



What's hot?

2021 대한부정맥학회 심방세동 환자의 뇌졸중 예방 관리 지침

¹전남대학교 의과대학 내과학교실, ²전남대학교병원 순환기내과, ³경희대학교 의과대학 내과학교실,
⁴중앙대학교 의과대학 내과학교실, ⁵연세대학교 의과대학 내과학교실

이기홍^{1,2} · 김진배³ · 신승용⁴ · 정보영⁵

2021 Korean Heart Rhythm Society Guidelines for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

Ki Hong Lee^{1,2}, Jin-Bae Kim³, Seung Yong Shin⁴, and Boyoung Joung⁵

¹Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School, Gwangju; ²Department of Cardiology, Chonnam National University Hospital, Gwangju; ³Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Medical College, Seoul; ⁴Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ⁵Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Atrial fibrillation (AF) is a strong risk factor for ischemic stroke and systemic embolism. To prevent thromboembolic events in patients with AF, anticoagulation therapy is essential. The anticoagulant strategy is determined after stroke and bleeding risk assessments using the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores, respectively; both consider clinical risk factors. Vitamin K antagonists (VKAs) are the sole anticoagulant option in AF patients with a prosthetic mechanical valve or moderate-severe mitral stenosis; in all other AF patients VKA or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants are therapeutic options. However, antiplatelet therapy should not be used for stroke prevention in AF patients. Anticoagulation is not needed in AF patients with low stroke risk but strongly recommended in those with a with low bleeding risk. Left atrial appendage (LAA) occlusion offers an alternative in AF patients in whom long-term anticoagulation is contraindicated. Surgical occlusion or the exclusion of LAA can be considered for stroke prevention in AF patients undergoing cardiac surgery. In this article, we review existing data for stroke prevention and suggest optimal strategies to prevent stroke in AF patients. (Korean J Med 2021;96:296-311)

Keywords: Atrial fibrillation; Stroke; Hemorrhage; Thrombosis; Embolism

Received: 2021. 3. 19

Revised: 2021. 4. 7

Accepted: 2021. 4. 8

Correspondence to Jin-Bae Kim, M.D., Ph.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, College of Medicine, Kyung Hee University, 23 kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea

Tel: +82-2-958-8167, Fax: +82-2-958-8160, E-mail: jinbbai@khu.ac.kr

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.

서 론

심방세동은 허혈성 뇌졸중과 전신색전증의 강력한 위험인자로서, 이를 예방하기 위한 항응고 치료는 필수적이다. 항응고 치료는 환자의 기저 질환과 뇌졸중 및 출혈 위험도에 따라 결정된다. 뇌졸중과 출혈 위험도는 각각 관련 임상 위험인자를 종합한 점수제에 따라 결정되고, 항응고제로서 비타민 K길항제(vitamin K antagonist, VKA)와 비비타민 K 길항제 항응고제(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs)를 적응증에 따라 사용할 수 있다.

심방세동 환자에서 항응고 치료 전략은 1) 환자 기저 질환(기계관막 치환술을 시행받거나 중등도 이상의 승모판 협착), 2) 저위험군 환자 선별, 3) 고위험군 환자에서 항응고제의 선택, 4) 출혈 위험도의 최소화에 따라 시행된다. 대한부정맥학회에서는 현재까지 발표된 문헌 고찰을 통해 뇌졸중 위험도와 출혈 위험도에 사용되는 임상인자에 대한 적절성을 평가하고, 이를 종합한 위험도 점수제에 따른 적절한 항응고 치료 전략을 제시하고자 한다.

본 론

뇌졸중 위험의 평가

대체적으로 심방세동은 뇌졸중 위험을 5배 증가시키는데,

이는 항상 그런 것은 아니며 특정한 위험인자나 조정인자에 의해 결정된다. 주요한 뇌졸중 위험인자는 20여 년 전부터 역사적인 임상 연구를 통해 확인되고 있으나 이러한 연구들이 선별 환자의 10% 이하만 포함하고 여러 주요한 위험인자들이 기록되지 않았거나 정의가 일정치 않은 문제가 있었다[1]. 이런 문제점은 기존 무작위 임상 연구에 포함되지 않은 환자들을 대상으로 한 대규모 코호트를 이용한 관찰 연구의 데이터로 보완되고 있는 상황이다. 결과적으로 여러 영상자료나 혈액, 소변의 생체 표지자들이 뇌졸중 위험인자와 연관됨이 밝혀지고 있다(Table 1) [1,2]. 더불어 비발작성 심방세동이 발작성 심방세동에 비해 혈전/색전증의 위험도가 높았다(보정 위험도 1.38; 95% confidence interval 1.19-1.61; $p < 0.001$) [3]. 특히 많은 심방세동 관련 합병증의 위험인자가 우연히 발견된 심방세동에서도 동일하게 적용됨을 알 수 있었다[4].

뇌졸중 위험인자는 임상 위험인자 기반 CHA_2DS_2-VASc (울혈성 심부전, 고혈압, 연령 75세 이상, 당뇨병, 뇌졸중, 혈관 질환, 연령 65-74세, 성별 카테고리 [여성]) 점수가 가장 많이 사용된다(Table 2) [5,6]. CHA_2DS_2-VASc 는 혈전 색전증 발생 고위험 환자 예측은 조금 약하나, 뇌졸중 위험이 낮은 환자(CHA_2DS_2-VASc 0 [남성] 또는 점수 1 [여성])를 찾아내는 데 우수하다[7,8].

