC의 다음 투여 시점에 다른 NOAC로 교체하여 투여한다.

**아스피린 또는 클로피도그렐에서 NOAC로의 전환**

아스피린 또는 클로피도그렐 중단 후 바로 NOAC를 복용한다.

**NOAC의 약동학과 약제간 상호작용**

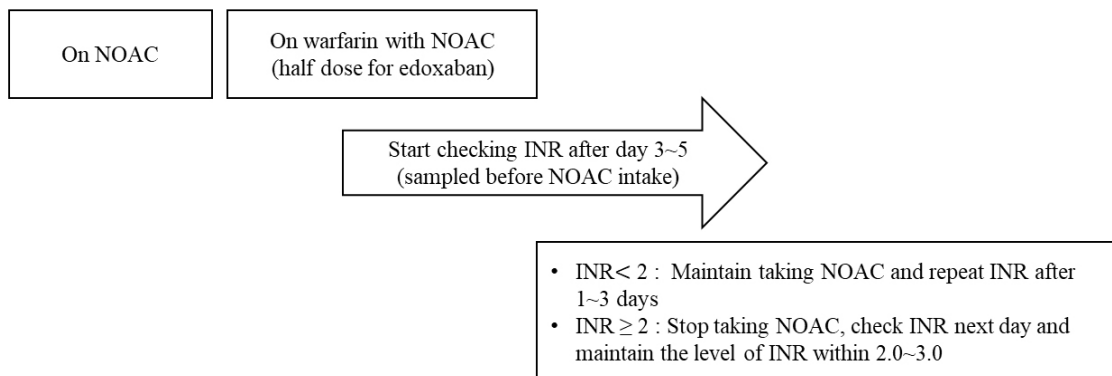
와파린을 사용하는 경우는 여러 음식과 약제 간 상호작용을 신중히 고려해야 한다. NOAC는 이런 상호작용이 상대적으로 적지만, 반드시 동반 약제 및 기저 질환에 대하여 고려해야 한다. 각각 환자들의 특성에 맞는 처방을 해야 하고, 특히 환자가 가진 여러 인자들 간의 상호작용에 대해서도 고려하여야 한다. 상호작용에 대한 정보가 점차 많아 짐에 따라 향후에는 새로운 정보들이 현재의 권고안을 변경시킬 수도 있다.

대부분 NOAC와의 상호작용에는 위장관을 통하여 흡수된 뒤 P-glycoprotein (P-gp)을 통한 재분비 과정이 관여한다. 이

과정에서 약제들 간의 경쟁적인 억제와 약물의 혈중 농도 증가를 일으킨다. P-gp는 신장 배설과도 연관된다[111]. 심방세동 환자에서 사용하는 약제들 중 상당수가 P-gp 억제제이다 (베라파밀, 드로네다론, 아미오다론, 퀴니딘 등). 리바록사반과 아픽사반의 약물 대사는 CYP3A4 type의 Cytochrome P450을 이용하여 이루어진다[112]. 강력한 CYP3A4 억제나 유도가 이들 약제의 혈중 농도에 영향을 미칠 수 있다. 아픽사반의 비대사적 제거는 다양하여 잠재적인 약물 간 상호작용이 상대적으로 적다[113]. 일반적으로, 강력한 P-gp 혹은 CYP3A4 억제 약물을 NOAC와 병용은 권고되지 않는다. 반대로 강력한 P-gp 혹은 CYP3A4 유도 약제를 사용하는 경우, NOAC 약제의 혈중 농도를 현저히 저하시킬 수 있어 이런 약제와의 병용은 금하거나 주의 깊게 사용하여야 한다.

다양한 NOAC의 용량 조절에 대한 알고리즘이 대규모 3상 연구에서 평가되었고, 그 효과와 안전성이 증명되었다. ENGAGE-AF 연구에서만 용량 감소 기준에 포함된 약제를 포함하여 분석하였다. 기존에 발표된 용량 감소 기준에 근거하여 용량을 감소하고, 되도록 정해진 권고 용량에 맞게 사용하는 것이 권장된다. 그러나 출혈 성향이 높거나 여러 인자로 인하여 혈중 약물 농도가 높을 것으로 예상되는 환자들에서는 NOAC 용량 감량이 오히려 합리적일 수 있다[17,114-117]. 저 용량의 NOAC에 대한 전향적 연구는 다비가트란 110 mg 하루 2회와 에독사반 30/15 mg 하루 1회 사용에 대해서만 진행되었다. 다비가트란 110 mg 하루 2회 사용은 비타민 K 길항제와 비교하여 뇌졸중 발생률은 비슷하였고 주요 출혈 사건은 감소하였다[23]. 하지만 이는 불특정한 심방세동 환자들을

**NOAC → Warfarin**



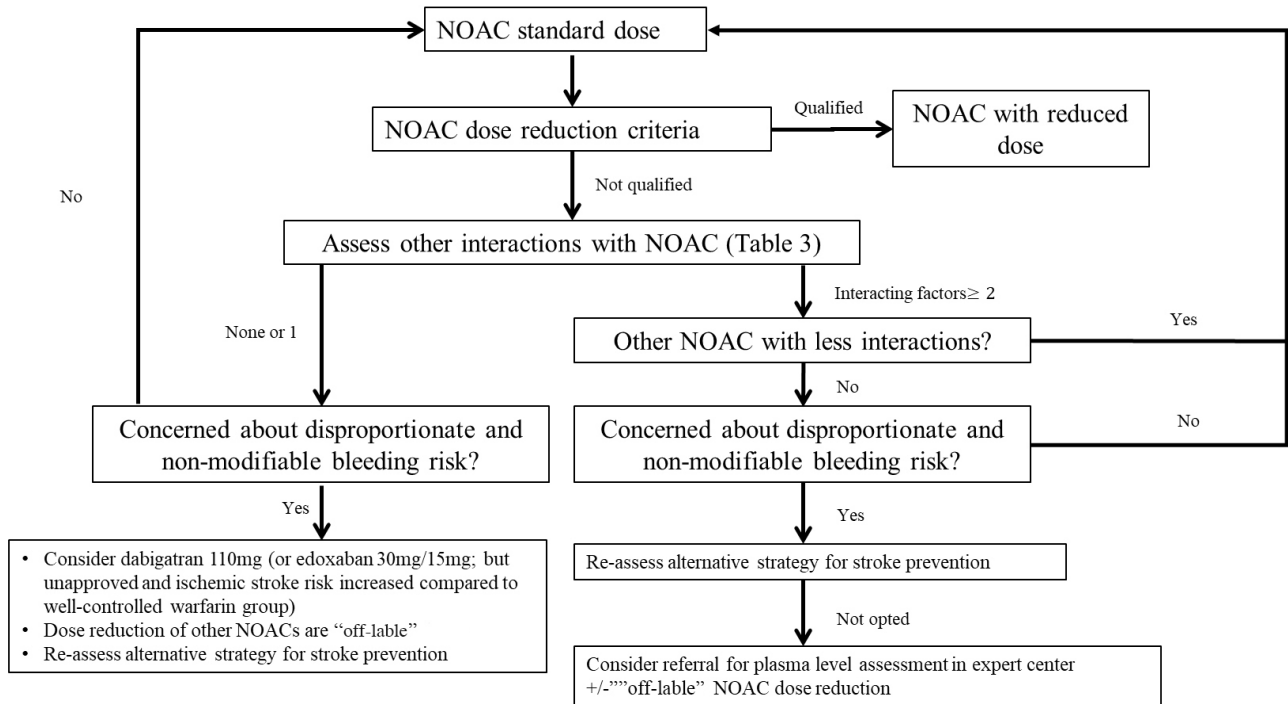
**Figure 5.** Switching from NOAC to warfarin. NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; INR, international normalized ratio.

