



What's hot?

2021 대한부정맥학회 심방세동 환자의 특수 임상 상황 환자군에서 ABC Pathway 치료 지침

¹가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 순환기내과, ²한림대학교 의과대학 성심병원 순환기내과, ³충북대학교병원 순환기내과, ⁴연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과, ⁵가천대학교 길병원 순환기내과

황유미¹ · 임홍의² · 이대인³ · 유희태⁴ · 박예민⁵ · 정보영⁴

2021 Korean Heart Rhythm Society Guidelines: Management of Atrial Fibrillation in Specific Clinical Settings

You Mi Hwang¹, Hong Euy Lim², Dae In Lee³, Hee Tae Yu⁴, Yae Min Park⁵, and Boyoung Joung⁴

¹Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon; ²Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang; ³Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Chungbuk National University Hospital, Chungju; ⁴Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Severance Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ⁵Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Optimized management of atrial fibrillation requires patient-oriented decision making with a multidisciplinary approach. This report incorporates recent authoritative studies to provide detailed recommendations for managing atrial fibrillation in specific clinical settings. The principles of the Atrial fibrillation Better Care (ABC) pathway apply in these clinical settings. In addition, specific considerations are discussed for each of these conditions and populations. (Korean J Med 2021;96:264-295)

Keywords: Atrial fibrillation; Guideline; Anticoagulants; Anti-arrhythmia agents

서 론

심방세동은 인구의 고령화에 따라 유병률이 점차 증가하

고 있으며, 최근 진단을 위한 다양한 심전도 측정 방법이 출시되면서 이에 대한 관심도 증가하고 있다. 이 부분에서는 특수한 상황의 환자에서 심방세동 관리에 대해 설명할 것이

Received: 2021. 3. 23

Accepted: 2021. 3. 26

Correspondence to Hong Euy Lim, M.D., Ph.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea

Tel: +82-31-380-3889, Fax: +82-31-380-6064, E-mail: hongeyu1046@gmail.com

Copyright © 2021 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.

다. ABC pathway의 기본 원칙은 여기에서도 적용된다. 아울러 특별한 상황과 특수한 환자에서 고려할 사항에 대해서도 다루게 될 것이다.

본 론

혈역학적으로 불안정한 심방세동 환자

급성 혈역학적 불안정성(실신, 급성 폐 부종, 진행하는 심근허혈, 증상을 동반한 저혈압 혹은 심인성 쇼크)을 동반한 빠른 맥을 보이는 심방세동 환자에서는 즉각적인 조치가 필요하다. 상태가 위중한 환자에서는 응급 전기적 동율동 전환술이 지체없이 시행되어야 하며, 항응고 치료가 가급적 빨리 시행되어야 한다.

좌심실 기능이 심하게 저하된 중환자에서는 교감신경의 활성화, 승압제 사용 등에 의해 심방세동이 발생하거나 혹은 악화되며, 동율동으로의 전환이 어려울 수 있다. 원인이 되는 요인과 2차 요인을 정확히 파악하고 교정하는 것이 중요하며, 최적화된 기저 질환 치료를 병행해야 한다. 심방세동에서의 심박동수 조절은 휴식 시 외에도 활동 시에나 교감신경 활성화 시에도 심박동수 조절 효과를 가지는 베타 차단제가 디곡신보다 선호된다[1]. 베타 차단제와 non-dihydropyridine 계열의 칼슘 채널 차단제는 혈압과 심박동수를 떨어뜨리는 감소수축력을 보일 수 있다(칼슘 채널 차단제는 좌심실 기능이 저하된 심부전(HFrEF) 환자에서는 금기이다). 이런 환자에서는 교감신경의 항진으로 인해 디곡신은 효과가 없는 경우가 있다.

일반적인 치료가 효과적이지 않거나, 환자가 견디지 못하는 경우가 있으므로[1], 전기적 동율동 전환은 초 치료 시에도 고려되어야 한다. 반면, 아미오다론 정주 요법은 전기적 동율동 전환 유무에 상관없이 심박동수 조절을 위해(혹은 동율동 전환의 가능성을 염두에 두고) 사용될 수 있다[2]. 아미오다론 정주 요법은 혈압 감소를 초래할 수 있다.

표 1에 혈역학적 불안정성을 동반한 심방세동의 처치에 대한 권고안을 나타내었다[3-7].

처음 진단된 심방세동(first diagnosed atrial fibrillation [AF] or new-onset AF)

처음 진단된 심방세동은 심방세동의 기왕력이 없는 환자에서 심방세동의 정확한 분류가 되기 전에 사용되는 진단이다. 이전 레지스트리 연구에서는 처음 진단된 심방세동 환자의 임상 양상이나 경과가 영구형 심방세동과 유사하여 발작성 심방세동보다 예후가 더 불량함에도 불구하고[8,9], 항응고제 처방률은 가장 낮았다[10]. 처음 진단된 심방세동에서도 ABC pathway를 바탕으로 치료해야 한다.

급성 관동맥 증후군, 경피적 스텐트 삽입술, 만성 관상동맥 질환을 가진 심방세동 환자

급성 관동맥 증후군에서 심방세동 유병률은 2-23%이며[11], 급성 심근경색 환자에서 처음 진단된 심방세동의 위험은 60-77%로 증가되고[12], 심방세동 자체만으로도 ST분절 상승 심근경색이나 비ST분절 상승 급성 관동맥 증후군의 위험이 증가된다[13-16]. 전체적으로, 심방세동 환자 중 10-15%는 관상동맥 질환으로 인한 경피적 스텐트 삽입술을 시행하게 된다[17]. 관찰 연구에서 심방세동이 동반된 급성 관동맥 증후군 환자들은 적절한 항응고 요법을 받는 비율이 낮았으며[18], 심방세동이 없는 급성 관동맥 환자들보다 예후가 좋지 않았다[19].

급성 관동맥 증후군 환자 혹은 경피적 스텐트 삽입술 시행 시에 시술 전후의 환자 관리에 대해서는 ESC 심근 재관류[20]와 만성 관상동맥 질환 권고안[21]에 세부적으로 언급이 되어 있다.

Table 1. Recommendations for management of AF with haemodynamic instability

Recommendations	Class	Level
Emergency electrical cardioversion is recommended in AF patients with acute or worsening haemodynamic instability [3,4].	I	B
In AF patients with haemodynamic instability, amiodarone may be considered for acute control of heart rate [5-7].	IIb	B

AF, atrial fibrillation.

심방세동이 동반된 급성 관동맥 증후군 환자에서 관상동맥 시술 전후의 환자 관리

심방세동이 동반된 급성 관동맥 증후군 환자에서 관상동맥 시술을 받는 환자에서 항응고 요법 선택이나 항응고 요법 기간의 결정을 할 때는 허혈성 뇌경색/전신 색전증, 관상동맥 허혈, 항응고제 사용과 관련된 출혈 위험 등이 모두 조심스럽게 검토되어야 한다[22]. 일반적으로, 삼제요법의 사용보다는 항응고제(그중에서도 NOAC이 선호된다)와 단일 P2Y12 inhibitor (clopidogrel이 선호된다)로 구성된 이제 요법이 유의하게 주요 출혈 위험도가 낮다. 하지만 허혈성 위험이 높은 최근에 급성 관동맥 증후군을 경험한 환자 혹은 경

피적 스텐트 삽입술을 시행한 심방세동 환자에서는 최소한의 기간(일주일 이내)으로 삼제 요법 유지가 도움이 될 수 있다[23,24] (Fig. 1).

Box 1 급성 관동맥 증후군 이후/경피적 스텐트 삽입술 시행 후 심방세동 환자의 관리

항응고제 치료가 필요한 환자에서 급성 관동맥 증후군 이후/경피적 스텐트 삽입술을 시행 후 짧은 기간 동안의 삼제 요법(항응고제 + 이중 항혈소판제)이 안전하다. 관찰 연구와 WOEST 연구(안전성 검증을 위한 무작위 연구, 허혈성 효과에 대해서는 검증력이 낮음) [25]에서 와파린을 포함

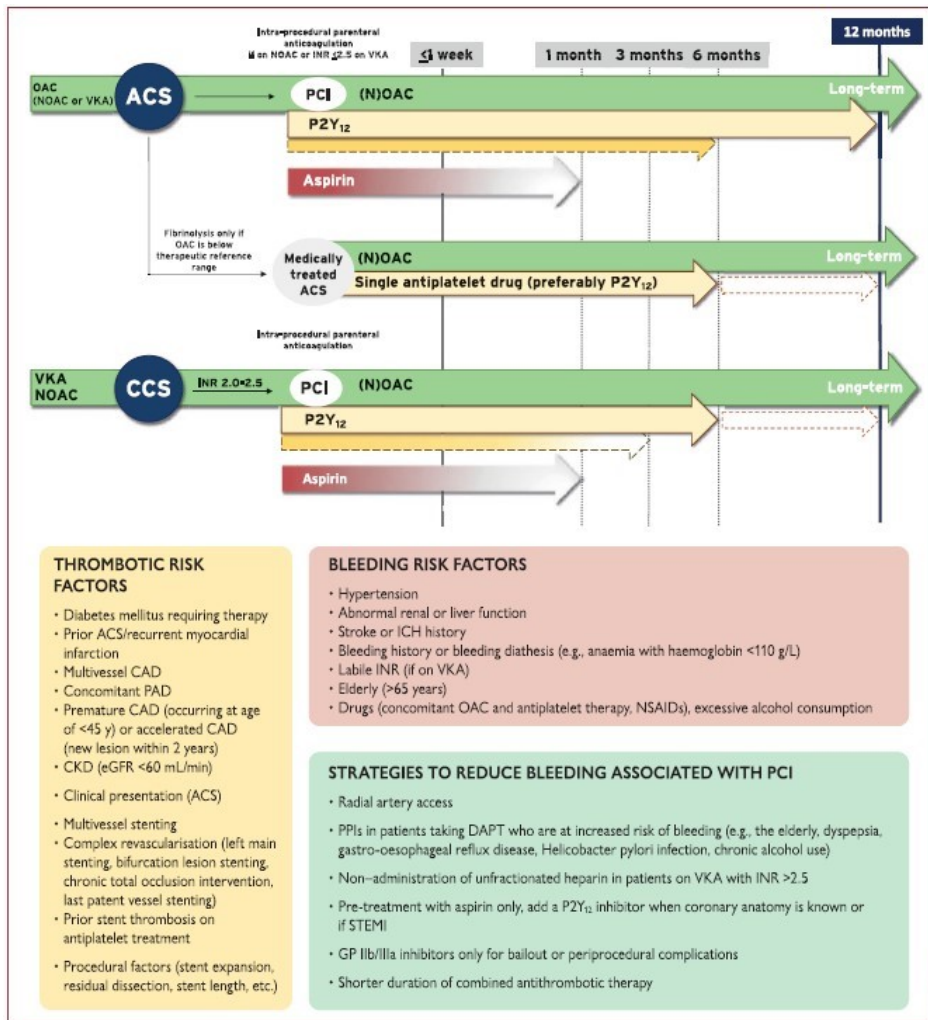


Figure 1. Post-procedural management of patients with AF and ACS/PCI [342]. AF, atrial fibrillation; ACS, acute coronary syndrome; PCI, percutaneous coronary intervention; NOAC, non-steroidal anti inflammatory drug; VKA, vitamin K antagonist; INR, international normalized ratio; DAA, dual antiplatelet agent; NSAIDs, Non-steroidal anti-inflammatory drugs; STEMI, ST elevation myocardial infarction; GP, glycoprotein.

한 이제 요법(항응고제 + clopidogrel)이 삼제 요법보다 안전성에서 우수하고, 효과에서 비슷한 결과를 나타냈다[26].

급성 관동맥증후군/경피적 스텐트 삽입술 이후 심방세동 환자에서의 NOAC 관련 무작위 연구

네 가지 무작위 연구에서는 최근의 급성 관동맥증후군이 나 경피적 스텐트 삽입술을 시행한 심방세동 환자에서 NOAC (RE-DUAL PCI [27]에서는 다비가트란 110 mg 또는 150mg b.i.d.; PIONEER AF-PCI [28]에서는 리바룩사반 15 mg o.d.; AUGUSTUS [29]에서는 아픽사반 5 mg b.i.d.; ENTRUST-AF-PCI [30]에서는 에독사반 60 mg o.d.)과 단일 P2Y12 inhibitor (대부분 clopidogrel)의 이제 요법과 비타민 K 길항제를 사용한 삼제 요법을 비교하였다. AUGUSTUS에서는 2 × 2 인자 연구 디자인을 함으로써 아스피린과 placebo

와의 비교가 가능하도록 하였다. 이 네 가지 연구는 출혈성 안전성을 검증하는 연구였으며, 허혈성 결과에 대해서는 검증력이 낮았다.

연구 간의 차이점들이 있으나, 다음과 같은 공통 사항이 있었다:

급성 관동맥 증후군/경피적 스텐트 삽입술을 시행 받은 환자가 37-52% 포함되었다. 그럼에도 불구하고, 가장 고 위험군의 환자들(예: 이전의 스텐트 혈전증 또는 스텐트 내 스텐트 삽입 등의 복잡한 경피적 스텐트 시술)이 적게 포함되었다.

경피적 스텐트 삽입술 후 무작위 전까지(경피적 스텐트 삽입술 후 1-14일까지) 삼제 요법을 사용하였다.

대부분이 P2Y12 inhibitor로 clopidogrel을 사용하였다.