비후성 심근 병증의 경우 뇌졸중 위험도가 다른 질환에 비해 상대적으로 높아 2점 정도로 계산하는 것이 적절하나 현재의

Table 1. Stroke risk factors in patients with AF

체계적 논문 고찰로 입증된 임상 위험인자	양성 연구/전체 연구	다른 임상 위험인자	영상 검사 표지자	혈액/소변 생체 표지자
뇌졸중/일과성 허혈성 발작/전신 색전증	15/16	신장기능저하/만성 콩팥 질환	심초음파	Cardiac troponin T/I
고혈압	11/20	수면 무호흡증	좌심방 확장	Natriuretic peptides
나이(10년 단위)	9/13	비후성 심근병증	자발 에코 혹은 좌심방 혈전	Cystatin C
구조적 심질환	9/13	퇴행성 심/뇌질환 아밀로이드증	낮은 좌심방이 속도	단백뇨
당뇨	9/14	고지혈증	복잡 대동맥 프라크	CrCl/eGFR
혈관 질환	6/17	흡연	뇌 영상	IL-6
심부전/좌심실기능부전	7/18	대사 증후군	소혈관 질환	GDF-15
성별(여성)	8/22	암성 질환		vWF, D-dimer

CrCl, creatinine clearance; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GDF-15, growth differentiation factor-15; IL-6, interleukin 6; vWF, Von Willebrand factor.

CHA₂DS₂-VASc 체계가 복잡해져 현실적인 사용이 어려운 점 로 간주하여 점수를 배정하는 것으로 하였다[9]. 여성은 연령 이 있어 유럽 학회의 진료 지침과 마찬가지로 심부전의 일환으 에 따른 뇌졸중 위험인자 그 자체라기보다는 위험수정인자이

Table 2. CHA₂DS₂-VASc score and clinical risk factors

	위험인자(정의)	점수	설명
C	울혈성 심부전 임상적 심부전, 혹은 중등도 이상의 좌심실 기능 저하가 증명되었거나 비후성 심근 병증	1	좌심실 구혈률에 상관없이 최근 보상되지 않는 심부전이 발생하였거나 심 장 촬영 검사상 중등도 이상의 좌심실 수축 기능저하가 존재하는(비록 중 상이 없더라도) 경우: 비후성 심근병증은 뇌졸중 고위험도이며 경구 항응 고제가 뇌졸중 예방에 효과적으로 추정됨
H	고혈압 혹은 항고혈압 치료받는 환자	1	고혈압의 병력은 뇌졸중에 걸리기 쉬운 혈관 변화를 초래할 수 있으며 최근 잘 조절된 혈압도 시간이 지남에 따라 잘 조절되지 않을 수 있음. 조절되지 않은 혈압-허혈성 뇌졸중, 사망 및 기타 심혈관 위험이 가장 낮은 최적의 혈압 목표는 120-129/<80 mmHg임.
A	나이: 75세 이상	2	연령은 강한 뇌졸중 예측 인자로 대부분의 집단코호트 연구에서 65이상 에서 위험도가 증가하였음. 나이관련 위험도는 연속변수로 증가하나 간편성 과 실용성을 고려하여 75세 이상은 2점, 65세-74세는 1점을 부과함.
D	당뇨 인슐린이나 경구 혈당 강하제 치료를 받거나 공복 혈당이 125 mg/dL (7 mmol/L) 이상	1	당뇨는 잘 밝혀진 뇌졸중 위험인자이며 최근 당뇨의 이환기간이 뇌졸중의 위험과 관련 있음이 밝혀짐(이환기간이 길수록 혈전증 위험도 증가함) 표 적 장기 손상이 증명된 경우. 비록 위험도가 1형 환자에 비해 65세 미만의 2형 환자가 약간 더 높을 수 있으나 1형과 2형 당뇨가 대체적으로 비슷한 혈전증 위험도를 가진 것으로 추정됨.
S	뇌졸중, 일과성 허혈성 발작 혹은 혈전색전증 병력	2	뇌졸중이나 전신색전증 혹은 일과성 허혈성 발작 등의 병력은 뇌졸중 발생 의 고위험군으로 2점을 부과함. 무작위 임상 연구에서는 배제되었지만 최 근 관찰 연구를 통해서 출혈성 뇌졸중의 환자도 후속으로 허혈성 뇌졸중 발생의 고위험군으로 경구 항응고제가 도움이 될 수 있음을 시사함.
V	혈관 질환 조영술상 의미 있는 관상동맥 질환, 심근경색의 병력, 말초혈관 질환, 대동맥 프라크	1	혈관 질환(말초혈관 질환이나 심근경색)은 특히 아시아에서 17-22% 위험도 를 보임(위험도 1.29, 95% 신뢰구간 1.08-1.53). 하행 대동맥의 복잡 프라크 는 의미 있는 혈관 질환의 표지자이며 허혈성 뇌졸중의 강한 예측인자임.
A	나이: 65-74세	1	최근 아시아에서의 연구에서 50-55세 이상에서 뇌졸중 위험도가 증가하 므로 아시아인 환자에게는 조정된 CHA ₂ DS ₂ -VASc score가 사용 가능함.
Sc	성별(여성)	1	뇌졸중 위험인자라기보다 위험 조정인자임.
	최대 점수	9	

Table 3. Risk factors for bleeding in patients with AF

교정 불가능 인자	부분적 교정 가능 인자	교정 가능 인자	생체 표지자
나이 > 65세	극도의 취약함과 극도의 낙상 위험도 ^a	고혈압/수축기 혈압 상승	GDF-15
주요 출혈 기왕력	빈혈	항혈소판제제/NSAIDs 동시 사용	Cystatin C/CKD-EPI
중증 신장애(투석 또는 신장 이식)	혈소판 수치 또는 기능 감소	낮은 항응고제 치료 순응도	cTnT-hs
중증 간기능장애(간경변)	신기능 장애 CrCl < 60 mL/min	위험한 취미/직업	von Willebrand factor (+ 기타 항응고 지표)
약성 종양	VKA 치료 ^b	헤파린 가교 요법	
유전적 요인(CYP2C9 다양성)		INR 2.0-3.0 조정, TTR > 70% ^c	
뇌졸중, 소혈관 질환 기왕력		적절한 항응고제 선택과 용량 ^d	
당뇨병			
인지기능장애/치매			

CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; CrCl, creatinine clearance; cTnT-hs, high-sensitivity troponin T; CYP, cytochrome P; GDF-15, growth differentiation factor-15; INR, international normalized ratio; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; TTR, time in therapeutic range; VKA, vitamin K antagonist.