대상으로 한 연구이기 때문에, 약물의 혈중 농도가 증가된 환자에서의 주요 출혈 사건의 감소 효과는 없을 수도 있다[115,118]. 에독사반 30/15 mg 하루 1회 사용은 비교적 잘 조절되는 비타민 K 길항제 사용군에 비하여 허혈성 뇌졸중이 41% 증가되었기 때문에, 에독사반 저용량 사용은 승인받지 못하였다[24,116]. 하지만 비타민 K 길항제 사용군과 대비하여 주요 출혈, 심혈관계 그리고 모든 원인의 사망률은 에독사반 사용군에서 감소되었다. 따라서, 이런 저용량 NOAC 연구는 뇌졸중 예방 효과에 대해서만 해석이 가능하다[23,34]. 반면, ROCKET-AF나 ARISTOTLE 연구에서는 저용량군이 포함되어 있지 않아 감량된 용량에 대해서는 정보가 제한적이다 [119]. 대다수의 환자에서 “off-label”로 저용량 처방은 이런 이유에서 지양되어야 한다. 실제로, 출혈 경향을 높이는 인자들이 뇌졸중의 위험인자인 경우가 많아(고령, 노쇠함 등) 부적절하게 감량된 용량으로는 뇌졸중의 예방 효과가 충분치 못할 수 있다[120]. 하지만, 특정한 약물 간 상호작용 혹은 특수한 기저 질환이 있는 환자(장기 이식 환자, HIV 약물 복용 중인 환자)에서는 드물게 NOAC의 감량 혹은 중단 등이 필요할 수 있다(Fig. 6). 이런 경우에는 이러한 특수한 약제나

NOAC의 경험이 풍부한 의료 기관에서 관리되어야 한다. 요약하자면, NOAC의 혈중 농도에 영향을 줄 수 있는 약물 간의 상호작용이나 특히 특수한 임상 상황과 동반된 경우, 환자에 맞춰서 NOAC를 적절히 처방하는 것이 중요하다. 다음의 표 3은 NOAC의 혈중 농도에 영향을 미칠 수 있는 여러 약제들에 대하여 정리하였다. 이런 인자들과 대규모 무작위 연구의 결과들을 바탕으로 NOAC의 선택 및 그 용량을 결정할 수 있다. 그럼에도 불구하고 실제로 심방세동 환자에서 사용되는 상호작용이 가능한 상당수의 약제들에 대해서는 정보가 미미하다는 점을 염두해야 한다.

*음식 섭취, 제산제, 비위관을 통한 약물 투여*

리바록사반 15 mg/20 mg은 다른 NOAC와 달리 음식물과 함께 섭취하도록 한다. 다비가트란의 경우, PPI나 H2 blocker와 함께 복용하면 생체 이용률이 약간 감소되지만, 임상적 효과에는 차이가 없다[121,122]. 다른 NOAC에서도 제산제와의 상호작용은 없는 것으로 알려져 있다[123-125]. Fish oil과의 약동학적 자료는 없으나 상호작용은 없을 것으로 생각된다. 비위관을 통한 분말 형태 투약은 아픽사반, 리바록사반, 에독사반에서 생체 이용률에 차이가 없다[126-128]. 하지만



**Figure 6.** Selecting a NOAC according to drug-drug interactions and/or the risk of bleeding. NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.

**Table 3. Drug-drug interactions and other NOAC factors**

	Metabolism	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes	No	Yes
Anti-arrhythmic agents					
Amiodarone	Moderate P-gp competition	+12-60% <sup>a</sup>	No PK data <sup>a</sup>	+40% <sup>a</sup>	Minor <sup>a</sup>
Digoxin	P-gp competition	No effect	No effect	No effect	No effect
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40% <sup>a</sup>	No data	No effect
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% <sup>c</sup>	No PK or PD <sup>a</sup>	+85% <sup>b</sup>	Moderate effect <sup>c</sup>
Quinidine	P-gp competition	+53% <sup>a</sup>	No data	+77% <sup>a</sup>	No data
Verapamil	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	+12-180% <sup>b</sup>	No PK data	+53% <sup>a</sup>	No effect
Other drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	No effect	No data	No effect	No effect
Ticagrelor	P-gp competition	+25% <sup>a</sup>	No data	No data	No data
Clarithromycin Erythromycin	Moderate P-gp competition and strong CYP3A4 inhibition	+15-20% <sup>a</sup>	+60% AUC <sup>a</sup> +30% Cmax <sup>a</sup>	+90% <sup>b</sup>	+34% (erythromycin) <sup>a</sup> +54% (clarithromycin) <sup>a</sup>
Rifampin	P-gp/BCRP and CYP3A4A/CYP2J2 inducers	-66% <sup>d</sup>	-54% <sup>d</sup>	-35% <sup>e</sup>	~ -50% <sup>d</sup>
HIV protease inhibitors	P-gp/BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data <sup>c</sup>	No data <sup>c</sup>	No data <sup>c</sup>	+153% <sup>c</sup>
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data	No data	No data	+42% <sup>a</sup>
Itraconazole; Ketoconazole; Voriconazole	Potent P-gp/BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% <sup>c</sup>	+100% <sup>c</sup>	+87-95% <sup>b</sup>	~160% <sup>c</sup>
Posaconazole	Mild to moderate P-gp inhibition	SmPC <sup>b</sup>	SmPC <sup>c</sup>	No data <sup>b</sup>	SmPC <sup>c</sup>
Naproxen	P-gp competition	No data	+55% <sup>a</sup>	No effect	No data
Other factors					
Age ≥ 80 years		b	a	a	a
Age ≥ 75 years		a	a	a	a
Body weight ≤ 60 kg		a	a	b	a

NOAC, non-vitamin K oral anticoagulant; P-gp, P-glycoprotein; PK, pharmacokinetics; PD, pharmacodynamics; BCRP, breast cancer resistance protein; SmPC, summary of product characteristics.