이제요법(NOAC + P2Y12 inhibitor) 사용은 삼제요법(비

Table 2. Recommendations for patients with AF and an ACS, PCI, or CCS

General recommendations for patients with AF and an indication for concomitant antiplatelet therapy	Class	Level
In AF patients eligible for NOACs, it is recommended to use a NOAC in preference to a VKA in combination with antiplatelet therapy [27,40].	I	A
In patients at high bleeding risk (HAS-BLED ≥ 3), rivaroxaban 15 mg o.d. should be considered in preference to rivaroxaban 20 mg o.d. for the duration of concomitant single or DAPT, to mitigate bleeding risk [41].	IIa	B
In patients at high bleeding risk (HAS-BLED ≥ 3), dabigatran 110 mg b.i.d. should be considered in preference to dabigatran 150 mg b.i.d. for the duration of concomitant single or DAPT, to mitigate bleeding risk [42].	IIa	B
In AF patients with an indication for a VKA in combination with antiplatelet therapy, the VKA dosing should be carefully regulated with a target INR of 2.0-2.5 and TTR > 70% [43-46].	IIa	B
Recommendations for AF patients with ACS		
In AF patients with ACS undergoing an uncomplicated PCI, early cessation (≤ 1 week) of aspirin and continuation of dual therapy with an OAC and a P2Y12 inhibitor (preferably clopidogrel) for up to 12 months is recommended if the risk of stent thrombosis is low or if concerns about bleeding risk prevail over concerns about risk of stent thrombosis, irrespective of the type of stent used [43,44,47-49].	I	A
Triple therapy with aspirin, clopidogrel, and an OAC for longer than 1 week after an ACS should be considered when risk of stent thrombosis outweighs the bleeding risk, with the total duration (≤ 1 month) decided according to assessment of these risks, and the treatment plan should be clearly specified at hospital discharge.	IIa	C
Recommendations in AF patients with a CCS undergoing PCI		
After uncomplicated PCI, early cessation (≤ 1 week) of aspirin and continuation of dual therapy with OAC for up to 6 months and clopidogrel is recommended if the risk of stent thrombosis is low or if concerns about bleeding risk prevail over concerns about risk of stent thrombosis, irrespective of the type of stent used [26,27,40,41,50].	I	A
Triple therapy with aspirin, clopidogrel, and an OAC for longer than 1 week should be considered when risk of stent thrombosis outweighs the bleeding risk with the total duration (≤ 1 month) decided according to assessment of these risks, and the treatment plan should be clearly specified at hospital discharge.	IIa	C

AF, atrial fibrillation; PCI, percutaneous coronary intervention; CCS, chronic coronary syndrome; NOACs, novel oral anticoagulants; DAPT, dual antiplatelet agents; VKA, vitamin K antagonist; INR, international normalized ratio; TTR, time in therapeutic range; ACS, acute coronary syndrome; OAC, oral anticoagulants.

타민 K 길항제 + P2Y12 inhibitor + aspirin)과 비교하였을 때, 주요 출혈/임상적 유의미한 출혈은 유의하게 낮으면서, 비슷한 정도의 허혈성 뇌졸중 발생을 보였으며, 심근경색과 스텐트 혈전증은 유의하지 않게 높았다. 주요 심혈관계 사건이나 사망률에서는 큰 차이를 보이지 않았다.

AUGUSTUS [29]에서는 placebo (aspirin과 비교하여)와 아픽사반(비타민 K 길항제와 비교하여)군 모두가 출혈을 유의하게 낮았으며, 아픽사반(비타민 K 길항제와 비교하여)군은 뇌졸중, 사망, 입원율이 유의하게 낮은 결과를 보였다.

무작위 연구의 메타분석

출혈성 사건: 메타분석[23,24,29,31]에서는 일관되게 이제 요법이 삼제 요법보다, NOAC이 비타민 K 길항제보다 유의하게 주요 출혈이 낮았다(NOAC 근간의 항응고 치료에서는 뇌 내 출혈도 유의하게 낮았다).

허혈성 사건: 모든 치료군에서 뇌졸중 사건은 비슷하였으나, 심근경색과 스텐트 혈전증은 수치적으로 이제 요법에서 삼제 요법보다 높았다. 두가지 메타분석[23,24]에서는 이제 요법(aspirin을 제외한)에서 삼제 요법보다 유의하게 스텐트 혈전증이 많았다. 심근경색이나 스텐트 혈전증은 다비가트란 110 mg에서는 약간 높았으나 다비가트란 150 mg에서는 그렇지 않았다.

연구에서 주요 심혈관계 사건이나 사망률에서는 모든 치료군이 유사한 결과를 보였는데, 이는 이제 요법의 주요 출혈 감소 및 뇌내 출혈 감소 효과로 인한 이익이 스텐트와 관련된 허혈성 사건이 증가한 것을 상쇄하는 효과로 인한 것으로 생각된다.

초기 치료로 어떤 치료를 하던, 항응고제와 단일 항혈소판제(clopidogrel이 선호)가 급성 관동맥 증후군 환자에서는 경피적 스텐트 삽입술 후 12개월간 권장되고, 만성 관상동맥 질환 환자에서는 6개월간 권장된다[20]. 그 이후로 재발성 허혈 사건이 없는 경우에는 스텐트 종류와 상관없이 단독 항응고제 치료가 권장된다. 경피적 스텐트 삽입술을 시행 받지 않은 관상동맥 질환을 가진 심방세동 환자에서도 단독 항응고제 치료가 권장된다[32].

Prasugrel이나 ticagrelor는 clopidogrel과 비교하여 주요 출혈사건 위험이 증가하므로[33-37] 심방세동이 동반된 급성 관동맥 증후군 환자에서는 피해야 한다. RE-DUAL PCI 연구

에서 12%의 환자가 다비가트란과 함께 ticagrelor를 투약하였고, PIONEER-AF, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI에서는 소수의 환자에서만 ticagrelor 혹은 prasugrel을 투약하여 이들 약제에 대한 경험이 적다. 위장관계 출혈의 잠재적 위험이 있는 환자에서는 프로톤 펌프 억제제를 병용 투약하는 것이 합리적이다[29].

수술적 재관류 치료를 받은 심방세동 환자에서는 지혈이 되는대로 항응고 치료가 가급적 빨리 재개되어야 하고, 이때 clopidogrel과 병용을 할 수 있으나, 삼제요법은 피하도록 해야 한다.

심방세동의 빠른 맥 조절이 잘 되지 않을 경우, 심근허혈이나 심부전이 악화될 수 있다. 심박동수수 조절을 위한 적절한 치료로 베타 차단제나 non-dihydropyridine 계열의 칼슘 채널 차단제를 사용할 수 있다. 혈액학적 불안정 시에는 전기적 동율동 전환술을 고려할 수 있다. 관상동맥 질환이 있는 환자에서는 vernakalant, flecainide, propafenone은 동율동 전환을 위해 사용해서는 안된다.

관상동맥 질환이 동반된 모든 심방세동 환자에서는 급성기 증상이 안정되는 즉시, 최적화된 위험인자 조절(혈압 관리[38], 이상지혈증 관리, 다른 심혈관계 위험인자에 대한 관리[39])이 병행되어야 한다.

표 2에 심방세동이 동반된 급성 관동맥 증후군, 경피적 스텐트 삽입술, 만성 관상동맥 질환자에 대한 권고안을 나타내었다[40-50].

심방세동 환자의 급성 뇌졸중 또는 두개내 출혈

심방세동 및 급성 허혈성 뇌졸중 또는 일과성 허혈성 발작이 있는 환자

심방세동 환자의 급성 뇌졸중 관리는 이 지침의 범위를 벗어난다. 심방세동으로 항응고제 복용 중인 환자에서, 급성 허혈성 뇌졸중의 급성 치료는 기존의 항응고제 치료 요법과 항응고 정도에 따라 다르다. INR이 1.7 미만인 비타민 K 길항제 복용 환자는 신경학적 징후에 따라 혈전 용해 적응이 된다(단, 신경학적 결손이 있거나, 뇌내 출혈이 뇌 영상에서 확인된 환자는 제외한다[47].

약물 복용력 확인이 어려울 경우에는 활성화된 활성 부분 트롬보 플라스틴(NOAC을 복용하는 환자), 트롬빈 시간(다비가트란) 또는 anti-factor Xa (factor Xa inhibitor) 측정은 환자가 항응고 치료 여부에 대한 정보를 제공한다. 가능하다

면, 마지막 경구용 항응고제 복용 시간을 확인해야 한다(일반적으로 정상 신장 기능을 가정하고, 마지막 NOAC 복용이 48 시간 이내인 환자에서 혈전 용해가 안전한 것으로 간주한다) [51].

항응고 치료를 하고 있는 환자라면 출혈의 위험이 있으므로 혈전 용해는 금기이며 혈관 내 치료를 고려해야 한다. 다비가트란을 복용하는 환자의 경우, idarucizumab에 의한 다비가트란 작용을 역전시킨 후 전신 혈전 용해를 수행할 수 있다. 심방세동 관련 급성 허혈성 뇌졸중 또는 일과성 뇌 허혈성 발작 직후, 뇌졸중/전신 색전증에 대한 2차 예방에는 지표 사건 후 2주 내에 재발하는 허혈성 뇌졸중의 조기 예방과 그 이후의 장기 예방이 포함된다.

경색 크기/뇌졸중 중증도가 항응고제 시작 시기 결정을 위해 임상적으로 사용되는 반면[47], 조기 치료의 순이익을 추정에는 유용성이 제한될 수 있다. 급성 뇌졸중 후 항응고제의 (재)개시 최적 시기 결정에 도움이 되는 연구는 부족한 상태이다. 뇌졸중 예방으로 인한 이득과 출혈 발생의 위험을 동시에 고려하여, 대부분의 경우 처음 2주 이내에 가능한 한 빨리 (재)개시하는 것이 좋다. 따라서, 신경계 전문의, 심장 전문의 및 환자가 참여하는 다학제적 접근이 필요하다.

항응고제를 복용함에도 불구하고 급성 허혈성 뇌졸중을 보인 심방세동 환자의 경우, 항응고제 요법의 최적화되어 있는지를 재검토해야 한다. 비타민 K 길항제에서 INR 치료 범위를 최적화(이상적으로는 70% 이상의 TTR)하거나 NOAC으로 전환한다. NOAC을 사용하는 경우 적절한 투여 용량과 치료 준수를 확인해야 한다. NOAC의 부적절한 저용량 투여는 주요 출혈의 발생률을 줄이지도 못할 뿐만 아니라, 뇌졸중/전신 색전증, 입원 및 사망 위험 증가만을 유발시킬 수 있다.

급성 허혈성 뇌졸중을 보인 심방세동 환자에서 경구용 항응고제를 복용하는 경우 치료 약제 선택의 최적화가 중요하다. 비타민 K 길항제에서 INR 치료 범위를 최적화하거나(이

상적으로는 > 70%) NOAC으로 전환해야 한다. NOAC을 사용하고 있었다면, 환자의 투여 용량과 치료 준수의 적절성을 평가해야 한다. 저용량의 NOAC 투여는 주요 출혈의 현저한 감소없이 뇌졸중/전신 색전증, 입원 및 사망 위험 증가와 관련이 있다[52].

원인불명의 색전성 뇌졸중

최근에 발표된 두 개의 무작위 대조군 연구를 포함한 현재까지의 모든 연구에서 원인불명의 색전성 뇌졸중 환자(특히, 뇌경색의 원인이 심방세동으로 진단되지 않은 환자)에서 일상적인 NOAC 사용은 권고되지 않는다[53,54].

참고로, 이 두 무작위 대조군 연구의 하위 그룹 분석은 특정 하위 그룹(예를 들어 75세 이상, 신장 기능 장애[53], 또는 확장된 심방[55])에서 NOAC의 사용의 이득이 있음을 시사하지만, 심방세동이 확인되지 않은 환자에서 NOAC의 적용을 위해서는 추가적인 연구가 필요한 상황이다. 원인불명의 색전성 뇌졸중 환자에서 아픽사반의 적용을 통한 효과성에 대한 연구는 진행 중이다(ATTICUS [아픽사반 for treatment of embolic stroke of undetermined source] [56] 및 ARCADIA [AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke] [NCT03192215]).

원인불명의 색전성 뇌졸중 환자에게는 심방세동 발견을 위한 노력이 더욱 요구된다. 임상 위험 점수(예를 들어, C2HEST [관상동맥 질환/만성 폐쇄성 폐질환(각 1점), 고혈압(1점), 노인(75세 이상, 2점), 수축기 심부전(2점), 갑상선 질환(갑상선 기능 항진증, 1점)])를 통해 심방세동 진단을 위해 '고위험' 환자를 식별하고, 장기간 모니터링을 장려하는 연구도 제안되었다[57].

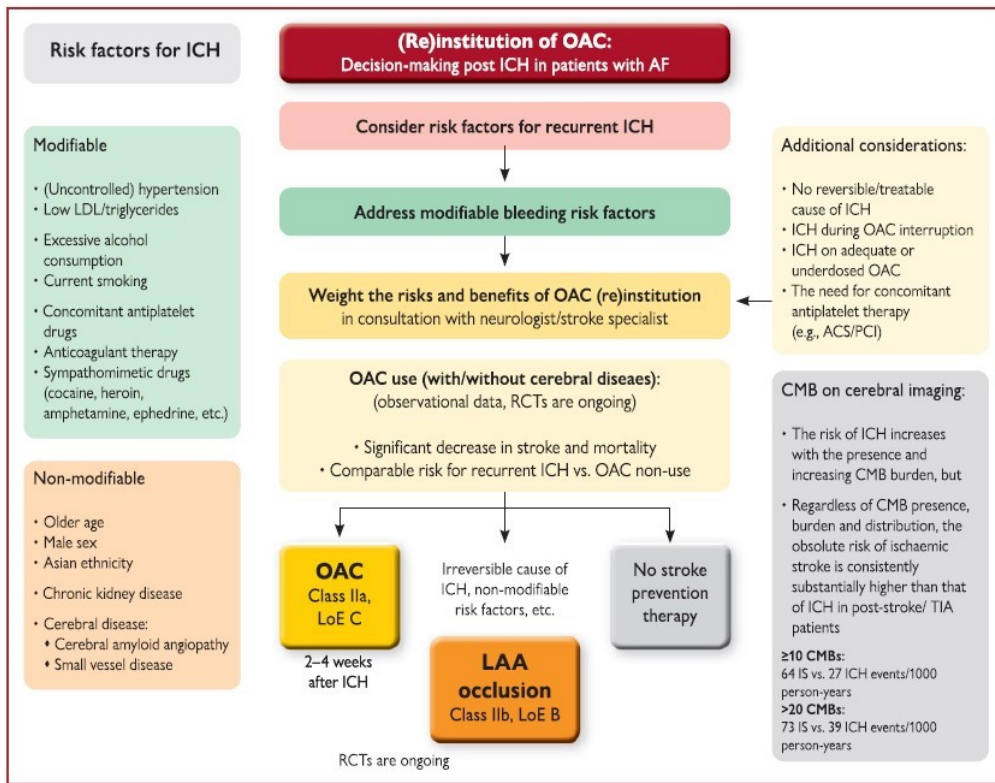
심방세동이 진단되지 않은 뇌졸중 후 환자

뇌졸중 후 이전에 알려지지 않은 심방세동을 진단하기 위

Table 3. Recommendations for the search for AF in patients with cryptogenic stroke

Recommendations	Class	Level
In patients with acute ischaemic stroke or TIA and without previously known AF, monitoring for AF is recommended using a short-term ECG recording for at least the first 24 hours, followed by continuous ECG monitoring for at least 72 hours whenever possible [59,60,64,65].	I	B
In selected stroke patients without previously known AF, additional ECG monitoring using long-term non-invasive ECG monitors or insertable cardiac monitors should be considered, to detect AF [66]	IIa	B

AF, atrial fibrillation; TIA, transient ischemic attack; ECG, electrocardiogram.