^aWalking aids; appropriate footwear; home review to remove trip hazards; neurological assessment.

^bIncreased INR monitoring, dedicated OAC clinicals, self-monitoring/self-management, educational/behavioural interventions.

^cFor patients receiving VKA treatment.

^dDose adaptation based on patient's age, body weight, and serum creatinine level.

대[10,11]. 관찰 연구들에 따르면 여성은 다른 위험인자가 없는 경우(CHA₂DS₂-VASc 점수 1점) CHA₂DS₂-VASc 점수가 0인 남성과 유사한 낮은 뇌졸중 위험도를 가진 것으로 확인되었다[12]. 성을 고려하지 않은 CHA₂DS₂-VASc 점수는 초기 항응고 치료를 결정하는데 도움이 되나, 여성 심방세동 환자의 뇌졸중 위험도를 과소 평가할 수 있다[13,14]. 성별 외 뇌졸중 위험인자 1개 이상 있는 여성은 지속적으로 남성보다 훨씬 더 높은 뇌졸중 위험을 가지고 있다[15-18].

신장 장애, 수면무호흡증, 좌심방 확장 등 많은 임상 뇌졸중 위험요소는 CHA₂DS₂-VASc 점수와 밀접한 관련이 있지만 단독으로 뇌졸중 위험의 예측 정도를 향상시키지 않는다[12,19-23]. 흡연 또는 비만과 뇌졸중 위험의 관계도 아직 논쟁의 여지가 있다[24-27]. 트로포닌, 나트륨 이노 펩티드 성장 분화 인자(growth differentiation factor, GDF)-15, von Willebrand factor 등 다양한 생체 표지자는 뇌졸중과 출혈 모두를 예측하는 인자이고[28,29], 또한 비특이적으로 다른 심질환을 반영함에도 불구하고 임상 점수에 기반한 것보다 우수한 성능을 보여주었다[28,30].

출혈 위험도 평가

항응고 치료를 시작할 때는 반드시 출혈 위험인자에 대한 평가도 동시에 수행해야 한다. 교정 가능한 인자와 함께 교

정 불가능 인자 또는 부분적 교정 가능 인자가 만나게 되면 출혈 위험도는 급격히 상승한다(Table 3) [31]. 특히 낙상의 기왕력은 출혈의 위험인자가 아님을 주지해야 한다. 낙상으로 인한 출혈 위험도가 항응고제 치료로 인한 허혈성 뇌졸중 감소 효과를 상쇄하려면 연간 295번 이상 낙상해야 한다는 결과가 이를 반영해준다[32].

HAS-BLED 점수제는 출혈 저위험군(HAS-BLED 점수 0-2)을 선별하는 데 우수한 결과를 보여주었다[33]. 38개의 출혈 위험도 평가 점수제의 출혈 위험 예측 정확도를 평가한 PCORI review [34]에서 HAS-BLED 점수제가 가장 강력한 예측도를 보였고, 다른 meta-analysis 역시 HAS-BLED 점수제 예측력이 가장 좋았다[35-37]. 생체 표지자를 기본으로 제작한 ABC 출혈 위험도 평가 점수제는 나이(age), 생체 표지자(biomarker; GDF-15, cTnT-hs, hemoglobin 등), 임상 상황(clinical history; 과거 출혈)으로 구성되어 있다[38,39]. 이 점수제는 몇몇 연구에서 우수한 출혈 예측력을 보인 반면, 다른 연구들에서 HAS-BLED 점수제에 비하여 장기간 예측력은 낮았다(Table 4).

출혈 위험도 점수가 높다고 해서 항응고 치료를 중단하는 일은 없어야 한다. 항응고 치료로 얻을 수 있는 임상적 이익이 훨씬 크기 때문이다. 오히려 출혈 위험도 점수를 평가하여 점수가 높은 환자는 더 일찍, 그리고 더 자주 내원하게 하여 교정 가능 위험인자를 재평가하고 관리해야 한다[31,40].

Table 4. Clinical risk factors in the HAS-BLED score

약어	위험인자	정의	점수
H	조절되지 않는 고혈압(uncontrolled hypertension)	SBP > 160 mmHg	1점
A	비정상 신/간 기능(abnormal renal and/or hepatic function)	투석, 신장이식, 혈장 creatinine > 200 μmol/L, 간경변, Bilirubin > 2× 정상상한치, AST, ALT, ALP > 3× 정상상한치	각 1점
S	뇌졸중(stroke)	허혈성 또는 출혈성 뇌졸중 ^a 과거력	1점
B	출혈 과거력 또는 출혈 경향(bleeding history or predisposition)	주요 출혈 기왕력 또는 중증 빈혈 또는 중증 혈소판 감소증	1점
L	INR 수치 조절 실패(labile INR ^b)	비타민 K 길항제 사용 후 TTR < 60%	1점
E	노인(elderly)	65세 이상 또는 취약한 환자	1점
D	약제 또는 과도한 알코올 복용(drugs or excessive alcohol drinking ^c)	항혈소판제나 NSAID 동시 복용; 매주 과도한 알코올 섭취	1점
최고점			9점

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; SBP, systolic blood pressure; INR, international normalized ratio; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; TTR, time in therapeutic range.

^aHaemorrhagic stroke would also score 1 point under the 'B' criterion.

^bOnly relevant if patient receiving a VKA.