<sup>a</sup>Consider dose adjustment or different NOAC if 2 or more.

<sup>b</sup>Consider dose adjustment or different NOAC.

<sup>c</sup>Contraindicated/not recommended.

<sup>d</sup>Contraindicated.

<sup>e</sup>The label for edoxaban mentions that co-administration is possible in these cases, but with caution.

다비가트란은 캡슐을 제거하고 가루를 투여하는 것은 생체 이용률을 증가시킬 수 있다.

#### 항부정맥제(rate control/rhythm control agents)

가능한 상호작용은 표 3에 명시되어 있다. 베라파밀에 의한 다비가트란의 P-gp 억제 효과는 베라파밀의 성상에 따라 다양하다. 즉효형의 경우, 다비가트란보다 한 시간 전에 복용하면 다비가트란의 혈중 농도를 180%로 증가시킬 수 있다. 이런 경우 약 투약 간격을 두 시간 이상으로 하면 상호작용은 없어진다. 서방형 제제의 경우, 다비가트란 농도의 60%를 증가시킬 수 있다.

RE-LY 연구에서 베라파밀을 복용하는 경우 다비가트란 농도가 평균 23% 증가한다고 보고하였고[129], 이에 따라 베라파밀 복용이 필요한 환자는 저용량 다비가트란을 사용하도록 권한다. 에독사반도 초기에는 상호작용이 있는 것으로 생각되었으나[130], 3상 연구 분석 후에는 이런 상호작용이 임상적으로 의미가 없음이 확인되어, 이에 따른 용량 감소는 권장되지 않는다. 그러나 다른 요인들과의 상관 관계가 있는지 주의를 해야 한다. 아픽사반이나 리바룩사반에 대하여 베라파밀의 약동학적인 상호작용은 알려진 바가 없다.

딜티아젠은 P-gp 억제 효과가 낮아 상호작용이 적다고 알려졌음에도 불구하고[129], 아픽사반의 혈중 농도를 40% 증가시킨다[131]. 정상 신기능을 가진 환자에서 아미오다론은 에독사반의 AUC를 40% 증가시킨다[132]. 3상 연구에서 저용량 에독사반과 아미오다론 간에는 상당한 상호작용이 있어 혈중 농도 변화에도 영향이 있을 수 있을 것으로 생각된다[133]. 그럼에도 불구하고, 함께 처방하는 경우에도 용량의 감소는 권장되지 않는다.

드로네다론은 다비가트란의 혈중 농도에 큰 영향을 미치므로, 함께 사용하는 것은 금기이다. 에독사반에 대해서도 중등도의 상호작용이 있어 드로네다론을 사용하는 경우 ENGAGE-AF에서도 에독사반 용량을 줄이는 기준이 된다[24]. 리바룩사반과 아픽사반에 대해서는 약동학적으로 알려진 상호작용이 없으나, P-gp와 CYP3A4 상호작용을 근거로 주의를 요한다[134]. 흥미롭게도 최근 연구에서 NOAC 복용 환자에서 수술적 치료 전, 베라파밀, 드로네다론 또는 아미오다론을 함께 복용한 경우, NOAC의 혈중 농도가 유의하게 높았다[135].

#### 기타 약제

일반적으로 NOAC는 CYP나 P-gp/breast cancer resistance

protein (BCRP)을 유도하거나 억제하지 않는다. 이들 대사를 이용하는 미다졸람(CYP3A4), 디곡신(P-gp), 아토바스타틴 (P-gp, CYP3A4)과의 병용 투약이 이들 약제의 혈중 농도를 유의하게 변화시키지는 않는다.

항혈소판제인 티카그렐러(ticagrelor)는 P-gp 억제제이다. 다비가트란 110 mg과 티카그렐러의 병용 투약은 다비가트란 단독 투약에 비하여 다비가트란의 Cmax를 65%까지 증가시킨다. 다비가트란 투여 후 두 시간의 투약 간격을 두고 티카그렐러 180 mg을 투약하였을 때에는 다비가트란의 Cmax와 AUC 증가가 각각 23%와 27%로 확인되었다[136]. 티카그렐러의 부하 용량 복용이 필요할 때는 이와 같이 투약 간격을 길게 하여 복용하는 것을 권한다. 티카그렐러와 다비가트란 110 mg을 함께 복용하는 경우, 다비가트란 단독 복용에 비하여 다비가트란의 AUC와 Cmax가 각각 26%, 29% 증가하였고, 이는 RE-DUAL PCI에서 확인되었다. 그 외 약초에 대해서는 상호작용이 과소 평가되는 경향이 있다. St. John's wort는 강력한 CYP3A4과 P-gp 유도제이며, NOAC 농도를 감소시킬 가능성으로 인하여[137] NOAC와의 병용 사용이 권장되지 않는다.

#### 약동학적 상호작용

약동학적 상호작용과 상관 없이 다른 항응고제, 항혈소판제, NSAIDs의 병용은 출혈의 위험을 증가시킨다[138-140]. 따라서, 이런 약제의 병용은 이득이 출혈보다 높다고 판단되는 경우 주의하여 이루어져야 한다. NOAC와 두 가지의 항혈소판제를 병용하는 3제 요법 기간은 최대한 기간을 줄이는 등의 조율이 필요하다.

#### 다제 약제 복용

여러 약제 복용은 약물 상호작용으로 인한 부작용이 잘 생기는 위험인자이다[141-143]. 하지만, ROCKET-AF와 ARISTOTLE에서, 5가지 혹은 9가지 이상의 다약제를 복용하는 환자들 역시 NOAC는 비타민 K 길항제와 유사한 임상 결과를 보였다[142,143]. 이런 결과는 해석에 제한점이 있지만, 여러 연구의 사후 분석에서 확인되었고, 다약제 중에서도 강력한 CYP3A4 억제제(ketoconazole, ritonavir) 또는 유도제(phenytoin, rifampicin)와의 병용은 금하였다. 비타민 K 길항제군에서도 다약제 복용 환자에서는 임상 사건이 증가하였는데 이는 약물 상호작용뿐만 아니라, 이런 환자들이 기본적으로 고위험군이기 때문이기도 하다. 다약제 복용력이 NOAC 사용의 금기는 아니지만, 이런 고위험군 환자에서는 특별히 주의가 필

요하다.