©ESC 2020

Figure 2. (Re-) initiation of anticoagulation post-intracranial bleeding [342]. OAC, oral anticoagulant; ICH, intracranial hemorrhage; AF, atrial fibrillation; LDL, low density lipoprotein; LAA, left atrial appendage; RCT, randomized controlled trial; ACS, acute coronary syndrome; PCI, percutaneous coronary intervention; CMB, cerebral microbleeds; TIA, transient ischemic attack.

Table 4. Recommendations for secondary stroke prevention in AF patients after acute ischaemic stroke

Recommendations for secondary stroke prevention in AF patients after acute ischaemic stroke	Class	Level
In AF patients with an ischaemic stroke or TIA, long-term secondary prevention of stroke using OAC is recommended if there is no strict contraindication to OAC use, with a preference for NOACs over VKAs in NOAC-eligible patients [53].	I	A
In AF patients presenting with acute ischaemic stroke, very early anticoagulation (<48 hours) using UFH, LMWH, or VKAs is not recommended [51].	III	B

AF, atrial fibrillation; TIA, transient ischemic attack; OAC, oral anticoagulant; NOACs, non-steroidal anti inflammatory drugs; VKA, vitamin K antagonist; UFH, unfractionated heparin; LMWH, low molecular weight heparin.

Table 5. Recommendations for stroke prevention in AF patients after intracranial haemorrhage

Recommendations for stroke prevention in AF patients after intracranial haemorrhage	Class	Level
In AF patients at high risk of ischaemic stroke, (re-) initiation of OAC, with preference for NOACs over VKAs in NOAC-eligible patients, should be considered in consultation with a neurologist/stroke specialist after: <ul style="list-style-type: none"> • A trauma-related ICH • Acute spontaneous ICH (which includes subdural, subarachnoid, or intracerebral haemorrhage), after careful consideration of risks and benefits 	IIa	C

AF, atrial fibrillation; OAC, oral anticoagulant; NOACs, non-steroidal anti inflammatory drugs; VKA, vitamin K antagonist; ICH, intracranial hemorrhage.

한 노력은 2차 예방에 중요한 의미가 있다. 이러한 환자를 대상으로 한 여러 무작위 대조군 연구는 해 최소한 8-14회가량의 심전도를 시행하여 심방세동의 스크리닝이 필요하다는 것을 확인하였다.

정교하고 세밀한 모니터링을 통해 심방세동 진단율이 향상될 수 있다. 50건의 뇌졸중 후 환자에 대한 메타분석에서 ECG를 통한 모니터링 방법과 기간에 따라 심방세동의 진단율이 향상될 수 있음이 확인되었다. 심전도만으로 응급실에서 7.7%, 연속 ECG, 지속적인 입원 환자 ECG 모니터링/심장 원격 측정 및 병원 내 홀터 모니터링을 사용하는 병동에서 5.1%; 외래 홀터를 사용한 첫 외래 기간에 10.7%; 퇴원 후 모바일 심장 외래 원격 측정과 외부 또는 이식형 사건 기록기를 통해 16.9%가 확인되었다. 응급실 입원부터 외래에서 경과 관찰하는 전체 기간 중에 심장 모니터링의 방법을 체계적으로 병행하면, 전체 뇌졸중 환자에서 뇌졸중 후 심방세동 진단율은 23.7%까지 상승하였다[58].

허혈성 뇌졸중/일과성 뇌 허혈증 환자의 경우, 심방세동 진단을 위해 단기 ECG 기록 후 최소 72시간 동안 지속적인 ECG 모니터링이 권장되며, 또한 계층화된 더 긴 ECG 모니

터링 접근 방식[59] 및 원인불명의 색전성 뇌졸중의 경우 이식형 사건 기록기 삽입을 고려해야 한다[60,61]. 뇌졸중 후 ECG 모니터링 방법에 대해서는 비용 효율성에 대한 평가가 필요하다. 그러나 심방세동이 확인된 환자의 뇌졸중 또는 사망률에 대한 장기적인 ECG 모니터링에 따른 항응고제 처방의 효과를 평가할 수 있는 무작위 대조군 연구는 현재까지 계획되지 않았다[62,63].

표 3에 원인불명의 색전성 뇌졸중의 원인 규명을 위한 권고안을 나타내었다[59,60,64-66].

뇌 내 출혈

항응고제로 인한 뇌 내 출혈 환자에 대해 항응고제로 인한 재출혈의 가능성 때문에, 많은 의사들이 뇌졸중 위험도가 높은 심방세동의 환자에서조차 항응고제를 (재)시작하는 것을 상당히 꺼려한다.

대부분의 무작위 대조군 연구는 최근에 뇌 내 출혈을 경험한 환자는 배제하기 때문에, 이러한 환자에서 항응고제 사용에 대한 재사용에 대한 판단은 관찰 연구의 자료만을 근거로 할 수밖에 없다. 이들 연구의 위험/이득 분석에서, 심방세

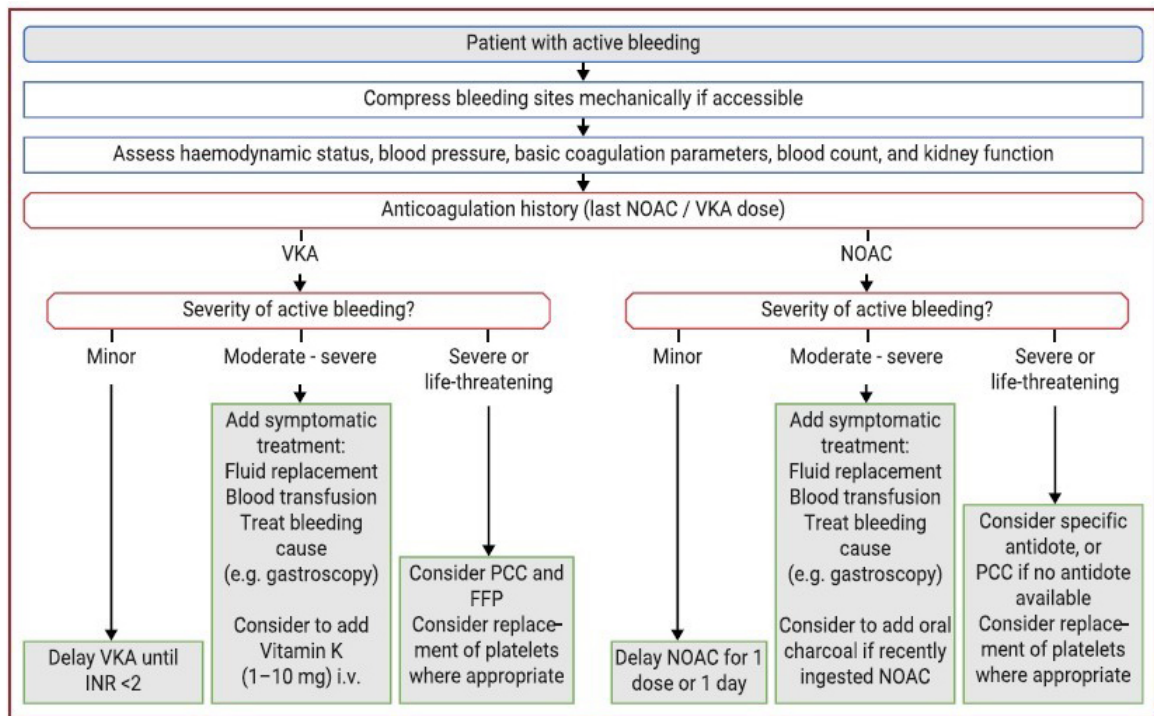


Figure 3. Management of active bleeding in patients receiving anticoagulation [342]. NOAC, non-steroidal anti inflammatory drug; VKA, vitamin K antagonist; PCC, prothrombin complex concentrates; FFP, fresh frozen plasma.

동 환자의 뇌 내 출혈의 원인과 뇌 전산화단층촬영(computed tomography) 및 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)의 결과에 따라 항응고제의 (재)사용은 이득을 주는 것으로 추정된다.

따라서, 뇌 내 출혈 이후 심방세동 환자에서 항응고제를 재시작하기 위한 치료 결정에는 심장 전문의, 뇌졸중 전문가, 신경외과 의사, 환자 및 가족/간병인의 여러 분야를 총괄한 의사 소통과정이 필요하다. 급성 자발성 뇌 내 출혈(경막 외, 경막하, 지주막하 또는 뇌 내 출혈 포함) 후 위험과 이점을 신중하게 평가한 후 항응고제 재시작을 결정해야 하며, 이러한 판단 과정에 뇌 영상이 도움이 될 수 있다. 재발성 뇌 내 출혈의 위험은 그림 2와 같이 특정 위험요소가 있는 경우 증가할 수 있다(특히 아시아인 환자에서 NOAC 관련 뇌 내 출혈의 위험이 증가한다) [67].

비타민 K 길항제와 비교할 때, 이전 뇌 내 출혈이 없는 환자에서 NOAC을 사용하면 뇌 내 출혈 위험이 약 50% 낮아지는 반면[68], NOAC 관련 뇌 내 출혈의 크기와 결과는 NOAC 및 비타민 K 길항제와 유사하다. 현재까지 이를 증명할 무작위 대조군 연구는 없지만, 심방세동이 있는 비타민 K 길항제 복용 환자에서 뇌 내 출혈이 발생하였을 경우 NOAC으로의 전환을 고려하는 것이 타당하다[69].

뇌 내 출혈 후 항응고요법의 재시작 시기는 알려져 있지 않지만, 뇌출혈 발생 4주 경과 후 재시작을 고려해야 한다. 재발성 뇌 내 출혈 위험이 매우 높은 심방세동 환자에서 좌심방이 폐색술을 고려할 수 있다. 이러한 환자에서 NOAC 지속과 좌심방이 폐색술에 대한 무작위 대조군 연구는 향후 의사 결정에 영향을 미칠 수 있다.

표 4에 급성 뇌졸중 후 심방세동 환자에서 뇌졸중 재발 예방 지침 사항을 나타내었고[51,53], 표 5에 뇌 내 출혈 후 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방 지침 사항을 나타내었다.

항응고 치료 중 출혈: 관리 및 역전제

항응고제를 사용하는 동안 출혈이 발생하는 환자의 관리 는 그림 3에 제시하였다. 출혈 부위 감지, 출혈의 중증도, 마지막으로 항응고제를 복용한 시점에 대한 평가가 일반적인 평가에 포함되어야 한다. 동시에 복용 중인 다른 항혈전제와 출혈의 위험에 영향을 미치는 다른 요인들(알코올 남용, 신장기능)에 대해 조사해야 한다. 와파린을 사용하는 경우 INR 과 같은 혈액 검사가 유용하다. NOAC에 대한 보다 구체적인 검사로는 다비가트란에 대해서는 희석된 트롬빈 시간, 리바록사반, 아픽사반, 에독사반에 대해서는 anti-factor Xa 분석이 있다[70]. 그러나 이런 검사나 NOAC의 혈장 수준 측정은 실제로는 쉽게 사용할 수 있는 것이 아니며, 출혈 관리 시 반드시 필요한 것은 아니다[71].

무엇보다도 적절한 임상적 결정을 내리기 위해서는 신장 기능, 헤모글로빈, 헤마토크리트 그리고 혈소판 수의 평가와 마지막 약제 섭취 시간을 아는 것이 중요하다. 경미한 출혈 은 지혈을 위해서 물리적 압박이나 간단한 수술로 치료한다. 와파린 은 중단하더라도 즉각적인 항응고효과 감소를 기대 하기 힘든 반면 NOAC은 반감기가 짧아 투여 중단 후 12-24시간 내에 지혈을 예상할 수 있다.

중증도의 출혈을 치료하려면 수혈이나 수액 보충이 필요 할 수 있다. NOAC을 마지막으로 섭취한 시간이 평가 전 24시간 미만이면 경구 활성탄을 사용하거나 위세척을 하는 것이 추가 노출을 줄이는 데 도움이 될 수 있다. 위내시경과 같이 출혈의 원인을 확인하고 관리하기 위한 진단 및 치료 개입이 즉시 시행되어야 한다. 투석은 다비가트란 농도를 줄이는 데 효과적이며 관련된 출혈의 기간 및 중증도의 감소와 연관이 있다[72].

중증 또는 치명적인 출혈은 항응고제의 항응고 효과를 즉시 역전시켜야 한다. 와파린의 경우 신선 동결 혈장을 투여

Table 6. Recommendations for the management of active bleeding on OAC

Recommendation	Class	Level
In an AF patient with severe active bleeding, it is recommended to:		
• Interrupt OAC until the cause of bleeding is identified and active bleeding is resolved; and	I	C
• Promptly perform specific diagnostic and treatment interventions to identify and manage the cause(s) and source(s) of bleeding.		
Four-factor prothrombin complex concentrates should be considered in AF patients on VKA who develop a severe bleeding complication.	IIa	C

AF, atrial fibrillation; OAC, oral anticoagulant; VKA, vitamin K antagonist.

하면 비타민 K보다 더 빠르게 응고 기능을 회복할 수 있지만, 프로트롬빈 복합 농축액은 혈액 응고 속도가 더 빠르기 때문에[73], 이것이 와파린의 항응고 효과 역전을 위한 1차 요법이다[74]. NOAC에 대해서는 특정 역전제를 사용할 수 있다. Idarucizumab (다비가트란에 대해 사용) 및 andexanet alfa (factor Xa inhibitor 대해 사용)는 NOAC의 항응고제 작용을 효과적으로 역전시키고, 생리학적 지혈 작용을 회복시켜 준다[75,76]. 그러나 이러한 역전제의 사용 이후 항응고제 중단 및 이로 인한 혈전 관련 사건 발생의 증가에 유의해야 한다. 이러한 약들은 생명을 위협하는 심각한 출혈이나 응급 수술 시에 효과적으로 사용할 수 있지만, 실제 임상에서는 드물게 사용된다. 프로트롬빈 복합 농축액도 factor Xa inhibitor의 항응고 효과를 역전시키기 위한 대체 치료제로 고려될 수 있지만, 이에 대한 과학적 근거는 제한적이다[77,78].

표 6에 항응고 치료 중 출혈 관리에 대한 권고안을 나타내었다.

심방세동과 심부전

심방세동과 심부전은 서로의 발생을 촉진시키고 예후를 악화시키며, 종종 함께 동반된다. 또한 심부전은 심방세동 환자에서 혈전 색전증 발생의 위험인자이기도 하다. 심방세동 환자에서 NOAC의 효과와 안정성은 심부전의 유무에 따라 다르지는 않은 것으로 생각된다[79,80].