^cAlcohol excess or abuse refers to a high intake (e.g. >14 units per week), where the clinician assesses there would be an impact on health or bleeding risk.

출혈 고위험군 환자 파악은 경피적 관상동맥 중재술과 같은 특별한 심방세동 환자 그룹에서 항응고 치료를 결정하는 데도 필요하다.

항응고제 사용의 절대적 금기증

항응고제를 사용해서는 안되는 절대적 금기증은 현재 진행 중인 중증 출혈(출혈 부위는 반드시 확인하고 치료되어야 함), 중증 혈소판 감소증(혈소판 < 50/uL), 검사를 요하는 중증 빈혈, 뇌출혈과 같은 최근에 발생한 고위험 출혈 사건 등이다. 이러한 경우 약제가 아닌 다른 치료 방법을 고려해볼 수 있다.

뇌졸중 예방 치료

비타민 K 길항제

비타민 K 길항제(대부분 warfarin을 의미함)는 대조군 또는 위약군에 비하여 뇌졸중을 64%, 사망률을 26% 감소시킨다[41]. 비타민 K 길항제는 여전히 전 세계에서 많은 환자들에게 사용 중이고, 류마티스성 승모판막 질환, 인공판막 환자에서 사용할 수 있는 유일한 항응고 치료법이다.

비타민 K 길항제는 international normalized ratio (INR) 모니터링을 통하여 지속적으로 용량을 변경해야 하며, INR 수치의 좁은 치료 구간으로 인하여 사용이 제한적이다[42]. 치료 농도 유지 시간(time in therapeutic range [TTR] > 70%)를 유지하는 비타민 K 길항제 치료는 효과적이고 비교적 안전하다[43,44]. 비타민 K 길항제 적정 혈중 농도 조절(Rosendaal 방법에 의한 TTR 계산, 치료 범위 내 INR 빈도 수)은 혈전색전증 사건, 주요 출혈 사건과 반비례한다[45]. TTR 수치가 높은 경우, 비타민 K 길항제의 뇌졸중 예방효과는 NOAC과 비슷하다[46]. 반면 NOAC은 TTR에 영향을 적게 받으므로, 뇌출혈과 같은 주요 출혈 위험도는 비타민 K 길항제에 비하여 낮다. 하지만, 두 약제 사이의 출혈 위험도 발생의 절대적 차이는 작다[47,48].

유전적 요인, 동시 사용 약제 등 많은 인자들이 비타민 K 길항제의 항응고효과에 영향을 미친다. 이러한 인자 중 가장 많이 사용하는 인자를 모아서 SAME-TT2R2 점수제를 제안하였고, 이 점수가 2점을 초과하는 경우 적절한 TTR 획득이 어렵다고 알려져 있다. 이런 경우 NOAC을 사용하거나, TTR 점수를 향상시키기 위해 INR 검사를 더 자주하거나, 환자를 더 자주

면담하는 등의 노력을 기울여야 한다[49]. SAME-TT2R2 점수제에 포함된 인자는 Sex (female), Age (< 60세), 두 가지 이상의 동반 질환력(medical history; 고혈압, 당뇨병, 관상동맥 질환, 말초혈관 질환, 뇌졸중의 과거력, 폐질환, 간질환, 신질환), 치료 약제(treatment; amiodarone과 같은 상호 작용 약제), 담배(tobacco), 인종(race, 백인이 아닌 인종)으로 구성되어 있다[50].

비 비타민 K 길항제 항응고제

아픽사반(apixaban), 다비가트란(dabigatran), 에독사반(edoxaban), 리바록사반(rivaroxaban) 각각 NOAC에 대한 무작위 전향적 연구에서 이들 약제는 와파린에 비하여 뇌졸중과 전신색전증 예방에 있어 비열등함이 증명되었다[51-54]. 이들 무작위 연구를 종합한 메타분석에서 NOAC은 와파린에 비하여 뇌졸중과 전신색전증 위험도는 19%, 출혈성 뇌졸중 위험도는 51% 감소시켰지만[55], 허혈성 뇌졸중 위험도는 비슷하였다. 하지만, 모든 원인에 의한 사망률은 NOAC 사용으로 10% 감소하였다. 주요 출혈 위험도는 14% 감소하였으나 통계적으로 차이를 보이지 않았고, 뇌출혈 위험도는 유의하게 52% 감소하였으나 위장관 출혈은 오히려 25% 위험도가 증가하였다[55].

NOAC 사용과 관련한 주요 출혈 위험도 감소는 와파린 사용에 따른 INR 관리가 좋지 못할 때(TTR < 66%) 유의하게 증가하였다. NOAC 연구를 메타분석한 연구는 표준 용량 NOAC 사용은 와파린과 비교하여 동양인에서 비동양인에 비하여 훨씬 효과적이고 안전함을 보여주었다[56,57]. 비타민 K 길항제를 사용할 수 없거나 거부하였던 심방세동 환자를 대상으로 하였던 AVERROES 연구는 아픽사반 5 mg 하루 2회 사용이 아스피린과 비교하여 유의한 뇌졸중과 전신색전증 위험도 감소와 유사한 주요 출혈 및 뇌출혈 위험도를 보여주었다[58].

아픽사반, 다비가트란, 에독사반, 리바록사반의 시판 후 관찰 연구에서 와파린과 비교한 유효성과 안전성 평가는 무작위 전향적 연구와 동일한 결과를 보였다[59-65]. 이러한 정보는 심방세동 환자에게 반드시 제공되어서 항응고 선택에 이용될 수 있게 해야 한다.