### 만성 신질환 및 진행된 간질환에서의 NOAC

신장 및 간 기능은 NOAC의 대사 및 배설에 중요한 역할을 하므로 NOAC 사용 및 용량 결정에 반드시 고려되어야 한다.

#### 만성 신질환에서의 경구 항응고 요법

심방세동은 만성 신질환의 발생과 진행을 유발하며, 만성 신질환 환자에서 신기능이 저하될수록 심방세동의 유병률 및 발생률이 상승하는 것으로 알려져 있다[144-147]. 신질환을 동반한 심방세동 환자는 색전증 및 심각한 출혈 위험도 모두가 증가하여 이환율 및 사망률을 증가시키기 때문에 위험도 예측 및 치료가 쉽지 않다[148,149]. 현존하는 4개의 NOAC 모두 일정 부분 신장을 통하여 배설되는데, 그 비율은 다비가트란(80%), 에독사반(50%), 리바록사반(35%), 아픽사반(27%) 순이다(Table 4).

만성 신질환을 가진 심방세동 환자에게 경구 항응고제를 처방하기 전 신기능의 평가에는 여러 공식이 사용되고 있는데, 각각의 공식마다 장점과 단점들이 있다. CKD-EPI 공식은 National Kidney Foundation에서 권장하는 공식으로, 모든 범위의 만성 신질환 단계에서 신뢰도가 높은 것으로 알려져 있다[150]. 그러나 NOAC 사용에 있어서는 Cockcroft-Gault

방식을 이용한 신기능 계산(creatinine clearance, CrCl)을 주로 사용하게 되는데, 이는 대부분의 NOAC 3상 대표 연구들에서 이 방식이 사용되었기 때문이다. 하지만 무엇보다 중요한 점은 신기능의 계산이 어떤 공식으로 이루어지는지 보다 급성 신기능 저하가 있는 상태가 아닌 안정적인 상태에서 신기능의 평가가 이루어져야 한다는 점이다.

또한 NOAC를 복용하는 환자들은 신기능 저하에 대한 조기 감지를 위하여 최소한 1년 간격으로 신기능에 대한 평가가 이루어져야 한다. 만약 신기능 저하가 이미 존재하는 경우(CrCl < 60 mL/min)에는 더 짧은 간격의 신기능 평가가 필요한데, 일반적으로 환자의 CrCl를 10으로 나눈 값이 신기능 검사의 간격(개월)으로 권장된다(예: CrCl 30 mL/min의 경우 3개월에 한 번씩 검사 권장). 또한 환자가 고령, 노쇠, 다양한 동반 질환 등 추가적인 위험인자들을 가지고 있을 경우에는 추가적인 주의 및 짧은 간격의 신기능 검사가 필요할 수 있으며, 특히 다비가트란의 경우 신장 배설 비율이 높기 때문에 각별한 주의가 요구된다.

그와는 반대로, 신기능이 평균 이상으로 높은 환자(CrCl > 95 mL/min)에서 에독사반(60 mg 1일 1회)의 경우 비타민 K 길항제 대비 그 효능이 감소한다는 관찰 결과가 발표된 바 있어 주의가 요구되며, 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서는 2015년 에독사반을 CrCl이 높은(> 95 mL/min)

**Table 4. Difference in absorption and metabolism of NOACs**

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Bioavailability	3-7%	66% without food, 80-100% with food	50%	62%
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/renal of absorbed dose	20%/80%	65%/35%	73%/27%	50%/50%
Plasma protein binding	35%	95%	87%	55%
Dialysability	50-60%	n.a.	14%	n.a.
Liver metabolism (CYP3A4 involved)	No	Yes (hepatic elimination about 18%)	Yes (elimination about 25%)	Minimal (<4%)
Food	No effect	+39% more absorption	No effect	6-22% more absorption
H2B/PPI	-12-30%	No effect	No effect	No effect
Asian ethnicity	+25%	No effect	No effect	No effect
Elimination half-life	12-17 hours	5-9 hours (young) 11-13 hours (elderly)	12 hours	10-14 hours
Other	Dyspepsia (5-10%)	Intake with food mandatory		

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; n.a., not applicable; H2B, H2 blokcer; PPI, proton pump inhibitor.

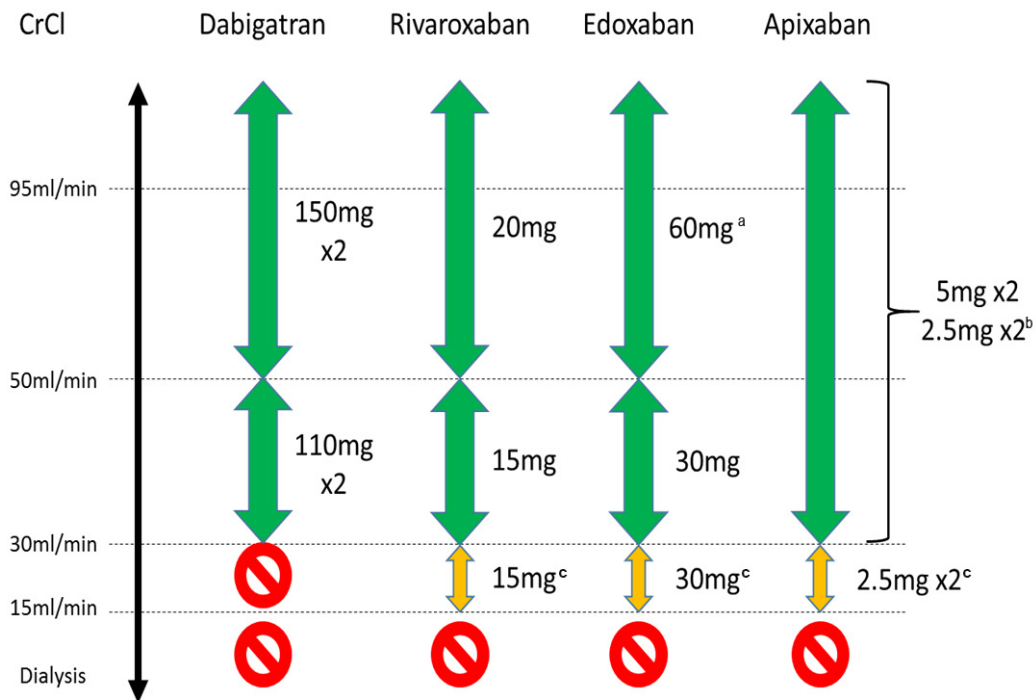
환자군에 사용하는 것에 대하여 다른 NOAC로 변경하여 사용할 것을 권고한 바 있다[24]. 하지만 흥미롭게도 이러한 결과는 리바록사반[151]이나 아픽사반[152]과 같은 Factor Xa inhibitor 계열의 NOAC들에서 모두 유사하게 확인되고 있어 향후 추가적인 연구들이 필요한 실정이다. 그럼에도 불구하고 ENGAGE AF 연구의 사후 분석에 결과 신기능에 따라 에독사반의 안전성 및 전반적인 임상 혜택(net clinical benefit)은 비타민 K 길항제 대비 일관적인 것으로 확인되었다는 점[153], 국내를 비롯한 아시아 환자들의 체격 및 CrCl이 서구와는 상당한 차이가 있어 앞서 언급한 서구의 연구 결과를 국내에 적용하기에는 무리가 있다는 점을 고려할 때 국내 데이터를 기반으로 한 추가적인 연구가 필요하다. 국내에서는 높은 신기능 환자에 대한 추가적인 권고 사항은 아직 없다.