심부전이 동반된 심방세동 환자들의 치료는 쉽지 않다. 심부전이 동반된 심방세동 환자에서의 이상적인 심박동수 목표는 아직은 명확히 정해지지 않았지만, 일반적으로 100-110회/분 미만으로 조절하도록 권장되고 있다[81-83]. 좌심실 기능이 보존된 심부전(HFpEF)과 HFrEF에서의 약물적 심박동수 조절 전략이 다르다. HFpEF 환자에서는 베타차단제, diltiazem, verapamil, digoxin 모두 사용해 볼 수 있지만 HFrEF 환자에서는 베타차단제와 digoxin을 사용할 수 있다. Amiodarone은 HFpEF와 HFrEF에서 박동수 조절을 위해 고려할 수 있지만 급성기 치료일 때만 사용해야 한다. 방실 결절 절제술 및 인공 박동기

삽입은 약물 치료의 실패 시 심실 박동수를 조절을 위해 고려할 수 있다. 하지만 65세 이상의 고령 HFpEF 환자에서 리듬 조절 전략이 박동수 조절 전략에 비해 1년 사망률이 더 낮다는 관찰 연구도 있었다[84].

혈역동학적으로 불안정하거나 심부전이 악화된 경우 응급 혹은 즉시 전기적 동율동 전환술을 통해 심방세동을 치료해야 할 수 있고, 만약 임상적 상황이 지연된 리듬 조절이 가능할 경우 amiodarone 정주를 통해 약물적인 리듬 조절을 시도할 수도 있다.

심부전이 동반된 심방세동 환자들은 모두 가이드라인에 따른 심부전 치료를 받아야 한다[83]. HFrEF가 동반된 심방세동 환자에서 베타차단제의 사망률 감소 효과에 대해서는 몇몇의 연구에서 예후의 호전에 대해 발표하였지만, 메타분석 결과에서는 아직 의문이 있는 상태이다[85-88].

심방세동과 심장판막 질환

심장판막 질환은 독립적으로 심방세동과 연관이 있고[89], 심방세동 환자의 3분의 1 이상에서 다양한 종류의 심장판막 질환이 동반된다[7].

수술 혹은 시술적 대동맥판막 및 승모판 치료를 받은 환자들을 포함한 중증 판막 질환이 있는 환자에서는 심방세동의 임상경과가 좋지 않았다[90-93]. 판막 질환이 없는 경우보다 판막 질환이 있는 심방세동 환자에서(승모판 협착증이나 기계 판막이 있는 환자를 제외하고도) 혈전 색전증 및 뇌졸중의 위험도가 증가하며, 이는 고령과 더 많은 동반 질환 때문으로 생각된다[94,95]. 중등도-중증 승모판 협착증 및 기계 판막은 비타민 K 길항제가 필요한데, 대동맥판 협착증 및 역류증, 승모판 역류증, 생체판막 혹은 판막 수리 등의 다른 판막 질환에서 경구 항응고제의 선택을 바꿔야 한다는 근거는 없다[94,96]. NOAC과 와파린을 비교한 몇몇 초기 무작위 연구에 대한 메타분석에서 승모판 협착증이나 기계 판막이 있는 환자들 제외한 판막 질환이 있는 환자에서 뇌졸중/전신 색전증 및 출혈 위험도에 대한 NOAC과 와파린의 효과에 대한

Table 7. Recommendations for patients with valvular heart disease and AF

Recommendations	Class	Level
NOACs are contraindicated in patients with a prosthetic mechanical valve [103].	III	B
Use of NOACs is not recommended in patients with AF and moderate-to-severe mitral stenosis.	III	C

AF, atrial fibrillation; NOACs, novel oral anticoagulants.

결과는 주요 무작위 연구들의 결과와 일관되게 나타났다[97]. 한 관찰 연구에서는 승모판 협착증이 있는 심방세동 환자에서 NOAC이 와파린에 비해 허혈성 뇌졸중 및 출혈 경향이 줄어든다고 발표하기도 하였다[98].

최근 경구 항응고제 사용과 관련하여 판막 질환의 기능적 분류가 소개되었는데, 중등도-중증의 류마티스성 승모판 협착증을 1형으로 분류하고, 나머지 판막 질환을 2형으로 분류하였다[95,99,100]. NOAC 사용에 대한 근거에는 차이가 있는데, 류마티스성 판막 질환이 동반된 심방세동 환자, 수술적 혹은 시술적 기계 판막 삽입술 후 3개월 이내인 환자, 그리고 경피적 대동맥 판막 치환술을 받은 환자에 대한 관찰 연구 사이에 결과들이 상충된다[101]. 경피적 대동맥 판막 치환술 후 리바록사반 10 mg/day와 aspirin을 비교한 비심방세동 환자들을 대상으로 한 무작위 연구는 리바록사반군에서의 사망 위험, 혈전-색전증, 출혈위험도의 증가로 일찍 중단되었다[102].

표 7에 심장판막 질환을 동반한 심방세동 환자에 대한 권고안을 나타내었다[103].

심방세동과 만성 신부전

심방세동과는 독립적으로 만성 신부전 자체도 혈전성 및 출혈성 경향이 있는 질환이다[104,105]. 그리고 심방세동은 만성 신부전을 악화시키기도 한다. 만성 신부전의 환자의 15-20%에서 동반되어 있는 심방세동은 사망률 증가와 연관이 있으며[106], 심방세동 환자의 40-50%에서 만성 신부전이 동반된다[107]. 심방세동 환자에서 신장 기능은 시간이 지남에 따라 악화될 수 있으며, 크레아티닌 청소율 악화는 신기능의 악화 자체만이 아니라 허혈성 뇌졸중, 전신 색전증 및 출혈에 대한 더 높은 예측인자이다[108]. 심방세동에서 뇌졸중 예방과 관련된 항응고제에 대한 무작위 대조시험 연구에서 Cockcroft-Gault 방법으로 측정된 크레아티닌 청소율로 신기능을 측정하는데, 이 크레아티닌 청소율 50 mL/min이 NOAC의 용량을 조절하는 기준으로 사용되고 있다.

주요 NOAC 연구에 따르면 경증에서 중등도의 만성 신부전(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min) 환자에서 와파린과 비교한 NOAC의 안정성과 효과 차이는 만성 신부전이 없는 환자군에서와 마찬가지로 유지가 되었다[109-112]. 크레아티닌 청소율 15-29 mL/min의 환자에서 와파린 또는 NOAC의 효과에 대한 무작위 대조시험 연구 자료는 부족한 상태이다. 말기

신부전(크레아티닌 청소율 ≤ 15 mL/min) 또는 투석 중인 환자에 대한 항응고요법의 근거는 제한적이며 논란의 여지가 있다. 비록 무작위 대조군 연구는 아니나 상기 환자군에 대한 관찰 연구 데이터에서는 와파린과 비교하여 NOAC의 사용이 출혈의 위험성을 줄일 수 있음을 제시하고 있다[113,114]. 그러나 최근의 한 체계적 검토 연구에서는 NOAC 또는 와파린 모두 색전증의 위험을 줄일 수 있는 구체적인 증거는 없는 것으로 보고하였다[115]. 특히 유럽에서는 크레아티닌 청소율 15 mL/min 이하이거나 투석을 하는 환자에서는 NOAC의 사용이 아직까지 승인되지 않았으며 이는 국내에서도 마찬가지이다.

몇몇의 무작위 대조시험 연구(NCT02933697, NCT03987711)에서 말기 신부전의 환자에서 NOAC과 와파린을 비교하는 연구가 진행되고 있다. 신이식을 시행한 심방세동 환자에서 항응고제 사용에 대한 무작위 대조시험 연구는 아직까지 없는 상태이다. NOAC의 처방과 용량 조절은 이식된 신장의 사구체 여과율에 따라 고려되어야 하며, 동반 투여되는 다른 약제와의 상호작용 또한 고려되어야 한다.

심방세동과 말초동맥 질환

심방세동 환자는 종종 죽상경화성 혈관 질환이 동반된다. 말초동맥 질환의 정의인 발목-상완지수 0.9 이하의 무증상 환자에서 혈관 질환의 유병률은 크게 증가하는 것으로 보고되었다[116]. 체계적 검토 연구 및 메타분석에서 말초동맥 질환은 뇌졸중의 위험도를 1.3-2.5배까지 증가시켰다[117]. 경식도 초음파에서 확인된 복잡한 대동맥 플라크 또한 혈관성 뇌졸중의 위험인자이다.

무증상의 말초동맥 질환 환자에서 혈관 질환이 증가함에 따라 심혈관 질환의 위험도가 증가한다[118]. 그러므로 말초동맥 질환 환자는 심방세동에 대한 스크리닝 검사가 필요하다. 심방세동과 말초동맥 질환이 동반되어 있는 환자는 금기가 아닌 이상 항응고제 처방이 필요하다. 안정 혈관 질환(12개월 동안 새로운 혈관 사건이 없는 경우) 환자들은 단독 항응고요법 치료가 필요한데, 항혈소판제 병용 요법이 뇌졸중이나 다른 심혈관 질환 발생을 감소시키지는 못하면서 오히려 뇌내 출혈 등과 같은 심각한 출혈의 위험도를 증가시킬 우려가 있기 때문이다.

심방세동과 내분비 질환

갑상선 질환, 말단비대증, 갈색세포종, 부신피질 질환, 부갑상선 질환 또는 당뇨를 포함한 췌장 질환 등의 내분비 질환에서 전해질 불균형 및 변화된 혈당 농도는 심방세동 발생에 영향을 미친다. 이러한 상황에서의 심방세동 치료에 대한 데이터는 아직까지 제한적이다[119]. 다른 심방세동 환자들과 마찬가지로 CHA_2DS_2-VASc 점수에 따른 위험도 평가에 따라 뇌졸중 예방을 시행한다[119,120]. 갑상선 기능 항진증이 동반된 심방세동 환자에서 갑상선 기능이 정상화되면 종종 심방세동은 자연히 동성 맥으로 돌아오기도 한다[121]. 갑상선 기능 항진증이 있는 상태에서는 amiodarone 항부정맥제는 중단해야 한다. 심방세동 전극도자절제술은 갑상선 기능 항진증이 심한 상태에서는 하면 안되며, 전해질 및 신진대사가 안정화되었을 때 시행하는 것이 좋다.

심방세동과 소화기 질환

위장 병변은 항응고 치료 중인 심방세동 환자에서 출혈을 일으킬 수 있지만, 염증성 장질환과 같은 일부 위장 질환은 심방세동 및 뇌졸중의 위험을 증가시킨다[122]. 위장관계 출혈은 경구 항응고 치료의 비교적 흔한 합병증이다. 전반적으로 NOAC 사용은 위장관 출혈 위험 증가와 관련이 있지만[123], 아픽사반 또는 다비가트란 110 mg으로 치료받은 환자의 출혈 위험은 와파린과 유사하다[124,125]. 출혈 병변은 주요 위장관 출혈 사례의 50% 이상에서 확인할 수 있다[126]. 출혈 원인을 교정한 후에는 혈전 색전증 및 사망 위험 감소를 위해 경구 항응고 치료를 다시 시작해야 한다[127].

다비가트란으로 치료받은 환자는 소화불량을 겪을 수 있다(RE-LY 연구에서 약 11%, 위장 증상으로 인해 2%가 약물 중단[124]). 다비가트란을 식후에 섭취하거나 양성자 펌프 억제제를 추가하면 증상이 개선될 수 있다[128].

간질환이 있는 심방세동 환자의 경우 출혈 및 허혈 위험 증가로 인해 관리가 더욱 어렵다[129,130]. 간기능 장애가 있는 환자는 일반적으로 무작위 임상 연구에서 제외되었는데, 비정상 응고 기능을 가진 환자는 와파린에서 출혈 위험이 더 높고 NOAC에서는 더 적을 수 있다. 비록 데이터는 부족하나 몇 가지 관찰 연구에서 진행된 간질환 환자에서 NOAC 사용의 결과는 나쁘지 않았다[131,132]. 최근 연구에서는 간섬유화가 진행된 심방세동 환자에서 와파린에 비해 NOAC 사용군의

출혈이 증가하지 않았다[118]. 더하여 대규모 국가 코호트 연구를 살펴보면 적지 않은 수의 환자가 심각한 간 손상을 인지하지 못한 상태에서 NOAC을 시작할 수 있으며 간 경변 환자의 경우 허혈성 뇌졸중 감소 이득이 출혈 위험 가능성을 능가할 수 있음이 확인되었다[133]. NOAC은 Child-Turcotte-Pugh class C의 간기능 장애 환자에게는 금기이며, 리바록사반은 Child-Turcotte-Pugh class B 또는 C의 환자에게는 권장되지 않는다[134].

심방세동 및 혈액 질환

빈혈은 항응고제 관련 주요 출혈 발생에 대한 독립적인 예측 인자이다[135,136]. 인구-기반 심방세동 코호트 연구에서 빈혈은 주요 출혈 및 치료 범위보다 낮은 적절치 않은 비타민 K 길항제 사용과 관련이 있다. 반면, 중등도 이상의 심한 빈혈이 있는 심방세동 환자에서 항응고제 사용은 혈전 색전증 위험 감소 효과 없이 주요 출혈과 더욱 관련이 높다고 보고되고 있다[137]. 혈소판 감소증 또한 출혈 위험 증가와 관련이 있다. 따라서 항응고 치료 전과 도중에 반복적으로 빈혈과 혈소판 감소증 여부를 조사하고 이상 시에는 이를 교정해야 한다. 혈소판 수가 $100\mu\text{L}$ 미만인 환자에서 항응고제 사용을 결정하기 위해서는 교정 가능한 출혈 위험 요인을 미리 해결한 후, 혈전 및 출혈 위험을 균형적으로 조절하기 위해 혈액내과 의사를 포함한 다학제적 접근이 필요하다. 일부 화학요법 약물들은 심방세동 발생 위험을 증가시키거나(예: 이브루티닙, 멜팔란, 안트라사이클린) [138-140], 혈소판 기능을 손상시켜 출혈 위험을 증가시킬 수 있다(예: 이브루티닙) [141,142].