치료 지속성은 와파린 대비 NOAC 치료가 우월하다고 알려져 있다. 이는 NOAC의 우수한 약동학적 특성과 우수한 유효성과 안전성(노인, 신질환, 뇌졸중 기왕력이 있는 취약군 포함)에 기인한다[66-68]. 말기 신질환이 주요 무작위 전향적 연구에서 제외되었으나, 리바록사반, 에독사반,

아픽사반의 경우 Cockcroft-Gault equation을 이용한 사구체 여과율(creatinine clearance, CrCl) 15-30 mL/min을 보이는 중증 신질환 환자군에서 용량을 감량하여 사용해볼 수 있다[69,70]. 실제 진료 현장에서는 NOAC 용량이 부적절하게 감량되어 처방되고 있다[65,71]. 이는 뇌졸중/전신색전증 위험도 증가, 입원률 증가, 사망률 증가와 관련되고, 출혈 위험도 감소 효과는 기대할 수 없다[72-75]. 따라서, NOAC 치료는 각기 다른 환자군에서 유효성 및 안전성 인자에 따라 최적화되어야 한다(Table 5) [76].

항혈소판요법

ACTIVE W 연구에서 aspirin과 clopidogrel을 이용한 이중 항혈소판요법과 와파린을 비교하였고, 이중 항혈소판요법은 와파린보다 뇌졸중과 전신색전증, 심근경색증, 혈관성 사망(연간 발생 위험도 5.6% vs. 3.9%, $p = 0.003$) 예방에 있어 열등하였고, 주요 출혈 위험도는 비슷하였다[77]. ACTIVE-A 연구는 항응고 치료에 적합하지 않은 환자를 대상으로 하여 aspirin 단독 요법과 aspirin과 clopidogrel을 이용한 이중 항혈소판요법을 비교하였고, 이중항혈소판요법은 아스피린 단독 요법에 비하여 혈전색전증 위험도는 감소시켰지만, 주요 출혈은 유의하게 증가시켰다[78]. 아스피린 단독요법은 항응고 치료를 받지 않는 대조군과 비교하여 뇌졸중 예방에 있어서는 효과적이지 못하였고, 노인 환자에서 허혈성 뇌졸중 위험도를 증가시켰다[79].

결론적으로, 항혈소판 단독 요법은 뇌졸중 예방에 효과적이지 못하고, 오히려 해로운 효과만 증가시킨다. 이 효과는 특히 노인 환자에서 두드러진다[80,81]. 이중항혈소판 요법

은 항응고 치료와 비슷한 출혈 위험도를 보인다. 따라서, 항혈소판요법은 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위해 사용해서는 안된다.

항혈소판제와 항응고제 복합 사용

항혈소판제는 심방세동이 아닌 말초혈관 질환, 관상동맥 질환, 뇌혈관 질환 등에 광범위하게 사용되고 있다. 하지만, 항혈소판제와 항응고제 복합 요법이 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방 효과에 대한 근거는 부족하고, 뇌졸중, 심근경색증, 사망률 감소 효과 역시 근거가 부족하다. 이러한 이득 없이 오히려 주요 출혈과 뇌출혈만 증가시킨다고 보고된다[80,81].

좌심방이 폐색술과 배제술

좌심방이 폐색 기구들

오직 Watchman 기구만이 무작위 대조군 연구인 PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) 연구와 PREVAIL (Watchman LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy) 연구에서 비타민 K 길항제와 비교되었는데, 뇌졸중 위험도가 중등도 이상인 환자군에서 좌심방이 폐색술은 비타민 K 길항제와 비교하였을 때 열등하지 않음을 보여주었고, 장기간의 추적에서도, 출혈 위험을 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다[82-85]. 항응고 치료의 금기증에 해당하는 환자들에서 좌심방이 폐색술은 뇌졸중 위험도도 낮추어 줄 수 있는 것으로 나타났다[83,86].

유럽에서 진행된 대규모 등록 연구에서 높은 기술 성공률

Table 5. Dose reduction criteria for NOACs

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
표준용량	150 mg 하루 2회	20 mg 하루 1회	5 mg 하루 2회	60 mg 하루 1회
저용량	110 mg 하루 2회			60 mg 하루 1회
감량용량		15 mg 하루 1회	2.5 mg 하루 2회	30 mg 하루 1회
용량 감량 기준	110 mg 하루 2회 사용: 나이 ≥ 80세 Verapamil 사용 출혈위험도 증가	CrCl 15-49 mL/min	아래 3가지 기준 중 2가지 이상인 경우: 나이 ≥ 80세 몸무게 ≤ 60 Kg 혈청 creatinine ≥ 1.5 mg/dL	아래 기준 중 하나 이상인 경우: CrCl 30-50 mL/min 몸무게 ≤ 60 Kg Dronedarone, cyclosporine, erythromycin, ketoconazole 동시 사용

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

(98%)을 보고하였으며, 1개월 이내의 시술 관련 합병증 발생은 4%였다[87]. 그러나 시술 과정에서 심각한 합병증이 발생할 수 있고(실제 임상 현장에서는 기업이 후원한 연구에서보다 더욱 많은 합병증의 발생을 보고하였고, 보고 편향의 가능성이 있다), 폐색 기구 관련된 혈전은 심각한 결과로 이어질 가능성이 있다[88-91]. 좌심방이 폐색술 후 항혈전 치료에 대해서는 무작위 대조군 연구에서는 다루어지지 않았으며, 역사적인 연구들을 근거로 하고 있으며 최소한 아스피린을 포함하고 있다(Table 6). 어떤 항혈소판제도 견디지 못하는 환자라면 심외막 접근법이나 흉강경을 이용한 좌심방이 클립술 선택을 고려해볼 수 있다[92,93].