**경도 및 중증도의 신질환(CrCl  $\geq$  30 mL/min)에서의 경구 항응고제**

비타민 K 길항제가 경도 및 중증도의 신질환을 동반한 심방세동 환자의 뇌경색 및 사망률을 감소시킨다는 결과는 이미 잘 알려져 있다[154-157]. 이와 유사하게 4개의 NOAC 모

두 3상 임상 연구들에서 경도 및 중증도의 신질환 환자군에서 비타민 K 길항제 대비 일관적인 효능 및 안전성을 보이고 있다[153,158-161]. 특히 ARISTOTLE 연구의 분석 결과에서는 CrCl 값이 낮은 환자에서도 아픽사반의 비타민 K 길항제 대비 뇌경색 감소 효능은 유지되면서 출혈 위험도 감소의 정도가 더 두드러지는 것으로 보고된다[149,161]. 반면 다비가트란 110 mg 1일 2회 용법에서 보였던 비타민 K 길항제 대비 출혈 위험도의 감소는 CrCl < 50 mL/min 미만의 환자에서는 명확하지 않은 것으로 보고된다[160].

리바록사반, 아픽사반, 에독사반의 경우 각각의 3상 무작위 대조 연구들에서 신기능에 따라 용량을 감량하였던 것에 비하여 다비가트란의 임상연구인 RE-LY 연구에서는 신기능에 따른 감량 없이 150 mg 1일 2회 용법과 110 mg 1일 2회 용법을 무작위 배정하여 그 임상 결과를 비교하였으며, 현재 약물 처방 설명서에서는 CrCl < 50 mL/min이면서 출혈의 고위험군 환자에서는 110 mg 1일 2회 용법을 권장하고 있으며, 이를 반영하여 대한부정맥학회 심방세동 항응고제 선택 및 용량 권고 지침에서는 이 환자군에서 110 mg 1일 2회 용법



**Figure 7.** Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use according to renal function. <sup>a</sup>Dose reduction (30 mg edoxaban) in case of weight  $\leq$  60 kg or potent P-Gp inhibitor therapy. <sup>b</sup>2  $\times$  2.5 mg only if at least two out of three fulfilled: age > 80 years, body weight < 60 kg, creatinine  $\geq$  1.5 mg/dL. <sup>c</sup>Cautionary use.

을 권고하고 있다(Fig. 7).

한편 적절치 못한 용량의 NOAC 사용은 대규모 ‘real-world’ 환자군에서 좋지 않은 예후를 보이는 것으로 알려져 있으며, 특히 신기능 저하가 명확하지 않은 환자군에서 적절치 못한 저용량 NOAC의 사용시 출혈 감소의 장점은 뚜렷하지 않으면서 뇌경색 위험성만 증가하는 것으로 확인되고 있어 적절한 용량 결정은 임상적으로 매우 중요한 사안이라 할 수 있겠다[162].

**중증 신질환(CrCl 15-29 mL/min)에서의 경구 항응고제**

대부분의 NOAC 무작위 대조 연구들에서는 CrCl < 30 mL/min 환자군들을 제외하였기 때문에(단, 아픽사반의 경우 소수의 CrCl 25-30 mL/min 환자군 포함) 이 구간의 신기능 저하를 가진 환자군에 대한 무작위 대조 연구 데이터는 존재하지 않는다. 또한, 비타민 K 길항제 또한 이 구간의 환자군에서 전향적으로 확인된 바는 없는 상태이다. 이 환자군에서는 다비가트란의 경우 투여 금기이며, 이를 제외한 리바록사반, 아픽사반 그리고 에독사반의 경우 감량하여 사용하는 것이 승인되어 있다(Fig. 6). 각 약제의 약력학/약동학 및 신배설 비율, 신기능 저하 환자군에서 확인된 안전성을 고려할 때 일반적으로는 아픽사반 또는 에독사반의 사용이 선호되고 있으나 추가적인 무작위 대조 연구가 필요한 실정이다.

**말기 신질환(CrCl < 15 mL/min 또는 투석치료)에서의 경구 항응고제**

말기 신질환을 가진 심방세동 환자에게 비타민 K 길항제의 효능과 임상적 이익에 대해서는 아직까지 논란이 많은데, 이는 비타민 K 길항제의 뇌경색 감소 효과는 분명하나 출혈

위험성이 급격히 증가하기 때문이다[154,155,157]. 투석을 받는 환자군에서의 비타민 K 길항제의 효용성을 조사한 유일한 등록 관찰 연구에서는 사망률 등을 포함하여 전반적인 임상 혜택(net clinical benefit)이 확인되지 않았다[154]. 말기 신질환 환자에서 유의해야 할 사실은 비타민 K 길항제가 말초동맥 등 혈관에 석회화를 유발하는 치명적인 합병증을 유발할 수 있다는 점이다[163-165].

한편, 말기 신질환 및 투석 환자군에서의 NOAC의 효능과 안전성 역시 입증되지 않았으며, 이에 따라 국내에서 이러한 환자군에서 NOAC의 사용은 금기이다. 최근 투석 환자에게 (FDA 승인 없이) 처방된 리바록사반 및 다비가트란의 경우 비타민 K 길항제 대비 입원을 및 사망률을 증가시키는 것이 확인된 바 있다[166].