심방세동을 동반한 노약자

심방세동 유병률은 연령에 따라 점진적으로 증가하고 [143-145], 연령은 심방세동에 의한 합병증 발생에 대한 독립적인 위험요소이다[144,146-148]. 고령의 심방세동 환자에서 항응고제 사용의 효과를 뒷받침하는 충분한 증거가 있음에도 불구하고 아직도 많은 고령 심방세동 환자에서 항응고제를 투약 받고 있지 않고 있다[149-156]. 항응고제 복용 중인 고령 환자에서 연약함, 동반 질환 및 낙상 위험 증가[157-159]에 따른 출혈 위험은 항응고제 복용에 따른 이점을 절대로 능가하지 않는다[160-165]. 무작위 대조시험[166,167], 메타분석[68,168]

및 대규모 레지스트리[149,160,169,170]의 결과는 고령의 심방세동 환자에서 항응고제 사용을 적극 권고하고 있다. 항혈소판제는 와파린보다 유의하게 효과가 적고 안전하지 않으며 심지어 해로울 수도 있지만[169], NOAC은 와파린에 비해 전반적으로 더 나은 안정성을 보인다[68,167-169,171-173]. 하지만 권고용량이 아닌 감량된 NOAC을 처방하는 것은 심방세동 합병증을 예방하는 데 덜 효과적이다[52,151,174,175]. 과거에는 고령의 심방세동 환자에서의 심박동수 조절 전략이 일반적으로 선호되는 치료 전략이었지만, 심박동수 조절과 동율동 전환술을 통한 리듬 조절 사이에 어떤 치료 전략이 더 효과적인지에 대한 증거는 충분하지 않다[176-179]. 연령에 상관없이 직류전기를 이용한 전기적 동율동 전환술, 심장 박동기 이식술 및 심방세동 전극도자절제술을 포함한 다양한 치료 선택에 대한 결과는 아직까지 매우 제한적이다. 선택된 고령 환자에서 심방세동 도자절제술은 젊은 환자와 비슷한 치료 성공률[180-191]과 허용 가능한 합병증 발생률[180,182-184,186-196]을 보이므로 일부 고령 환자에서 효과적이고 안전한 치료방법으로써 적용될 수 있다. 하지만 연령은 일부 연구[197-199]에서 심방세동 전극도자절제술에 따른 시술 관련 합병증의 유의한 예측 인자였으며 장기간 추적관찰 시 심방세동 재발, 사망 및 주요 심장 관련 부작용 발생과 연관이 있는 것으로 보고되었다[193].

심방세동 및 인지기능 장애/치매

현재까지 보고된 관찰 연구에 따르면 뇌졸중 위험인자가 있는 심방세동 환자에서 항응고제 투여는 뇌졸중 예방뿐만 아니라 인지기능 저하 예방에도 효과적임을 보여주었다[200]. 치료 범위(국제 정규화 비율, INR 2-3)를 벗어난 적절치 않은 비타민 K 길항제의 사용은 치매 위험을 높이는 것과 관련 있다고 알려져 있다[201,202]. 인지기능 장애를 예방하는 데 있어서 NOAC 투여가 비타민 K 길항제보다 우수하다는 연구 결과[203,204]도 있지만 그렇지 않은 연구[205]도 있다. 최근 발표된 관찰 연구에서는 뇌졸중 발생 관련 저위험 심방세동 환자에서도 항응고제 투여는 인지기능 보호 효과를 보인다고 한다[206]. 현재 인지기능에 대한 항응고제 효과를 최종 목표로 설정된 많은 무작위 대조시험이 진행 중이며, 이 결과에 따라 향후 인지기능 장애 예방을 위한 적절한 치료 방향을 제공하게 될 것이다[207]. 인지기능 장애 자체는 치료 순응도에 크게 영향을 미쳐 심방세동 환자의 예후에 지대한 영향을

미칠 수 있다[208,209]. 심방세동 전극도자절제술 후 뇌 MRI 촬영을 시행한 AXAFAAFNET 5 시험[210]에서는 시술 후 새로이 발견된 무증상 뇌 병변이 인지기능 장애와 연관이 없는 것으로 밝혀졌지만, 아직까지 근거는 불충분하다.

심방세동 및 선천성 심장 질환

선천성 심장 질환 환자의 생존율은 시간이 지남에 따라 점차 증가하였지만, 선천성 심장 질환과 연관된 심방세동 치료에 대한 명확한 자료는 없어 관찰 연구 및 대규모 임상 시험의 파생 결과를 주요 근거로 사용하고 있다. 심장 내 수술, 청색증을 동반한 선천성 심장 질환, 폰탄(Fontan) 수술 또는 전신순환 우심실(systemic right ventricle)이 있는 선천성 심장 질환 환자에서 심방세동, 심방조동 또는 회귀성 심방 빈맥이 동반될 경우 지속적인 항응고제 치료가 권장된다[211]. 이를 제외한 다른 선천성 심장 질환에 동반한 심방세동 환자에서는 기존의 항응고제 치료 지침을 따라야 한다. 특히, NOAC은 인공 심장 판막이 있는 환자에게는 금기이지만[103], 생체조직 이식 판막을 가진 환자에서는 안전하다[212,213]. 베타 차단제, 베라파밀, 딜티아젬, 디지탈리스와 같은 심박수 조절 약물은 서맥 및 저혈압이 발생할 위험이 있으므로 주의해서 사용해야 한다. 또한 항부정맥제(아미오다론)를 사용한 리듬 전환 치료 전략도 효과적일 수 있다. 폰탄 환자에서 나트륨 채널 차단제 사용은 심방 부정맥 발생을 절반 정도 억제하지만 약제 부작용에 각별한 주의가 필요하다. 심방성 빈맥이 동반된 모든 선천성 심장병 환자에서는 심장 내 혈전 발생이 매우 흔하므로, 만일 동율동 전환술을 고려한다면 반드시 시술 전 적어도 3주 동안의 적절한 항응고 요법을 시행하거나 경식도 초음파를 통해 심장 내 혈전 유무를 확인해야 한다[214,215]. 심방 중격 결손증의 경우 심방세동 또는 심방조동의 발생 위험을 줄이기 위해 40세 이전에 폐쇄를 고려할 수 있다[216]. 뇌졸중으로 난원공을 폐쇄한 환자는 심방세동 위험이 증가할 수 있지만[217], 난소공을 동반한 심방세동 환자의 경우 뇌졸중 예방을 위해 폐쇄를 권장하지는 않는다. 또한 항응고제 사용은 기존의 항응고제 치료 지침을 따라야 한다. 심방세동 병력이 있는 환자의 경우, 심방 중격 결손을 닫을 때 심방세동 수술 또는 심방세동 전극도자절제술 시행을 고려해야 한다[218-220]. 심방 중격 결손의 외과적 수술 후 발생한 심방세동, 심방조동 또는 심방 빈맥은 전극도자절제술로 효과적으로 치료될 수 있다[221].

표 8에 선천성 심장병 환자에서 심방세동 치료 권고안을 나타내었다[211,218-223].

유전성 심근병과 일차성 부정맥 증후군에서 심방세동

유전성 심근병 및 일차성 부정맥 증후군에서 심방세동의 발생빈도 및 유병률은 높게 보고가 되었다[222-252]. 심방세동은 임상적 발현 양상일 수 있고[253-257], 임상적으로 유해한 결과를 초래할 수 있어[222,228,232,244,251,258-264] 중요한 의미를 가지고 있다.

- 항부정맥제의 사용이 어려울 수 있다. 유전성 긴 QT 증후군에서 QT 간격 연장 및 torsade de pointes의 위험 때문에 많은 약제들의 사용이 금지이다(<http://www.crediblemeds.org>); 브루가다 증후군에서는 class I 약제는 금지이다(<http://www.brugadadrugs.org>). 아미오다론은 장기적인 사용 시 부작용으로 인해 이런 질환이 있는 젊은 환자에서 문제가 된다.
- 이식형 제세동기를 가지고 있는 환자에서 심방세동은 부적절한 쇼크의 흔한 원인이다[233,244,265,266]. 느린 단형성 심실 빈맥이 없는 환자에서는 높은 맥박수 심실세동 단독 설정 ≥ 210 -220과 감지 시간을 늘여 놓는 것이 안전하다[242,243,267]. 베타 차단제 치료에 의한 유의한 서맥이 있는 환자에서는 심방 전극 삽입을 고려할 수 있다.

표 1에서 유전성 심장 질환에서 심방세동의 주된 임상 양상을 정리하였다. 볼프-파킨슨-화이트 증후군(Wolff-Parkinson-

White syndrome)과 심방세동은 부전도로를 통한 심방에서 심실로 빠른 전도로 인한 빠른 심실 빈맥의 위험으로 심실세동이나 급사의 위험이 있다[268,269]. 혈액학적으로 불안정한 조기 흥분 (pre-excited) 심방세동 환자에서는 전기적 동율동 전환술을 즉각적으로 시행해야 하며 방실 결절에 작용하는 약물(예: 베라파밀, 베타 차단제, 디곡신)은 사용하지 말아야 한다[270,271]. 약물을 이용한 동율동 전환(pharmacological cardioversion)은 ibutilide를 사용해서 할 수 있으며[272], 반면에 class Ia 항부정맥제(procainamide), class Ic 항부정맥제(propafenone, flecainide)는 방실 결절에 대한 작용으로 주의를 기울이며 사용해야 한다[273-276]. 아미오다론은 조기 흥분 심방세동에서는 부전도로의 전도를 향상시킬 수 있기 때문에 안전하지 않다[276].

표 9에 유전성 심장병에서 심방세동의 주요 임상 특징을 기재하였다.

임신 기간 중 심방세동

심방세동은 특히 선천성심장병이 있는 경우[277,278]와, 나이가 든 산모인 경우[279-281], 임신 기간 중 가장 흔한 부정맥 중 하나로 사망률 증가와 연관이 있다[281]. 빠른 심실 전도는 산모와 태아에게 심각한 혈액학적 문제를 초래할 수 있다.

임신은 응고 항진 상태 및 혈전색전증 위험과 연관이 있다. 구체적 연구 결과가 없으므로 뇌졸중 위험도 평가에 대한 원칙

Table 8. Recommendations for the management of AF in patients with congenital heart disease

Recommendations	Class	Level
• Oral anticoagulation should be considered in all adult patients with intracardiac repair, cyanosis, Fontan palliation, or systemic right ventricle and a history of AF, AFL, or intra-atrial re-entrant tachycardia [211].	IIa	C
• In patients with AF and other congenital heart diseases, anticoagulation should be considered in the presence of one or more non-sex stroke risk factor(s)		
Surgery for AF should be considered in patients: [218-220].	IIa	C
• Who need surgical closure of an atrial septal defect and who have a history of symptomatic atrial arrhythmia (atrial ablation should be considered at the time of surgical closure).		
• Cox maze surgery should be considered in patients with symptomatic AF and an indication for corrective repair of congenital heart defects. The surgery should be done in experienced centres.		
AF catheter ablation of atrial arrhythmias associated with congenital heart defects may be considered when performed in experienced centres [221].	IIb	C
In patients with congenital heart disease, TOE may be considered together with 3-week anticoagulation therapy before cardioversion [222,223].	IIb	C

AF, atrial fibrillation; AFL, atrial flutter.

은 임신하지 않은 여성과 동일하게 적용되어야 한다[282]. 임신 분기에 따른 경구 및 비경구 항응고제 요법의 세부 권고사항으로 2분기와 3분기에는 저용량과 고용량 비타민 K 길항제 사용, 출산 시기와 관련하여 저분자량 헤파린(LMWH)에서 비분획 헤파린으로의 변경 시점, 치료 효과 등은 최근 유럽심장학회 임신 권고지침에 제시되어 있다[282]. 임상적으로 의미 있는 승모판막 협착에서는 즉각적인 항응고 치료가 필요한데, 임신 1분기와 3분기에는 저분자량 헤파린을 치료 용량으로 사용해야 하며 2분기에는 INR 수치를 맞춘 비타민 K 길항제 또는 저분자량 헤파린을 사용해야 한다. 임신 기간 중 NOAC은 사용할 수 없다. 대부분의 여성에서는 질식 분만이 권장되나 비타민 K 길항제를 사용하는 산모에서는 태아의 두개내 출혈로 인해 질식 분만은 금기이다[282].

급성기 심박동수 조절을 위해서는 정맥내 베타차단제가

추천된다. 베타-1 선택적 차단제(예: metoprolol, bisoprolol)는 일반적으로 안전하며 1차 선택으로 추천된다[282]. 베타 차단제가 효과가 없다면 디곡신과 베라파밀이 심박수 조절로 고려될 수 있다.

임신 기간 중 리듬 조절이 선호되는 치료 전략이다. 혈액학적으로 불안정하거나 산모 또는 태아에게 위험이 있는 상태라면 전기적 동율동 전환술이 추천된다. 전기적 동율동 전환술은 태아의 혈류에 손상 없이 안전하게 시행할 수 있으며[283], 이로 인한 태아의 부정맥 발생 및 조산의 위험은 낮다[284,285]. 동율동 전환술 이후 태아 심박수는 정기적으로 확인 및 조절되어야 한다[286]. 일반적으로 항응고 치료 이후 동율동 전환술이 시행되어야 한다[282]. 구조적 심질환이 없는 혈액학적으로 안정적인 환자에서 동리듬으로 회복시키기 위해 정맥내 ibutilide 또는 flecainide를 사용하는 것을 고

Table 9. Main clinical features of AF in patients with inherited cardiac diseases

Condition	Prevalence of AF	Contraindicated drugs	Special considerations for treatment			
			Anticoagulation	Rate control	Rhythm control AADs	Ablation
Long QT syndrome	2-29%	QT-prolonging drugs (amiodarone, sotalol)	According to cardioembolic risk	Beta-blockers	LQTS1: Mexiletine LQTS3: Flecainide	No data
Short QT syndrome	18-70%		According to cardioembolic risk		Propafenone, Quinidine	No data
Brugada syndrome	6-53%	Class IC drugs	According to cardioembolic risk		Quinidine, Bepridil	
Catecholaminergic polymorphic VT	11-37%		According to cardioembolic risk	Beta-blockers	Flecainide, propafenone	
Hypertrophic cardiomyopathy	17-30%	Class I drugs	Always (if no contraindication)	Beta-blockers	Rhythm control is preferred; Amiodarone, Sotalol	
Arrhythmogenic cardiomyopathy	9-30%		According to cardioembolic risk	Beta-blockers		No data
Familial dilated cardiomyopathy	25-49%		According to cardioembolic risk			
Familial ventricular non-compaction	1-29%		Always (if no contraindication)			
Wolff-Parkinson-White syndrome	Variable (7-50%)	Digoxin, verapamil, diltiazem, betablockers, amiodarone	According to cardioembolic risk	Procainamide, propafenone, or flecainide for acute rate control	Accessory pathway(s) catheter ablation first, then AADs for AF as needed	As needed

AF, atrial fibrillation; VT, ventricular tachycardia; AADs, antiarrhythmic agents.

려할 수 있으나 경험은 제한적이다. 방실 결절에 작용하는 약이 실패하는 경우 flecainide, propafenone, sotalol을 심방세동을 예방하기 위해 사용할 수 있다. 심방세동 전극도자절제술은 임신 기간 동안 뚜렷한 역할을 하지 않는다.

표 10에 임신 기간 동안 심방세동 치료 권고안을 나타내었다.