주목할 만한 점은, 비타민 K 길항제와 비교하였을 때 좌심방이 폐색술의 비열등성은 대부분 출혈성 뇌졸중 발생 감소에 의한 것이며, 허혈성 뇌졸중은 증가하는 경향을 보이고 있었다는 점이다. 따라서 좌심방이 폐색술은 심방세동 관련 뇌졸중을 감소시키는 효과가 제한적일 수 있다는 것을 간과해서는 안된다는 것이다. 좌심방이 폐색술 후 경구 항응고제를 중단하는 것은 심방 심근병증과 연관된 총 뇌졸중 위험을 불충분하게 치료하는 결과가 될 수 있다.

수술적 좌심방이 폐색술 혹은 배제술

수술적 좌심방이 폐색술 혹은 배제술의 타당성과 안전성을 보여주는 여러 관찰 연구들이 있지만 잘 통제된 연구는 그 수가 매우 적다[94-96]. 좌심방이의 불완전한 폐색은 뇌졸

중의 위험을 증가시킬 수 있다[97]. 대부분의 기존 연구에서는 좌심방이 폐색술 혹은 배제술은 다른 개심술과 함께 시행되었으나, 최근에는 외과적인 심방세동 절제술과 함께 시행되었거나 흉강경 단독시술로 시행되었다[96,98]. 심장 수술과 함께 좌심방이 폐색술을 진행하는 대규모 무작위 대조군 연구가 진행 중이다[99].

좌심방이 폐색술/배제술의 가장 흔한 임상적 치료 근거는 높은 출혈 위험성이고, 그 다음으로 흔한 사유는 경구 항응고제의 금기증이다[87]. 그러나, 그와 같은 환자들을 대상으로 좌심방이 폐색술은 무작위 연구로 시험한 것은 없었다. 수년 전에는 경구 비타민 K 길항제를 이용한 항응고 치료에 부적절할 것으로 여겨졌던 환자들이 현재는 NOAC 치료로 잘 지내고 있는 것처럼 보인다[100-102]. 좌심방이 폐색술은 출혈 위험이 있는 환자에서 NOAC과 비교된 적이 없고, 수술적 좌심방이 폐색술 혹은 배제술과도 비교된 적이 없다. 이와 같은 환자들에서 장기적인 치료법으로는 아스피린이 흔한 치료법인데[103], 아스피린을 잘 유지할 수 있다면 NOAC이 더 좋은 치료법일지도 확인이 필요하다. 항응고 치료 중에 발생한 허혈성 뇌졸중 환자들과 항응고 치료의 상대/절대 금기증에 해당하는 환자들에서 좌심방이 폐색술/배제술과 NOAC 치료를 비교한 적절한 통계적인 검정력을 가진 연구가 필요하다. 그리고 좌심방이 폐색술 후의 적절한 항혈전 치료에 대한 연구도 필요하다.

Table 6. Antithrombotic therapy after left atrial appendage occlusion

기구/대상 환자	Aspirin	경구 항응고제	Clopidogrel	특이사항
Watchman/출혈 저위험군	75-325 mg/day 중단 없이 투약	시술 후 45일까지 경식도 심초음파에서 적절한 폐색이 확인될 때까지 와파린(목표 INR 2-3) 투약. NOAC으로 대체 가능.	경구 항응고제 중단 후 75 mg/day 투약, 시술 후 6개월까지 유지	일부 기관들에서 시술전에 경구 항응고제를 중단하지 않는다(이에 관해서는 근거 자료가 없다).
Watchman/출혈 고위험군	75-325 mg/day 중단 없이 투약	없음	좌심방이의 적절한 폐색 ^a 이 확인될 때까지 1-6개월간 75 mg/day 투약	초고위험군에서 clopidogrel을 종종 더 짧은 기간 투약
ACP/Amulet	75-325 mg/day 중단 없이 투약	없음	좌심방이의 적절한 폐색 ^a 이 확인될 때까지 1-6개월간 75 mg/day 투약	환자 순응도에 따라서 aspirin을 clopidogrel으로 대체

치료를 받지 않았던 환자에서 시술 전 aspirin 혹은 clopidogrel을 부하용량으로 투여함. 모든 환자에서 심방중격천자 시행 전 또는 직후에 헤파린은 활성화 응고시간(activated clotting time) > 250을 유지하며, 와파린이 필요한 경우에는 저분자량 헤파린을 이어서 투약한다.

ACP, amplatzer cardiac plug; INR, international normalized ratio; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.

^a5 mm 미만의 기구 주변 누출.

심방세동 부담에 따른 장기적인 경구 항응고 치료

발작성 심방세동과 비교하였을 때, (오래된) 지속성 심방세동에서 허혈성 뇌졸중, 전신성 색전증의 위험이 높고, 심방세동의 진행은 많은 부작용과 관련이 있다[104,105]. 임상적으로 심방세동의 시간적인 양상(발작성, 지속성, 오래된 지속성)에 따라서 항응고 치료를 결정해서는 안되고, 뇌졸중 위험인자에 따라서 결정하여야 한다[3]. 심방빈맥사건 환자는 임상적으로 확인된 심방세동 환자보다 뇌졸중 위험도가 낮고[106], 심방빈맥사건/무증상 심방세동과 뇌졸중 발생 사이에는 시간적인 연관성이 불분명하기 때문에[107,108], 심방빈맥사건은 뇌졸중의 위험인자라기보다는 위험 표지자로 보는 것이 적절하다[109,110]. 심방빈맥사건과 무증상 심방세동이 임상적인 심방세동과 같은 치료를 필요로 하는지는 아직까지 불분명하지만[111], 24시간 이상 지속되는 심방빈맥사건과 무증상 심방세동에서 항응고 치료의 임상적인 이득에 대해서 여러 무작위 대조군 연구가 진행 중이다[110].