반면 미국(유럽은 해당 없음)에서는 약력학/약동학 연구 결과를 참고하여 신배설 비율이 가장 적은 NOAC인 아픽사반의 5 mg 1일 2회 용법이 현재 투석 환자군 사용에서 미국 FDA의 허가를 받은 상태이다. 그러나 5 mg 1일 2회 용법에 비하여 2.5 mg 1일 2회 용법이 더 혈중 농도가 합당하다는 연구 결과가 있다[167]. 반면 최근에는 5 mg 1일 2회 용법이 뇌경색/전신색전증 위험도 및 사망률을 비타민 K 길항제 대비 감소시킨다는 후향적 연구가 발표된 바 있어[168], 아직까지 적절한 용량에 대한 답은 없다. 다른 NOAC의 경우, 말기 신질환 환자에서의 적절한 혈중 농도를 보일 수 있는 약물의 용량을 에독사반의 경우 15 mg 1일 1회, 리바록사반의 경우는 10 mg 1일 1회 용법으로 보고한 연구들이 있다[169,170].

하지만 가장 중요한 점은 혈중 농도 및 관찰 연구 결과는 참고 자료에 불과 하며, NOAC를 말기 신질환 환자에게 사용

**Table 5. Calculation of the Child-Turcotte-Pugh score and NOAC use for hepatic insufficiency**

Parameter	1 point	2 points	3 points	
Bilirubin	< 2 mg/dL	2-3 mg/dL	> 3 mg/dL	
Albumin	> 3.5 g/dL	2.8-3.5 g/dL	< 2.8 mg/dL	
INR	< 1.7	1.71-2.30	> 2.30	
Ascites	No	Mild (diuretics-responsive)	Moderate-severe (diuretics-refractory)	
Encephalopathy	No	Grade 1-2 (controlled by medication)	Grade 3-4 (refractory/chronic)	
Child-pugh category	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
A (5-6 points)	No dose reduction	No dose reduction	No dose reduction	No dose reduction
B (7-9 points)	Use with caution	Do not use	Use with caution	Use with caution
C (10-15points)	Do not use	Do not use	Do not use	Do not use

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; INR, international normalized ratio.

하기 위해서는 대규모 연구를 통한 임상적 이득이 밝혀져야 할 것이라는 점이다. 현재 아픽사반을 대상으로 한 2개의 연구가 진행 중이기 때문에 그 결과가 주목된다.

신이식을 받은 환자군에서의 NOAC 사용은 현재까지 데이터가 없으며, 이러한 환자군에게 NOAC를 처방할 때에는 신기능에 맞추어 용량을 결정하되 대부분의 환자들이 면역억제제를 복용하고 있기 때문에 약제 간 상호작용에 주의하여야 한다.

### 간질환에서의 NOAC 사용

진행된 간질환은 출혈 위험성을 높일뿐 아니라 혈전 생성을 촉진시킬 수 있다[171]. 또한 간 배설 및 약물 대사에 영향을 주어 약물 반응을 변화시키며 약물 유발 간 손상을 유발할 수 있다[172]. 또한 진행된 간질환 및 응고 장애를 가진 환자는 INR 수치가 자체적으로 상승되어 있는 경우가 많아 비타민 K 길항제를 처방할 경우 적절한 용량 조절이 쉽지 않은 경우가 많다[173]. 명백한 활동성 간질환을 가진 환자군, 즉 간경변이 있거나 지속적인 간수치 및 황달 수치의 상승을 보이는 경우 대규모 NAOC 3상 무작위 대조 연구에서 제외되었다[21,23,24,174]. 그러므로 4개의 NOAC 모두 Child-Truscott-Pugh C의 간경변 등 응고 장애 및 높은 출혈 위험성을 가진 간질환에서는 금기이다(Table 5). Child B 간경변 환자의 경우 리바록사반 사용으로 간 수치 상승이 보고되었기 때문에 금기이며[175], 다비가트란, 아픽사반 그리고 에독사반의 경우는 주의 하에 감량하여 투여할 것이 권고된다. 2006년에 간 독성으로 인하여 ximelagatran이 시장에서 퇴출되었기에 NOAC의 간 독성에 대한 우려가 있었으나[176], NOAC 연구들에서 간 독성에 대한 보고는 없었기에 실제적인 NOAC의 간 독성은 비타민 K 길항제보다 낮을 것으로 생각된다[177,178].

## 결 론

NOAC는 와파린에 비하여 비교적 쉽게 사용할 수 있다. 하지만 사용에 도움이 되는 경우인지 우선 적응증에 대한 확인이 필요하다. 현재 국내에서는 네 가지의 NOAC가 처방 가능하며 나이, 체중 및 신기능과 같은 임상 요인과 복용 방법에 따른 환자의 선호도 등에 따라 알맞은 NOAC를 선택하고 각각의 용량 감량 기준에 따라 감량하여야 한다. 다른 약제와의 상호작용이 와파린보다는 적지만 존재하므로 NOAC의 처방을 시작하거나 유지할 때 현재 복용하고 있거

나 새롭게 추가된 약제에 대한 확인이 필요하다. NOAC는 와파린과 달리 짧은 반감기를 가지므로 처방을 유지할 때 약제 순응도를 유지하는 것이 중요하다. 따라서 이를 위하여 환자의 교육 등 가능한 모든 방법을 적절하게 사용하여야 하겠다. 그 외 신기능 또는 간기능 장애가 있는 경우 사용에 유의하여야 한다.

**중심 단어:** 심방세동; 항응고제; 진료 지침

## Acknowledgements

자료 수집에 도움을 주신 한국 비엠에스 제약 채송화, 바이엘 코리아 최종원, 보령 제약 이승연, 한국 다이찌 산료 박원남께 감사를 드립니다.

## REFERENCES

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-1678.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-2791.
3. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19:1757-1758.
4. 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.
5. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016;134:589-598.
6. 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.
7. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1372-1382.
  8. Pan KL, Singer DE, Ovbiagele B, Wu YL, Ahmed MA, Lee M. Effects of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:pil: e005835.
  9. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1363-1371.
  10. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *Int J Cardiol* 2016; 209:181-183.
  11. Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH: reply. *J Thromb Haemost* 2015; 13:2132-2133.
  12. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Stroke and bleeding risks in NOAC- and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:3020-3021.
  13. Dominguez F, Climent V, Zorio E, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;248:232-238.
  14. van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013;6:740-747.
  15. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:451-460.
  16. Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1153-1161.
  17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37: 2893-2962.
  18. Lane DA, Aguinaga L, Blomström-Lundqvist C, et al. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2015;17:1747-1769.
  19. Heidbuchel H, Berti D, Campos M, et al. Implementation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in daily practice: the need for comprehensive education for professionals and patients. *Thromb J* 2015;13:22.
  20. Lee JM, Joung B, Cha MJ, et al. 2018 KHRS guidelines for stroke prevention therapy in Korean patients with non-valvular atrial fibrillation. *Korean J Med* 2018;93:87-109.
  21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
  22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
  23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
  24. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
  25. Lee KH, Joung B, Lee SR, et al. 2018 KHRS expert consensus recommendation for oral anticoagulants choice and appropriate doses: specific situation and high risk patients. *Korean J Med* 2018;93:110-132.
  26. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:34-78.
  27. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017;39:119-177.
  28. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases—a position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016;14:179.
  29. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2016; 151:1105-1112.e1110.