전문 운동선수에서 심방세동

중등도의 신체 활동은 심혈관 건강을 향상시키고 심방세동을 예방하는 반면 격한 운동은 심방세동의 위험을 증가시킨다[287-289]. 운동 선수는 기존 심방세동의 낮은 위험인자에도 불구하고 활동적이지 않은 사람에 비해 평생 심방세동이 발생할 위험성이 약 5배 증가한다[288,289]. 운동선수에서 심방세동의 위험인자는 남성, 중년 연령, 지구력 운동, 큰 키, 1,500-2,000 시간을 초과하는 평생 운동량이 포함된다[289-293]. 달리기, 사이클링, 크로스컨트리 스키[288,294]와 같은 지구력 운동이 가장 높은 위험을 가지고 있다.

무작위 임상시험이 없으므로 운동선수에서 심방세동 치료 권고사항은 대부분 운동선수가 아닌 환자들, 관찰 연구와

전문가의 의견 일치에 기반한다[295]. 항응고 치료의 필요성은 임상적인 위험인자에 의해 결정된다. 항응고 치료를 하는 환자는 신체 접촉이 있거나 외상이 발생하기 쉬운 스포츠는 피해야 한다. 운동선수는 동성 서맥과 동 정지 유행률이 높기 때문에 약물 치료를 하기가 어려운 경우가 많다[296,297]. 디곡신과 베라파밀은 운동성 심방세동에서 심박수 조절에 효과적이지 않으며 베타차단제는 투약이 어렵거나 금기인 경우가 있다. Pill-in-the-pocket 용법을 사용하기는 하지만 flecainide, propafenone을 복용 후에는 심방세동이 중단되고 약물 반감기의 두 배가 경과할 때까지는 스포츠 활동을 피해야 한다[298]. 운동선수에서 심방세동 전극도자절제술이 선호되며 소규모 연구에서는 운동선수와 비운동선수에게 비슷한 효과를 보였다[299,300].

표 11에 직업 운동 선수에 대한 권고안을 제시하였다.

수술 후 심방세동

수술기 주위 심방세동(perioperative AF)은 진행 중인 시술, 수술 중에 부정맥이 시작되는 것을 말한다. 이것은 심장 수술을 받는 환자에서 가장 많다. Perioperative AF을 줄이기

Table 10. Recommendations for the management of AF during pregnancy

Recommendations	Class	Level
Acute management		
Immediate electrical cardioversion is recommended in case of haemodynamic instability or pre-excited AF	I	C
In pregnant women with HCM, cardioversion should be considered for persistent AF.	IIa	C
Ibutilide or flecainide i.v. may be considered for termination of AF in stable patients with structurally normal hearts	IIb	C
Long-term management (oral administration of drugs)		
Therapeutic anticoagulation with heparin or VKA according to the stage of pregnancy is recommended for patients with AF.	I	C
Beta-selective blockers are recommended for rate control in AF.	I	C
Flecainide, propafenone, or sotalol should be considered to prevent AF if atrioventricular nodal-blocking drugs fail.	IIa	C
Digoxin or verapamil should be considered for rate control if beta-blockers fail.	IIa	C

AF, atrial fibrillation; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; VKA, vitamin K antagonist.

Table 11. Recommendations for sports activity in patients with AF

Recommendation	Class	Level
It is recommended to counsel professional athletes that long-lasting intense sports participation may promote AF, while moderate physical activity is recommended to prevent AF.	I	B

AF, atrial fibrillation.

위해 전처치 또는 급성기 약물 치료 등의 다양한 전략이 소개되었지만 대규모 임상 연구의 근거는 부족하다. 아미오다론은 perioperative AF을 예방하기 위해 가장 많이 사용되는 약물이다[301].

수술 후 심방세동은 수술 직후 새로이 발생하는 심방세동으로 정의되며 임상적으로 중요한 문제를 가지고 있다 [302,303]. 심장 수술 후에는 20-50%에서, 흉부의 비심장성 수술 후에는 10-30%에서[304], 혈관 또는 대장항문 수술 후에는 5-10%에서[305] 발생하고, 수술 후 2-4일에 발생률이 가장 높다. 심방세동 유발에 영향을 미치는 수술 중, 수술 후 변화들과 기존에 존재하는 심방의 기질적 변화가 심방세동에 대한 취약성을 증가시킬 수 있다. 많은 경우, 수술 후 심방세동은 자가 종료되며 증상이 없지만 수술 후 심방세동은 향후 5년간 4-5배 심방세동의 재발의 위험과 관련이 있다[306,307]. 또한 수술 후 심방세동이 발생하지 않은 환자와 비교하여 뇌경색, 심근경색, 사망의 위험인자로 작용한

다[308,309].

수술 후 심방세동의 다른 부작용으로는 혈액학적 불안정성, 입원 기간의 연장, 감염, 신장 합병증, 출혈, 병원 내 사망의 증가, 의료비용 증가 등이 있다[302,310,311]. 수술 후 심방세동의 처치는 그림 4에 나와 있다.

수술 후 심방세동의 예방

수술 전 베타 차단제(propranolol, carvedilol과 N-acetyl cysteine) 사용이 심장/비심장성 수술에서 수술 후 심방세동의 위험의 감소와 연관이 되었으나[312-315], 사망, 뇌졸중, 급성 콩팥 손상과 같은 주된 부작용은 큰 차이가 없었다[316]. 특히 비심장성 수술의 경우 수술기 주위(perioperative) metoprolol은 대규모 무작위 임상 연구에서 사망 위험 증가와 관련이 있었다[317]. 메타분석에서 아미오다론(경구 또는 정주)과 베타 차단제는 수술 후 심방세동 감소에 동등하게 효과적이었으

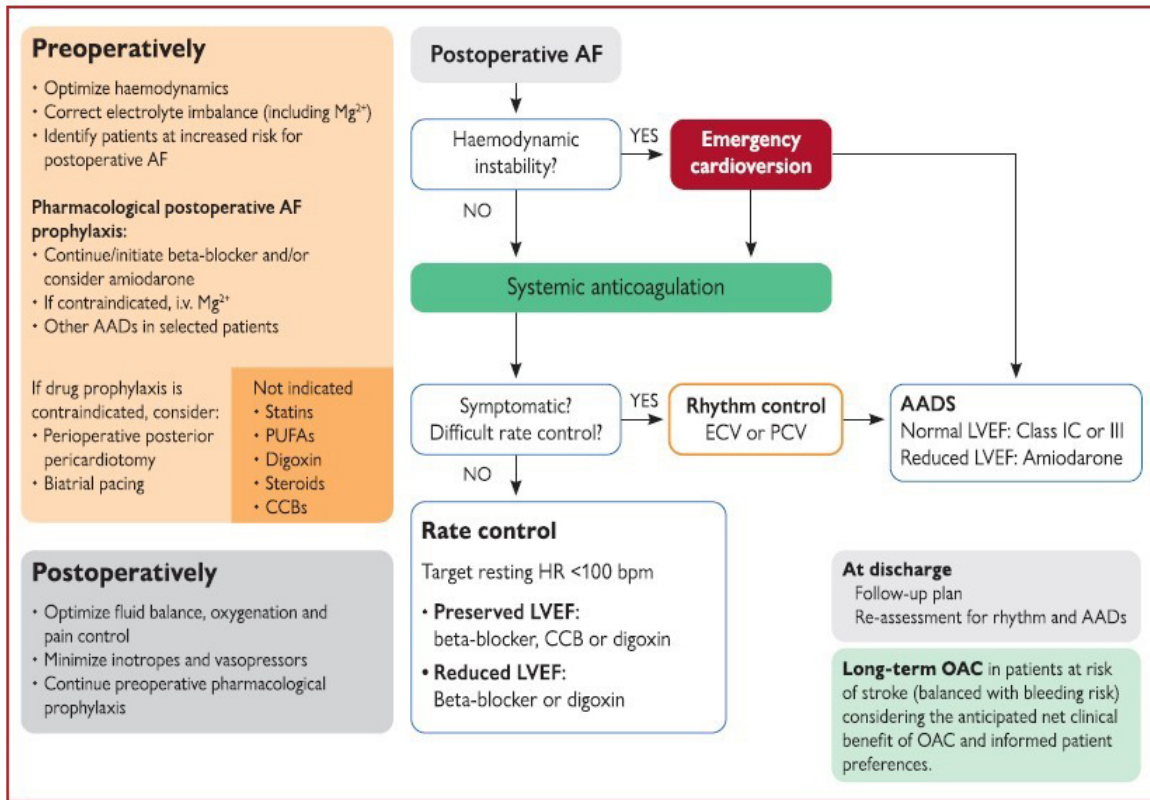


Figure 4. Management of postoperative AF [342]. AF, atrial fibrillation; AADS, antiarrhythmic agents; CCBs, calcium channel blockers; ECV, electrical cardioversion; PCV, pharmacological cardioversion; LVEF, left ventricular ejection fraction; HR, heart rate; OAC, oral anticoagulant.

며[318], 그들의 조합은 베타 차단제 단독보다 더 나았다[319]. 아미오다론의 적은 누적량(< 3,000 mg)은 부작용이 적으면서 효과가 있었다[320-322]. 스타틴[323,324], 마그네슘[325], sotalol [314], colchicine [326], 뒷심장막절개[327,328], (양)심방조율[314], corticosteroid [329]와 같은 중재에 대한 연구는 충분하지 않다. 두 대규모 무작위 임상 시험에서 스테로이드 정주는 심장 수술 후 심방세동의 발생률에 효과가 없음을 보여주었으며[330,331], colchicine은 현재 수술 후 심방세동의 예방에 대해 연구 진행 중이다[COP-AF (Colchicine For The Prevention Of Perioperative Atrial Fibrillation In Patients Undergoing Thoracic Surgery): NCT03310125].

혈전-색전증의 예방

대규모 메타분석에서 수술 후 심방세동 환자는 수술 후 심방세동이 없는 환자보다 초기 뇌졸중 발생률이 62%, 장기간 발생률이 37% 높았으며(≥ 1년 뇌졸중 발생률은 각각 2.4% vs. 0.4%), 사망률은 초기, 장기간 발생률이 각각 44%, 37%이며 장기간 뇌졸중 위험은 심장수술 후 심방세동보다 비심장성 수술 후 심방세동에서 상당히 더 높았다(HR 2.00; 95% CI 1.70-2.35 for non-cardiac vs. HR 1.20; 95% CI 1.07-1.34 for cardiac postoperative AF; P for subgroup difference < 0.0001) [308].

그럼에도 불구하고 수술 후 심방세동 환자에서 항응고요법 효과에 대한 근거는 충분하지 않다[311,332-337]. 관찰 연구에서 장기간 합병증 발생 위험과 관련하여 관상동맥 우회술과 관련된 수술 후 심방세동이 비수술 심방세동과 동일하지는 않겠지만, 추적관찰 기간 동안 항응고 치료가 수술 후

심방세동과 비수술 심방세동 양군 모두에게서 혈전-색전증을 유의하게 감소시켰다[338]. 보고에 따르면 비심장성 수술 후 심방세동은 비수술 심방세동과 비슷한 장기간 혈전-색전증 위험과 관련이 있으며 항응고 치료는 두 군 모두에서 혈전-색전증의 위험, 모든 원인의 사망을 동일하게 감소시켜 주었다[339]. 심장성 수술(PACES [Anticoagulation for New-Onset Post-Operative Atrial Fibrillation After CABG]; NCT04045665) 및 비심장성 수술(ASPIRE-AF; NCT03968393)에서 진행 중인 무작위 임상시험에서 수술 후 심방세동이 발생하는 환자에게 적절한 장기간 항응고 치료에 대해 알 수 있을 것이다.

수술 후 심방세동 환자에서 혈액학적으로 불안정한 경우, 즉시 전기적 동율동 전환술(또는 아미오다론[314] 또는 vernakalant [340] 정주)의 적응증이 된다. 최근 심장성 수술 후 심방세동의 환자에서 맥박수 조절과 리듬 조절 치료는 임상적 이득에 차이가 없었다[341]. 따라서 심박수 조절 또는 리듬 조절 치료에 대한 결정은 증상에 근거하여 결정해야 하며, 비응급 동율동 전환술은 동율동 전환술 전후의 항응고 치료 원칙을 따라야 한다.

표 12에 수술 후 심방세동에 대한 권고안을 나타내었다.

결론

심방세동 환자의 통합적 관리 지침은 환자 중심의 심방세동에 대한 다학제적 팀 접근 방식을 통해 최적의 치료 성과를 만들어 내는 데 목적이 있다. 특수한 상황의 심방세동 환자에서도 ABC pathway의 기본 원칙은 적용된다. 아울러 특별한 상황과 특수한 심방세동 환자에서는 앞서 언급한 다양

Table 12. Recommendations for postoperative AF

Recommendations	Class	Level
Perioperative amiodarone or beta blocker therapy is recommended for the prevention of postoperative AF after cardiac surgery.	I	A
Long-term OAC therapy to prevent thromboembolic events should be considered in patients at risk for stroke with postoperative AF after non-cardiac surgery, considering the anticipated net clinical benefit of OAC therapy and informed patient preferences.	IIa	B
Long-term OAC therapy to prevent thromboembolic events may be considered in patients at risk for stroke with postoperative AF after cardiac surgery, considering the anticipated net clinical benefit of OAC therapy and informed patient preferences.	IIb	B
Beta-blockers should not be used routinely for the prevention of postoperative AF in patients undergoing non-cardiac surgery.	III	B

AF, atrial fibrillation; OAC, oral anticoagulants.

한 사항들을 반드시 고려해야 할 것이다.

중심 단어: 심방세동; 권고안; 항응고제; 항부정맥제

Acknowledgments

본 연구는 대한부정맥학회 및 보건복지부의 재원으로 환자중심 의료기술 최적화 연구사업의 지원을 받았다(과제고유번호: HC19C0130).