특히, 무증상 심방세동/심방빈맥사건을 갖고 있는 환자들은 24시간 이상 지속되는 심방빈맥이나 임상적인 심방세동이 발생할 수 있다는 것이다. 따라서 주의 깊은 모니터링이 권장되며, 지속 시간이 긴 심방빈맥사건과 고위험군에서는 원격 모니터링 사용도 고려해볼 수 있다[112]. 심방세동의 역동적인 특성과 뇌졸중 위험을 고려하였을 때, 한 번 기록된 심방빈맥사건의 지속 시간이 다음에는 똑같지 않을 수 있다.

증상 조절 치료 전략에서의 장기적인 항응고요법

증상 조절은 환자의 상태에 맞게 증상에 따라서 심박수 또는 리듬을 조절한다. 증상 조절 전략이 무엇이나에 따라서 장기적인 항응고요법을 결정해서는 안된다. 항응고 치료는 동율동 유지 성공 여부와 무관하게 뇌졸중 위험인자에 따라서 결정되어야 한다.

항응고 치료에 따른 출혈 위험 관리

출혈 위험을 최소화하기 위한 전략

비타민 K 길항제 치료 농도 유지 시간(TTR > 70%)을 잘 유지하고 NOAC의 적정 용량(약제별 각각의 표준 용법에 따른 감량 기준)을 선택하는 것이 출혈 위험을 최소화하는 데 중요하다. 앞서 언급하였듯이, 환자가 매번 외래를 방문할 때마다 변화시킬 수 있는 출혈 위험인자를 주기적으로 확인하는 것을 포함하여, HAS-BLED 점수와 같이 정형화된 형식

에 따라 출혈 위험도를 체계적으로 평가하는 것이 출혈 위험도가 높은 환자를 발굴하고 더욱 자주 추적하고 확인해야 하는지 결정하는 데 유용하다(예를 들어, 4-6개월 간격보다는 4주 간격) [40]. 항응고 치료를 받고 있는 환자에서 정기적으로 항혈소판제나 비스테로이드 소염제를 투여하는 것은 피해야만 한다. 출혈 위험은 역동적이며, 출혈 위험도가 변화하는 것을 주의 깊게 관찰함으로써 특히, 첫 3개월 간의 주요 출혈 사건 발생을 예측할 수 있다[31].

고위험군

특정 고위험 심방세동 환자군(90세 이상의 초고령 환자들, 인지 기능장애/치매, 최근이나 이전의 뇌출혈, 말기 신부전, 간기능 장애, 악성 종양 등이 동반된 환자들)은 무작위 대조군 연구에서 적게 포함되어 있다. 관찰 연구들에서는 이와 같은 환자들이 허혈성 뇌졸중과 사망의 고위험군에 속해 있으며 대부분이 항응고 치료로 이득을 본 것으로 나타났다.

간기능 장애가 동반된 환자들은 비타민 K 길항제 사용 시 출혈 위험이 높지만 NOAC 사용 시에는 출혈 위험이 낮아질 것으로 보인다. 간경변을 동반한 환자들에서의 관찰 연구 결과, 허혈성 뇌졸중의 감소의 이득이 출혈의 위험을 상회하는 것으로 나타났다[113-115].

최근의 출혈 사건이 있었던 환자들에서 출혈을 일으켰던 원인 병태가 무엇이었는지(예를 들어, 위장관 출혈의 원인이 궤양 출혈이었는지, 용종에 의한 출혈이었는지) 밝히고, 경구 항응고제를 최대한 일찍 재투여하도록 결정하는 것이 다학제적 팀 치료의 일례이다. 약제를 결정할 때 와파린과 비교해서 apixaban이나 dabigatran 중 어떤 것이 위장관 출혈 위험이 적은지 등과 같은 점들을 고려해야 한다. 경구 항응고제 투여를 재개하지 않는 것이 투여를 재개하는 것에 비해서 뇌졸중과 사망의 위험이 높다[116]. 이와 유사하게, 암환자에서 혈전 예방 치료에 대해서 심각한 출혈과 뇌졸중 감소 효과의 균형 잡힌 결정을 위해서 다학제 진료팀이 필요한데, 출혈 위험도는 암의 종류, 위치, 병기, 항암 치료 등에 따라서 결정되기 때문이다.

뇌졸중을 피하기 위한 결정

관찰 연구 코호트에서 뇌졸중과 사망은 모두 임상적으로 의미 있는 사건이다. 왜냐하면 사망 사건 중 일부는 치명적인 뇌졸중 때문에 생길 수 있기 때문이다(인구 코호트에서는

사건들을 정확하게 분석하고 판단하지 않고 사건 발생에 관한 자료를 수집할 뿐이고, 뇌영상이나 부검이 강제적이지 않기 때문이다). 경구 항응고 치료를 통해서 뇌졸중과 사망이 대조군이나 위약군에 비해서 각각 64%와 26%만큼 유의하게 감소하였기 때문에[41], 뇌졸중과 사망은 혈전 예방 치료의 적절성을 평가하기 위한 적절한 기준이다.

뇌졸중 예방과 뇌출혈의 위험 사이의 균형을 유지하면서 뇌졸중 예방을 위한 항응고 치료를 시작하는 임계점은 와파린은 1.7%/년이며, NOAC은 0.9%/년이다(dabigatran 자료를 사용한 모델 분석 결과) [117]. 평균 치료농도 유지 시간이 70%를 넘게 잘 관리된 항응고 치료 시에는 와파린의 임계점은 더욱 낮아질 수 있다[118].

임상적 위험도 평가 점수의 한계, 뇌졸중 위험도의 역동적

인 특성, 성별 이외의 위험인자를 1개 이상 보유한 환자에서 뇌졸중과 사망의 위험이 높은 것, 이와 같은 환자들에서 항응고 치료의 임상적인 순이득이 있다는 것을 고려하였을 때, 전문가들은 인공적으로 정의된 고위험군에 과도하게 집중하는 접근 방법보다는 임상적인 위험인자를 기반으로 한 뇌졸중 예방을 추천한다.