30. Di Minno A, Spadarella G, Spadarella E, Tremoli E, Di Minno G. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: current treatment and pharmacological perspectives. *Thromb Res* 2015;136:1074-1081.
31. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology* 2015; 149:586-595.e3.
32. Shields A, Lip GY. Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med* 2015;278:1-18.
33. Okumura K, Hori M, Tanahashi N, John Camm A. Special considerations for therapeutic choice of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2017;40:126-131.
34. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2016;38:860-868.
35. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J* 2016;38:852-859.
36. Lane DA, Barker RV, Lip GY. Best practice for atrial fibrillation patient education. *Curr Pharm Des* 2015;21: 533-543.
37. Lane DA, Wood K. Cardiology patient page. Patient guide for taking the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:e412-e415.
38. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:307-314.
39. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. The changing landscape for stroke prevention in AF: findings from the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:777-785.
40. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: ENGAGE AF-TIMI 48 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:1169-1178.
41. Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, Kenny RA. A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatr* 2010;10:57.
42. Chao TF, Lip GY, Liu CJ, et al. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:122-132.
43. Lip GY, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT bleeding scores in atrial fibrillation patients using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Am J Med* 2018;131:574.e513-574.e527.
44. Guo Y, Zhu H, Chen Y, Lip GY. Comparing bleeding risk assessment focused on modifiable risk factors only versus validated bleeding risk scores in atrial fibrillation. *Am J Med* 2018;131:185-192.
45. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Shantsila A, Roldán V, Lip GY, Marín F. Assessing bleeding risk in atrial fibrillation patients: comparing a bleeding risk score based only on modifiable bleeding risk factors against the HAS-BLED score. The AMADEUS trial. *Thromb Haemost* 2017;117:2261-2266.
46. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, et al. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study. *Int J Cardiol* 2018;254:157-161.
47. 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.
48. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost* 2016;14:1711-1714.
49. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GY, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2017;117:209-218.
50. Labovitz DL, Shafner L, Reyes Gil M, Virmani D, Hanina A. Using artificial intelligence to reduce the risk of non-adherence in patients on anticoagulation therapy. *Stroke* 2017;48:1416-1419.
51. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016;18:1150-1157.
52. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J* 2014;167: 810-817.
53. Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:495-504.
54. McHorney CA, Crivera C, Laliberté F, et al. Adherence to non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulant medications based on the pharmacy quality alliance measure. *Curr Med Res Opin* 2015;31:2167-2173.
55. Crivera C, Nelson WW, Bookhart B, et al. Pharmacy quality alliance measure: adherence to non-warfarin oral anticoagulant medications. *Curr Med Res Opin* 2015;31: 1889-1895.

56. Coleman CI, Tangirala M, Evers T. Medication adherence to rivaroxaban and dabigatran for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States. *Int J Cardiol* 2016;212:171-173.
57. McHorney CA, Peterson ED, Laliberté F, et al. Comparison of adherence to rivaroxaban versus apixaban among patients with atrial fibrillation. *Clin Ther* 2016;38:2477-2488.
58. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to rivaroxaban, dabigatran, and apixaban for stroke prevention in incident, treatment-naïve nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:1319-1329.
59. Zhou M, Chang HY, Segal JB, Alexander GC, Singh S. Adherence to a novel oral anticoagulant among patients with atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:1054-1062.
60. Manzoor BS, Lee TA, Sharp LK, Walton SM, Galanter WL, Nutescu EA. Real-world adherence and persistence with direct oral anticoagulants in adults with atrial fibrillation. *Pharmacotherapy* 2017;37:1221-1230.
61. Cutler TW, Chuang A, Huynh TD, et al. A retrospective descriptive analysis of patient adherence to dabigatran at a large academic medical center. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20:1028-1034.
62. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non-valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157-164.
63. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-2273.
64. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost* 2016;116:975-986.
65. Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:968-978.
66. Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip GY. Rivaroxaban versus dabigatran or warfarin in real-world studies of stroke prevention in atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48:970-976.
67. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2017;120:1813-1819.
68. Bai Y, Shi XB, Ma CS, Lip GYH. Meta-analysis of effectiveness and safety of oral anticoagulants in atrial fibrillation with focus on apixaban. *Am J Cardiol* 2017;120:1689-1695.
69. Staerk L, Fosbøl EL, Lip GY, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2017;38:907-915.
70. Beyer-Westendorf J, Camm AJ, Coleman CI, Tamayo S. Rivaroxaban real-world evidence: validating safety and effectiveness in clinical practice. *Thromb Haemost* 2016;116(Suppl 2):S13-S23.
71. Potpara TS, Lip GY. Postapproval observational studies of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA* 2017;317:1115-1116.
72. Friberg L, Oldgren J. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation. *Open Heart* 2017;4:e000682.
73. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-world setting comparison of non-vitamin-k antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48:2494-2503.
74. 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.
75. Halvorsen S, Ghanima W, Fride Tvete I, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:28-36.
76. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356:j510.
77. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol* 2017;106:618-628.
78. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major bleeding complications and persistence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: contemporary findings in real-life danish patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004517.
79. Coleman CI, Antz M. Real-world evidence with apixaban for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Germany: a retrospective study (REASSESS). *Intern Emerg Med* 2017;12:419-422.
80. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, et al. Effectiveness and

- safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* 2017;117:1072-1082.
81. Deitelzweig S, Farmer C, Luo X, et al. Comparison of major bleeding risk in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants in the real-world setting: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2018;34:487-498.
82. Obamiro KO, Chalmers L, Bereznicki LR. A summary of the literature evaluating adherence and persistence with oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16:349-363.
83. Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thromb Haemost* 2016;115:31-39.
84. Nelson WW, Song X, Coleman CI, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin* 2014;30:2461-2469.
85. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1317-1325.
86. Zalesak M, Siu K, Francis K, et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:567-574.
87. Beyer-Westendorf J, Förster K, Ebertz F, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015;17:530-538.
88. Jackevicius CA, Tsadok MA, Essebag V, et al. Early non-persistence with dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:1331-1338.
89. Paquette M, Riou França L, Teutsch C, et al. Persistence with dabigatran therapy at 2 years in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1573-1583.
90. Desteghe L, Engelhard L, Raymaekers Z, et al. Knowledge gaps in patients with atrial fibrillation revealed by a new validated knowledge questionnaire. *Int J Cardiol* 2016;223:906-914.
91. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet* 2017;390:1737-1746.
92. Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A, et al. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence. *JAMA* 2015;313:1443-1450.
93. Guo Y, Chen Y, Lane DA, Liu L, Wang Y, Lip GYH. Mobile health technology for atrial fibrillation management integrating decision support, education, and patient involvement: mAF app trial. *Am J Med* 2017;130:1388-1396.e1386.
94. Bae JP, Dobesh PP, Klepser DG, et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. *Am J Manag Care* 2012;18:139-146.
95. Weeda ER, Coleman CI, McHorney CA, Crivera C, Schein JR, Sobieraj DM. Impact of once- or twice-daily dosing frequency on adherence to chronic cardiovascular disease medications: a meta-regression analysis. *Int J Cardiol* 2016;216:104-109.
96. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among non-valvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther* 2012;29:675-690.
97. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012;28:669-680.
98. Sørensen R, Jamie Nielsen B, Langtved Pallisgaard J, Ji-Young Lee C, Torp-Pedersen C. Adherence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: a comparison of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonists. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:151-156.
99. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:329-338.
100. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and preferences of physicians and patients with nonvalvular atrial fibrillation who receive oral anticoagulation therapy for stroke prevention. *Can J Cardiol* 2016;32:747-753.
101. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation. *Chest* 2016;150:1302-1312.
102. Al-Khalili F, Lindström C, Benson L. The safety and persistence of non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients treated in a well structured atrial fibrillation clinic. *Curr Med Res Opin* 2016;32:779-785.
103. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497.
104. Deshpande CG, Kogut S, Willey C. Real-world health care costs based on medication adherence and risk of stroke and bleeding in patients treated with novel anticoagulant therapy. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24:430-439.
105. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral an-

- ticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace* 2015;17:514-523.
106. Kreutz R, Persson PB, Kubitzka D, et al. Dissociation between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily rivaroxaban and twice-daily apixaban: a randomized crossover study. *J Thromb Haemost* 2017;15:2017-2028.
107. Desteghe L, Vijgen J, Koopman P, et al. Telemonitoring-based feedback improves adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants intake in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1394-1403.
108. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:576-584.
109. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis 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* 2013;61:651-658.
110. Granger CB, Lopes RD, Hanna M, et al. Clinical events after transitioning from apixaban versus warfarin to warfarin at the end of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J* 2015;169:25-30.
111. Gnoth MJ, Buethorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:372-380.
112. Mueck W, Kubitzka D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455-466.
113. Wang L, Zhang D, Raghavan N, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos* 2010;38:448-458.
114. LaHaye SA, Gibbens SL, Ball DG, Day AG, Olesen JB, Skanes AC. A clinical decision aid for the selection of antithrombotic therapy for the prevention of stroke due to atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2163-2171.
115. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-328.
116. 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.
117. Lip GY, Clemens A, Noack H, Ferreira J, Connolly SJ, Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost* 2014;111:933-942.
118. 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 anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
119. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study. *Circ J* 2012;76:2104-2111.
120. Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:673-681.
121. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-399.
122. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:47-59.
123. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46:549-558.
124. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011;51:687-694.
125. Upreti VV, Song Y, Wang J, et al. Effect of famotidine on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol* 2013;5:59-66.
126. Song Y, Chang M, Suzuki A, et al. Evaluation of crushed tablet for oral administration and the effect of food on apixaban pharmacokinetics in healthy adults. *Clin Ther* 2016;38:1674-1685.e1671.
127. Duchin K, Duggal A, Atiee GJ, et al. An open-label crossover study of the pharmacokinetics of the 60-mg edoxaban tablet crushed and administered either by a nasogastric tube or in apple puree in healthy adults. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:221-228.
128. Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S, Sarich TC,

- Damaraju CV, Fields LE. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014;3:321-327.
129. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2011;9:2168-2175.
130. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-641.
131. Frost CE, Byon W, Song Y, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:838-846.
132. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;107:925-936.
133. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2015;36:2239-2245.
134. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The significance of drug-drug and drug-food interactions of oral anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018;7:55-61.
135. Godier A, Dincq AS, Martin AC, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2017;38:2431-2439.
136. 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.
137. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 2000;355:548-549.
138. 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.
139. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
140. APPRAISE Steering Committee and Investigators, Alexander JH, Becker RC, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119:2877-2885.
141. Proietti M, Raparelli V, Olshansky B, Lip GY. Polypharmacy and major adverse events in atrial fibrillation: observations from the AFFIRM trial. *Clin Res Cardiol* 2016;105:412-420.
142. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, et al. Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2016;133:352-360.
143. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ* 2016;353:i2868.
144. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1386-1398.
145. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363-1369.
146. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102-1107.
147. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009;158:629-636.
148. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:705-711.
149. Steffel J, Hindricks G. Apixaban in renal insufficiency: successful navigation between the Scylla and Charybdis. *Eur Heart J* 2012;33:2766-2768.
150. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
151. Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS, et al. Treatment consistency across levels of baseline renal function with rivaroxaban or warfarin: A 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) analysis. *Circulation* 2017;135:1001-1003.
152. Fanikos J, Burnett AE, Mahan CE, Dobesh PP. Renal function considerations for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Med* 2017;130:1015-1023.
153. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal

- function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation* 2016;134:24-36.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-635.
158. 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.
159. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:451-460.
160. 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.
161. 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.
162. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779-2790.
163. Galloway PA, El-Damanawi R, Bardsley V, et al. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 2015;129:197-201.
164. Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, et al. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1580-1584.
165. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;80:572-586.
166. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015;131:972-979.
167. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2241-2248.
168. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in end-stage kidney disease patients with atrial fibrillation in the united states. *Circulation* 2018;138:1519-1529.
169. De Vriese AS, Caluwé R, Bailleur E, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66:91-98.
170. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-term safety and plasma concentrations of edoxaban in japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. *Circ J* 2015;79:1486-1495.
171. Khoury T, Ayman AR, Cohen J, Daher S, Shmuel C, Mizrahi M. The complex role of anticoagulation in cirrhosis: an updated review of where we are and where we are going. *Digestion* 2016;93:149-159.
172. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. The importance of patient-specific factors for hepatic drug response and toxicity. *Int J Mol Sci* 2016;17:1714.
173. Efirid LM, Mishkin DS, Berlowitz DR, et al. Stratifying the risks of oral anticoagulation in patients with liver disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:461-467.
174. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
175. Kubitzka D, Roth A, Becka M, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:89-98.
176. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol* 2010;(196):407-418.
177. Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:834-839.
178. Caldeira D, Barra M, Santos AT, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014;100:550-555.