REFERENCES

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388:818-828.
2. Clemons HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:594-598.
3. Bonfanti L, Annovi A, Sanchis-Gomar F, et al. Effectiveness and safety of electrical cardioversion for acute-onset atrial fibrillation in the emergency department: a real-world 10-year single center experience. *Clin Exp Emerg Med* 2019;6:64-69.
4. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, et al. Thirty-day and 1-year outcomes of emergency department patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical cause. *Ann Emerg Med* 2012;60:755-765.e2.
5. Tisdale JE, Padhi ID, Goldberg AD, et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1998;135:739-747.
6. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, et al. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve Outcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:676-684.
7. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation* 2012;125:945-957.
8. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. Changes to oral anti-coagulant therapy and risk of death over a 3-year follow-up of a contemporary cohort of European patients with atrial fibrillation final report of the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) pilot general registry. *Int J Cardiol* 2018;271:68-74.
9. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. 'Real-world' management and outcomes of patients with paroxysmal vs. non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe: the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Pilot Registry. *Europace* 2016;18:648-657.
10. Gulizia MM, Cemin R, Colivicchi F, et al. Management of atrial fibrillation in the emergency room and in the cardiology ward: the BLITZ AF study. *Europace* 2019;21:230-238.
11. Gonzalez-Pacheco H, Marquez MF, Arias-Mendoza A, et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol* 2015;66:148-154.
12. Krijthe BP, Leening MJ, Heeringa J, et al. Unrecognized myocardial infarction and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol* 2013;168:1453-1457.
13. Chao TF, Huang YC, Liu CJ, et al. Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1: a nationwide cohort study. *Heart Rhythm* 2014;11:1941-1947.
14. Sanclemente C, Yeste M, Suarez C, et al. Predictors of outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *Intern Emerg Med* 2014;9:69-77.
15. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, et al. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2015;131:1843-1850.
16. Fauchier L, Clementy N, Bisson A, et al. Should atrial fibrillation patients with only 1 nongender-related CHA2DS2-VASc risk factor be anticoagulated? *Stroke* 2016;47:1831-1836.
17. Kravlev S, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One* 2011;6:e24964.
18. Guimaraes PO, Zakrotsky P, Goyal A, Lopes RD, Kaltenbach LA, Wang TY. Usefulness of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2019;123:12-18.
19. Erez A, Goldenberg I, Sabbag A, et al. Temporal trends and outcomes associated with atrial fibrillation observed during acute coronary syndrome: real-world data from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS), 2000-2013. *Clin Cardiol* 2017;40:275-280.
20. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
21. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477.
22. Lip GYH, Collet JP, Haude M, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic

- therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;21:192-193.
23. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;40:3757-3767.
 24. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace* 2020;22:33-46.
 25. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:981-989.
 26. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619-1629.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol* 2019;4:747-755.
 30. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335-1343.
 31. Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2018;39:1726-1735a.
 32. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1103-1113.
 33. Andreou I, Briasoulis A, Pappas C, Ikonomidis I, Alexopoulos D. Ticagrelor versus clopidogrel as part of dual or triple antithrombotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018;32:287-294.
 34. Fu A, Singh K, Abunassar J, et al. Ticagrelor in triple antithrombotic therapy: predictors of ischemic and bleeding complications. *Clin Cardiol* 2016;39:19-23.
 35. Jackson LR, 2nd, Ju C, Zettler M, et al. Outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention receiving an oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy: a comparison of clopidogrel versus prasugrel from the TRANSLATE-ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1880-1889.
 36. 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.
 37. Verlinden NJ, Coons JC, Iasella CJ, Kane-Gill SL. Triple antithrombotic therapy with aspirin, P2Y12 inhibitor, and warfarin after percutaneous coronary intervention: an evaluation of prasugrel or ticagrelor versus clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22:546-551.
 38. Kim D, Yang PS, Kim TH, et al. Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1233-1245.
 39. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
 40. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-1524.
 41. 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.
 42. 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.

43. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;355:1205-1210.
44. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423-430.
45. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:3298-3304.
46. González Toledo ME, Klein FR, Riccio PM, et al. Atrial fibrillation detected after acute ischemic stroke: evidence supporting the neurogenic hypothesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:e486-e491.
47. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018;20:1231-1242.
48. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001;32:2333-2337.
49. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke* 1983;14:688-693.
50. 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.
51. Pikijsa S, Sztrihá LK, Sebastian Mutzenbach J, Golaszewski SM, Sellner J. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs* 2017;31:747-757.
52. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007633.
53. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019;380:1906-1917.
54. Hart RG, Connolly SJ, Mundl H. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018;379:987.
55. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, et al. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2019;76:764-773.
56. Geisler T, Poli S, Meisner C, et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design. *Int J Stroke* 2017;12:985-990.
57. Li YG, Pastori D, Farcomeni A, et al. A simple clinical risk score (C2HEST) for predicting incident atrial fibrillation in asian subjects: derivation in 471,446 Chinese subjects, with internal validation and external application in 451,199 Korean subjects. *Chest* 2019;155:510-518.
58. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:377-387.
59. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467-2477.
60. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478-2486.
61. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF. *Neurology* 2016;86:261-269.
62. Levin LA, Husberg M, Sobocinski PD, et al. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace* 2015;17:207-214.
63. Yong JH, Thavorn K, Hoch JS, et al. Potential cost-effectiveness of ambulatory cardiac rhythm monitoring after cryptogenic stroke. *Stroke* 2016;47:2380-2385.
64. Wachter R, Groschel K, Gelbrich G, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:282-290.
65. Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013;44:3357-3364.
66. Li YG, Bisson A, Bodin A, et al. C2 HEST score and prediction of incident atrial fibrillation in poststroke patients: a french nationwide study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012546.
67. Shen AY, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309-315.

68. 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.
69. Murthy SB, Gupta A, Merkle AE, et al. Restarting anti-coagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48:1594-1600.
70. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:241-247.
71. Salmonson T, Dogne JM, Janssen H, Garcia Burgos J, Blake P. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:42-47.
72. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;13:1790-1798.
73. Anderson I, Cifu AS. Management of bleeding in patients taking oral anticoagulants. *JAMA* 2018;319:2032-2033.
74. Milling TJ Jr, Refaai MA, Sarode R, et al. Safety of a four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for vitamin K antagonist reversal: an integrated analysis of two phase IIIb clinical trials. *Acad Emerg Med* 2016;23:466-475.
75. 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.
76. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326-1335.
77. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2014;12:1428-1436.
78. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015;131:82-90.
79. Isnard R, Bauer F, Cohen-Solal A, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:641-650.
80. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1192-1200.
81. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol* 2017;33:1342-1433.
82. Group NCHFGW, Atherton JJ, Sindone A, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: guidelines for the prevention, detection, and management of heart failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ* 2018;27:1123-1208.
83. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
84. Kelly JP, DeVore AD, Wu J, et al. Rhythm control versus rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: insights from get with the guidelines-heart failure. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011560.
85. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-2243.
86. Filippatos G, Farmakis D. How to use beta-blockers in heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2897-2900.
87. Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Lip GY. Beta-blockers in atrial fibrillation patients with or without heart failure: association with mortality in a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002597.
88. Yu HT, Yang PS, Lee H, et al. Outcomes of rate-control treatment in patients with atrial fibrillation and heart failure-a nationwide cohort study. *Circ J* 2018;82:652-658.
89. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-1011.
90. Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, et al. Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005;26:1866-1872.
91. Maan A, Heist EK, Passeri J, et al. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2015;115:220-226.
92. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, et al. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg* 2006;

- 82:1392-1399.
93. Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, et al. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I59-I63.
94. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, et al. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J* 2015;36:1822-1830.
95. Lip GYH, Jensen M, Melgaard L, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Stroke and bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: evaluating 'valvular heart disease' in a nationwide cohort study. *Europace* 2019;21:33-40.
96. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, et al. Oral anticoagulation, stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valve bioprosthesis. The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost* 2016;115:1056-1063.
97. Siontis KC, Yao X, Gersh BJ, Noseworthy PA. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease other than significant mitral stenosis and mechanical valves: a meta-analysis. *Circulation* 2017;135:714-716.
98. Kim JY, Kim SH, Myong JP, et al. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1123-1131.
99. 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 Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19:1757-1758.
100. Bisson A, Bodin A, Clementy N, et al. Stroke, thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation according to the EHRA valvular heart disease classification. *Int J Cardiol* 2018;260:93-98.
101. Seeger J, Gonska B, Rodewald C, Rottbauer W, Wohrle J. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:66-74.
102. Dangas GD, Tijssen JGP, Wohrle J, et al. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;382:120-129.
103. 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.
104. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:337-351.
105. 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.
106. 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.
107. Banerjee A, Fauchier L, Vour'h P, et al. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2014;145:1370-1382.
108. Fauchier L, Bisson A, Clementy N, et al. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2018;198:39-45.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:1519-1529.
114. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med* 2019;132:1078-1083.
115. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, et al. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;171:181-189.
116. Violi F, Davi G, Hiatt W, et al. Prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle-brachial index in atrial fi-

- brillation: implications for risk and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2255-2256.
117. Anandasundaram B, Lane DA, Apostolakis S, Lip GY. The impact of atherosclerotic vascular disease in predicting a stroke, thromboembolism and mortality in atrial fibrillation patients: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2013;11:975-987.
118. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, et al. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Int J Cardiol* 2018;264:58-63.
119. Gorenek B, Boriani G, Dan GA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2018;20:895-896.
120. Bruere H, Fauchier L, Bernard Brunet A, et al. History of thyroid disorders in relation to clinical outcomes in atrial fibrillation. *Am J Med* 2015;128:30-37.
121. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med* 1982;72:903-906.
122. Kristensen SL, Lindhardtsen J, Ahlehoff O, et al. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Europace* 2014;16:477-484.
123. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105-112.e15.
124. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
125. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
126. Kolb JM, Flack KF, Chatterjee-Murphy P, et al. Locations and mucosal lesions responsible for major gastrointestinal bleeding in patients on warfarin or dabigatran. *Dig Dis Sci* 2018;63:1878-1889.
127. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015;114:819-825.
128. O'Dea D, Whetteckey J, Ting N. A prospective, randomized, open-label study to evaluate two management strategies for gastrointestinal symptoms in patients newly on treatment with dabigatran. *Cardiol Ther* 2016;5:187-201.
129. Lai HC, Chien WC, Chung CH, et al. Atrial fibrillation, liver disease, antithrombotics and risk of cerebrovascular events: a population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2016;223:829-837.
130. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-180.
131. Hoolwerf EW, Kraaijpoel N, Buller HR, van Es N. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Thromb Res* 2018;170:102-108.
132. Lee SR, Lee HJ, Choi EK, et al. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3295-3308.
133. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, et al. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention?. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005307.
134. 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.
135. 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.
136. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback 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.
137. Bonde AN, Blanche P, Staerk L, et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3782-3790.
138. Arun M, Brauneis D, Doros G, et al. The incidence of atrial fibrillation among patients with AL amyloidosis undergoing high-dose melphalan and stem cell transplantation: experience at a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1349-1351.
139. Yuan M, Tse G, Zhang Z, et al. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther* 2018;36:e12475.
140. Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-associated atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:1491-1500.
141. Boriani G, Corradini P, Cuneo A, et al. Practical management of ibrutinib in the real life: Focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematol Oncol* 2018;36:624-632.
142. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of atrial

- fibrillation and bleeding diathesis associated with ibrutinib treatment: a systematic review and pooled analysis of four randomized controlled trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:31-37.e13.
143. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154-162.
144. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-473.
145. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213-220.
146. Hijazi Z, Lindback 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.
147. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:827-837.
148. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working G. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-554.
149. 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.
150. Biteker M, Basaran O, Dogan V, et al. Real-world clinical characteristics and treatment patterns of individuals aged 80 and older with nonvalvular atrial fibrillation: results from the ReAl-life multicenter survey evaluating stroke study. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1684-1690.
151. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000;31:822-827.
152. Ghaswalla PK, Harpe SE, Slattum PW. Warfarin use in nursing home residents: results from the 2004 national nursing home survey. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:25-36 e22.
153. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol* 2016;203:660-666.
154. Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS. What is the impact of frailty on prescription of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation* 2018;10:1870.
155. Proietti M, Laroche C, Opolski G, et al. 'Real-world' atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace* 2017;19:722-733.
156. Singh P, Arrevald PS, Peterson GM, Bereznicki LR. Evaluation of antithrombotic usage for atrial fibrillation in aged care facilities. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:166-171.
157. Annoni G, Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants? *J Geriatr Cardiol* 2016;13:226-232.
158. Deandrea S, Bravi F, Turati F, Lucenteforte E, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in older people in nursing homes and hospitals. A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:407-415.
159. Phelan EA, Mahoney JE, Voit JC, Stevens JA. Assessment and management of fall risk in primary care settings. *Med Clin North Am* 2015;99:281-293.
160. Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Stroke* 2015;46:143-150.
161. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159:677-685.
162. 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.
163. Donze J, Clair C, Hug B, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;125:773-778.
164. Garwood CL, Corbett TL. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother* 2008;42:523-532.
165. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147:590-592.
166. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
167. 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 con-

- trolled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
168. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:857-864.
169. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation* 2018;138:37-47.
170. Siu CW, Tse HF. Net clinical benefit of warfarin therapy in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:300-306.
171. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-322.
172. Alnsasra H, Haim M, Senderey AB, et al. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: experience from the real world. *Heart Rhythm* 2019;16:31-37.
173. Deitelzweig S, Keshishian A, Li X, et al. Comparisons between oral anticoagulants among older nonvalvular atrial fibrillation patients. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:1662-1671.
174. Dillinger JG, Aleil B, Cheggour S, et al. Dosing issues with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation: why we should not underdose our patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111:85-94.
175. Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GY, et al. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. *The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Am Heart J* 2007;153:1006-1012.
176. Fumagalli S, Said SAM, Laroche C, et al. Age-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: the EORP-AF general pilot registry (EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation). *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:326-334.
177. Paciullo F, Proietti M, Bianconi V, et al. Choice and outcomes of rate control versus rhythm control in elderly patients with atrial fibrillation: a report from the REPOSI study. *Drugs Aging* 2018;35:365-373.
178. Shariff N, Desai RV, Patel K, et al. Rate-control versus rhythm-control strategies and outcomes in septuagenarians with atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;126:887-893.
179. Purmah Y, Proietti M, Laroche C, et al. Rate vs. rhythm control and adverse outcomes among European patients with atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:243-252.
180. Abdin A, Yalin K, Lyan E, et al. Safety and efficacy of cryoballoon ablation for the treatment of atrial fibrillation in elderly patients. *Clin Res Cardiol* 2019;108:167-174.
181. Bhargava M, Marrouche NF, Martin DO, et al. Impact of age on the outcome of pulmonary vein isolation for atrial fibrillation using circular mapping technique and cooled-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:8-13.
182. Bulava A, Hanis J, Dusek L. Clinical outcomes of radio-frequency catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians-10-year experience of a one high-volume center. *J Geriatr Cardiol* 2017;14:575-581.
183. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:146-152.
184. Heeger CH, Abdin A, Mathew S, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction- a multicenter study. *Circ J* 2019;83:1653-1659.
185. Kis Z, Noten AM, Martirosyan M, Hendriks AA, Bhagwandien R, Szili-Torok T. Comparison of long-term outcome between patients aged < 65 years vs. ≥ 65 years after atrial fibrillation ablation. *J Geriatr Cardiol* 2017;14:569-574.
186. Lin T, Du X, Bai R, et al. Long-term results of single-procedure catheter ablation for atrial fibrillation in pre- and post-menopausal women. *J Geriatr Cardiol* 2014;11:120-125.
187. Lioni L, Letsas KP, Efremidis M, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2014;11:291-295.
188. Metzner I, Wissner E, Tilz RR, et al. Ablation of atrial fibrillation in patients ≥75 years: long-term clinical outcome and safety. *Europace* 2016;18:543-549.
189. Santangeli P, Di Biase L, Mohanty P, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:687-693.
190. Tan HW, Wang XH, Shi HF, et al. Efficacy, safety and outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Int J Cardiol* 2010;145:147-148.
191. Zado E, Callans DJ, Riley M, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:621-626.
192. Abugattas JP, Iacopino S, Moran D, et al. Efficacy and safety of the second generation cryoballoon ablation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients over 75 years: a comparison with a younger cohort. *Europace* 2017;19:1798-1803.
193. Bunch TJ, May HT, Bair TL, et al. The impact of age on 5-year outcomes after atrial fibrillation catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:141-146.
194. Guiot A, Jongnarangsin K, Chugh A, et al. Anticoagulant therapy and risk of cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:36-43.

195. Kusumoto F, Prussak K, Wiesinger M, Pullen T, Lynady C. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in older patients: outcomes and complications. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;25:31-35.
196. Liu Y, Huang H, Huang C, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in Chinese elderly patients. *Int J Cardiol* 2011;152:266-267.
197. Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:143-149.
198. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:627-631.
199. Srivatsa UN, Danielsen B, Anderson I, et al. Risk predictors of stroke and mortality after ablation for atrial fibrillation: the California experience 2005-2009. *Heart Rhythm* 2014;11:1898-1903.
200. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:453-460.
201. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm* 2014;11:2206-2213.
202. Jacobs V, Woller SC, Stevens SM, et al. Percent time with a supratherapeutic INR in atrial fibrillation patients also using an antiplatelet agent is associated with long-term risk of dementia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:1180-1186.
203. Jacobs V, May HT, Bair TL, et al. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;118:210-214.
204. Zhang C, Gu ZC, Shen L, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and cognitive impairment in atrial fibrillation: insights from the meta-analysis of over 90,000 patients of randomized controlled trials and real-world studies. *Front Aging Neurosci* 2018;10:258.
205. Sogaard M, Skjoth F, Jensen M, et al. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients and risk of dementia: a nationwide propensity-weighted cohort study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011358.
206. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J* 2019;40:2327-2335.
207. Dagues N, Chao TF, Fenelon G, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *Heart Rhythm* 2018;15:e37-e60.
208. Okuno J, Yanagi H, Tomura S. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:589-594.
209. Salas M, In't Veld BA, van der Linden PD, Hofman A, Breteler M, Stricker BH. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:561-566.
210. Kirchhof P, Haeusler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2018;39:2942-2955.
211. Jensen AS, Idorn L, Norager B, Vejlsstrup N, Sondergaard L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease: the who, the when and the how? *Heart* 2015;101:424-429.
212. 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.
213. Caldeira D, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:111-118.
214. Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO, et al. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2012;154:270-274.
215. Feltes TF, Friedman RA. Transesophageal echocardiographic detection of atrial thrombi in patients with non-fibrillation atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1365-1370.
216. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, et al. Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age. A prospective follow-up study of 21-33 years. *Eur Heart J* 2003;24:190-197.
217. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011-1021.
218. Gutierrez SD, Earing MG, Singh AK, Tweddell JS, Bartz PJ. Atrial tachyarrhythmias and the Cox-maze procedure in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2013;8:434-439.
219. Kobayashi J, Yamamoto F, Nakano K, Sasako Y, Kitamura S, Kosakai Y. Maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Circulation* 1998;98:II399-402.
220. Shim H, Yang JH, Park PW, Jeong DS, Jun TG. Efficacy of the maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;46:98-103.
221. Sherwin ED, Triedman JK, Walsh EP. Update on interven-

- tional electrophysiology in congenital heart disease: evolving solutions for complex hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1032-1040.
222. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1169-1175.
223. Francis J, Antzelevitch C. Atrial fibrillation and Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1149-1153.
224. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2011;8:864-871.
225. Sumitomo N, Sakurada H, Taniguchi K, et al. Association of atrial arrhythmia and sinus node dysfunction in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ J* 2007;71:1606-1609.
226. Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G, et al. Atrial arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:401-407.
227. Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2010;106:720-722.
228. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001002.
229. Stollberger C, Blazek G, Winkler-Dworak M, Finsterer J. Atrial fibrillation in left ventricular noncompaction with and without neuromuscular disorders is associated with a poor prognosis. *Int J Cardiol* 2009;133:41-45.
230. Klopotoski M, Kwapiszewska A, Kukula K, et al. Clinical and echocardiographic parameters as risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2018;41:1336-1340.
231. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail* 2006;12:726-733.
232. Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, et al. Clinical role of atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circ J* 2014;78:2854-2861.
233. Tonet JL, Castro-Miranda R, Iwa T, Poulain F, Frank R, Fontaine GH. Frequency of supraventricular tachyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 1991;67:1153.
234. van Rijsingen IA, Nannenberg EA, Arbustini E, et al. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail* 2013;15:376-384.
235. Li S, Zhang C, Liu N, et al. Genotype-positive status is associated with poor prognoses in patients with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009910.
236. van Velzen HG, Theuns DA, Yap SC, Michels M, Schinkel AF. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;119:100-105.
237. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:879-884.
238. Bourfiss M, Te Riele AS, Mast TP, et al. Influence of genotype on structural atrial abnormalities and atrial fibrillation or flutter in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:1420-1428.
239. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J* 2018;39:853-860.
240. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2299-2307.
241. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1250-1260.
242. Sacher F, Probst V, Maury P, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation* 2013;128:1739-1747.
243. Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Borrás R, et al. Patients with Brugada syndrome and implanted cardioverter-defibrillators: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1991-2002.
244. Camm CF, James CA, Tichnell C, et al. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013;10:1661-1668.
245. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2008;5:704-709.
246. Rodriguez-Manero M, Namdar M, Sarkozy A, et al. Prevalence, clinical characteristics and management of atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2013;111:362-367.
247. Borggrefe M, Wolpert C, Antzelevitch C, et al. Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations. *J Electrocardiol* 2005;38:75-80.
248. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: a

- familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965-970.
249. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;27:2440-2447.
250. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:802-812.
251. Mussigbrodt A, Knopp H, Efimova E, et al. Supraventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associate with long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardias. *Europace* 2018;20:1182-1187.
252. Choi YJ, Choi EK, Han KD, et al. Temporal trends of the prevalence and incidence of atrial fibrillation and stroke among Asian patients with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2018;273:130-135.
253. Peters S. Atrial arrhythmias in arrhythmogenic cardiomyopathy: at the beginning or at the end of the disease story? *Circ J* 2015;79:446.
254. Olesen MS, Yuan L, Liang B, et al. High prevalence of long QT syndrome-associated SCN5A variants in patients with early-onset lone atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:450-459.
255. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999;341:1715-1724.
256. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, et al. New-onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: prevalence and clinical significance. *Eur Heart J* 2009;30:2985-2992.
257. Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:394-396.
258. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical course and predictors of arrhythmic risk. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2540-2550.
259. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, et al. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm* 2014;11:259-265.
260. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2017;136:2420-2436.
261. Conte G, Dewals W, Sieira J, et al. Drug-induced Brugada syndrome in children: clinical features, device-based management, and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2272-2279.
262. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858-864.
263. Lee SE, Park JK, Uhm JS, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;103:1496-1501.
264. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-2524.
265. Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1319-1321.
266. Sugiyasu A, Oginosawa Y, Nogami A, Hata Y. A case with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia unmasked after successful ablation of atrial tachycardias from pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:e21-e24.
267. Veltmann C, Kuschyk J, Schimpf R, et al. Prevention of inappropriate ICD shocks in patients with Brugada syndrome. *Clin Res Cardiol* 2010;99:37-44.
268. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979;301:1080-1085.
269. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:655-720.
270. Sellers TD Jr, Bashore TM, Gallagher JJ. Digitalis in the pre-excitation syndrome. Analysis during atrial fibrillation. *Circulation* 1977;56:260-267.
271. Morady F, DiCarlo LA Jr, Baerman JM, De Buitelir M. Effect of propranolol on ventricular rate during atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:492-496.
272. Glatter KA, Dorostkar PC, Yang Y, et al. Electrophysiological effects of ibutilide in patients with accessory pathways. *Circulation* 2001;104:1933-1939.
273. Ludmer PL, McGowan NE, Antman EM, Friedman PL. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1357-1363.
274. Crijns HJ, den Heijer P, van Wijk LM, Lie KI. Successful use of flecainide in atrial fibrillation with rapid ventricular rate in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1988;115:1317-1321.

275. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, Sharma AD, Fujimura O. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1408-1414.
276. Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, Langdorf MI. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2010;5:421-426.
277. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2303-2311.
278. Opotowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, Webb GD, Fernandes SM, Landzberg MJ. Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart* 2012;98:145-151.
279. Lee MS, Chen W, Zhang Z, et al. Atrial fibrillation and atrial flutter in pregnant women—a population-based study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003182.
280. Li JM, Nguyen C, Joglar JA, Hamdan MH, Page RL. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol* 2008;31:538-541.
281. Vaidya VR, Arora S, Patel N, et al. Burden of Arrhythmia in Pregnancy. *Circulation* 2017;135:619-621.
282. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-3241.
283. Wang YC, Chen CH, Su HY, Yu MH. The impact of maternal cardioversion on fetal haemodynamics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:268-269.
284. Moore JS, Teefey P, Rao K, Berlowitz MS, Chae SH, Yankowitz J. Maternal arrhythmia: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67:298-312.
285. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;130:871-876.
286. Barnes EJ, Eben F, Patterson D. Direct current cardioversion during pregnancy should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergency caesarean section. *BJOG* 2002;109:1406-1407.
287. Heidbuchel H, Anne W, Willems R, Adriaenssens B, Van de Werf F, Ector H. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. *Int J Cardiol* 2006;107:67-72.
288. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 2009;11:1156-1159.
289. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ* 1998;316:1784-1785.
290. Calvo N, Ramos P, Montserrat S, et al. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. *Europace* 2016;18:57-63.
291. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Height, weight, and aerobic fitness level in relation to the risk of atrial fibrillation. *Am J Epidemiol* 2018;187:417-426.
292. Mont L, Sambola A, Brugada J, et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:477-482.
293. Mont L, Tamborero D, Elosua R, et al. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace* 2008;10:15-20.
294. Guasch E, Mont L. Diagnosis, pathophysiology, and management of exercise-induced arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:88-101.
295. 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.
296. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, et al. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J* 2008;29:71-78.
297. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, Zimmerman LI, Ribeiro JP. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1033-1038.
298. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384-2391.
299. Calvo N, Mont L, Tamborero D, et al. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace* 2010;12:30-36.
300. Koopman P, Nuyens D, Garweg C, et al. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:1386-1393.
301. O'Brien B, Burrage PS, Ngai JY, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists/European Association of Cardiothoracic Anaesthetists practice advisory for the management of perioperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:12-26.
302. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:417-436.
303. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, et al. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2015;131:1648-1655.
304. Amar D. Postthoracotomy atrial fibrillation. *Curr Opin*

- Anaesthesiol 2007;20:43-47.
305. Philip I, Berroeta C, Leblanc I. Perioperative challenges of atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27:344-352.
306. Konstantino Y, Zelnik Yovel D, Friger MD, Sahar G, Knyazer B, Amit G. Postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery predicts long-term atrial fibrillation and stroke. *Isr Med Assoc J* 2016;18:744-748.
307. Lee SH, Kang DR, Uhm JS, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am Heart J* 2014;167:593-600 e591.
308. Lin MH, Kamel H, Singer DE, Wu YL, Lee M, Ovbiagele B. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality. *Stroke* 2019;50:1364-1371.
309. AlTurki A, Marafi M, Proietti R, et al. Major adverse cardiovascular events associated with postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e007437.
310. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;291:1720-1729.
311. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742-748.
312. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prevention of atrial fibrillation in high-risk patients undergoing lung cancer surgery: the PRESAGE trial. *Ann Surg* 2016;264:244-251.
313. Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, et al. Randomized clinical trial of landiolol hydrochloride for the prevention of atrial fibrillation and postoperative complications after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 2017;104:1003-1009.
314. Arsenaault KA, Yusuf AM, Crystal E, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD003611.
315. Ozaydin M, Icli A, Yucel H, et al. Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2013;34:597-604.
316. O'Neal JB, Billings FTt, Liu X, et al. Effect of preoperative beta-blocker use on outcomes following cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2017;120:1293-1297.
317. Group PS, Devereaux PJ, Yang H, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-1847.
318. Zhu J, Wang C, Gao D, et al. Meta-analysis of amiodarone versus beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J* 2012;42:1078-1087.
319. Auer J, Weber T, Berent R, et al. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2004;147:636-643.
320. Buckley MS, Nolan PE Jr, Slack MK, Tisdale JE, Hilleman DE, Copeland JG. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy* 2007;27:360-368.
321. Riber LP, Christensen TD, Jensen HK, Hoejsgaard A, Pilegaard HK. Amiodarone significantly decreases atrial fibrillation in patients undergoing surgery for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;94:339-346.
322. Tisdale JE, Wroblewski HA, Wall DS, et al. A randomized trial evaluating amiodarone for prevention of atrial fibrillation after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2009;88:886-895.
323. Yuan X, Du J, Liu Q, Zhang L. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017;228:958-966.
324. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, et al. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1744-1753.
325. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care* 2017;42:69-77.
326. Tabbalat RA, Hamad NM, Alhaddad IA, Hammoudeh A, Akasheh BF, Khader Y. Effect of colchicine on the incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF trial. *Am Heart J* 2016;178:102-107.
327. Ali-Hasan-Al-Saegh S, Mirhosseini SJ, Liakopoulos O, et al. Posterior pericardiotomy in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015;23:354-362.
328. Hu XL, Chen Y, Zhou ZD, Ying J, Hu YH, Xu GH. Posterior pericardiotomy for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;215:252-256.
329. Wang W, Mei YQ, Yuan XH, Feng XD. Clinical efficacy of epicardial application of drug-releasing hydrogels to prevent postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:80-85.
330. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1761-1767.

331. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:1243-1253.
332. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol* 2012;109:219-225.
333. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997;226:501-511; discussion 511-503.
334. Gialdini G, Nearing K, Bhawe PD, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA* 2014;312:616-622.
335. Horwich P, Buth KJ, Legare JF. New onset postoperative atrial fibrillation is associated with a long-term risk for stroke and death following cardiac surgery. *J Card Surg* 2013;28:8-13.
336. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1353-1359.
337. Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE, Herman MV. Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:331-335.
338. Butt JH, Xian Y, Peterson ED, et al. Long-term thromboembolic risk in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery and patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2018;3:417-424.
339. Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, et al. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following non-cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2027-2036.
340. Lip GYH, Collet JP, de Caterina R, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: executive summary of 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 Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Thromb Haemost* 2017;117:2215-2236.
341. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1911-1921.
342. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.