심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위한 첫 번째 단계는 뇌졸중 발생 위험도를 CHA₂DS₂-VASc 점수를 환원주의적인 방식(위험도가 명백히 낮아서 항응고 치료가 필요치 않은 환자들을 제외한 모든 환자들을 뇌졸중 예방 치료의 대상으로 분류하는 방식)으로 적용해야 한다[119]. 두 번째 단계는 항혈전 치료가 필요 없는 저위험군 감별, 세 번째 단계는 성별을 제외한 1개 이상의 위험인자를 갖고 있는 환자들에게 장

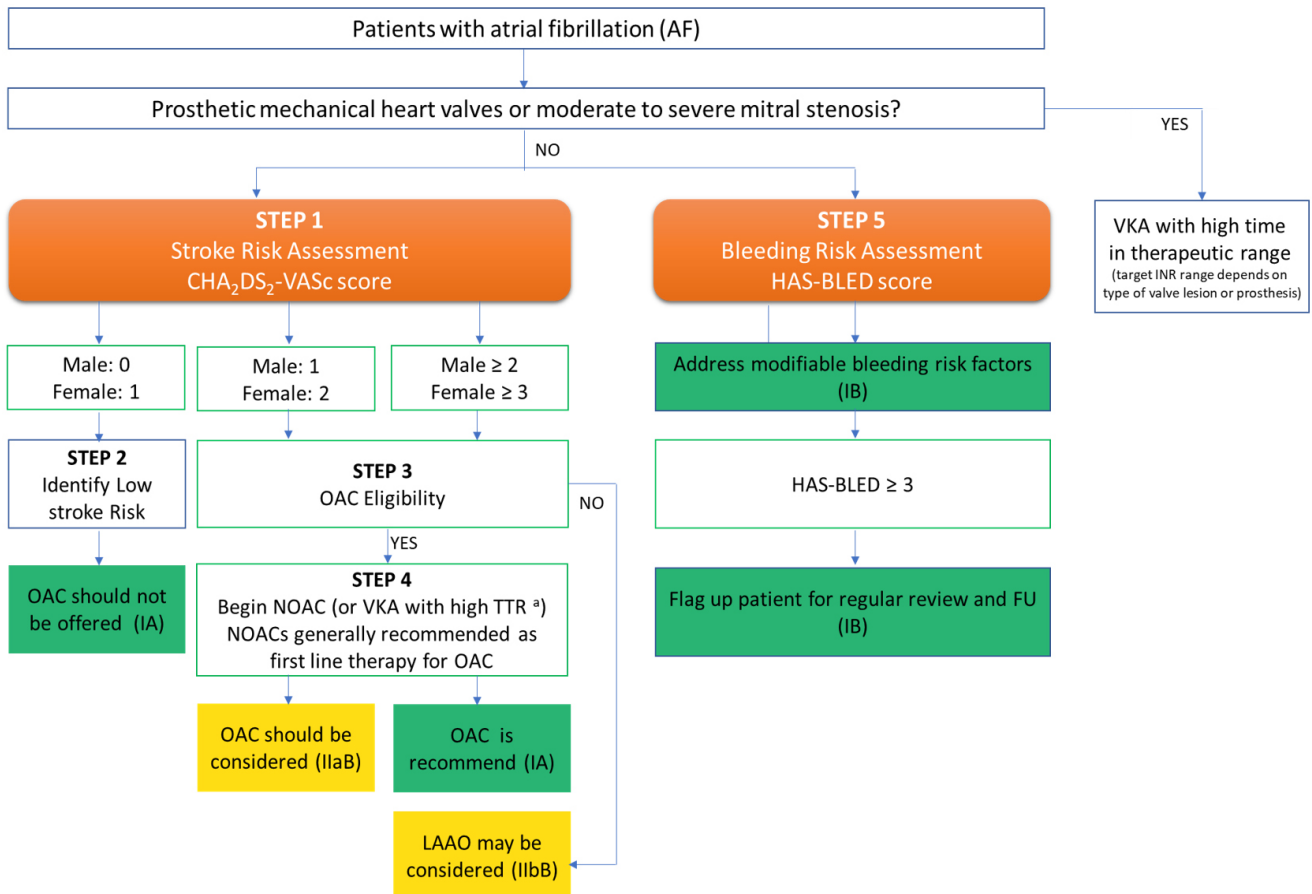


Figure 1. Anticoagulation/Avoiding Stroke Strategy in patients with atrial fibrillation. INR, international normalized ratio; LAAO, left atrial appendage occlusion; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC, oral anticoagulant; SAME-TT₂R₂, sex (female), age (<60 years), medical history, treatment (interacting drug[s]), tobacco use, race (non-caucasian) (score); TTR, time in therapeutic range; VKA, vitamin K antagonist. ^aIf a VKA being considered, calculate SAME-TT₂R₂ score: if score 0-2, may consider VKA treatment (e.g. warfarin) or NOAC; if score > 2, should arrange regular review/frequent INR checks/ counselling for VKA users to help good anticoagulation control, or reconsider the use of NOAC instead; TTR ideally > 70%.

시간 항응고제 사용 가능성을 판단하는 것이다. 네 번째 단계는 경구 항응고제 사용이 가능한 환자인 경우, 경구 항응고제로서 NOAC (상대적인 효율성, 안전성, 편의성 등을 고려하여 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위해서 일반적으로 1차 선택약제로 추천된다) 혹은 비타민 K 길항제(TTR > 70%)

사용을 시작하고, 경구 항응고제 사용이 불가능한 환자의 경우 좌심방이 폐색술을 고려할 수 있다. 다섯 번째 단계는 출혈위험도를 HAS-BLED 점수로 평가하고, 교정 가능한 출혈 위험인자를 파악하는 것이다. 교정 가능한 출혈 인자는 반드시 발굴하여 교정해주고, HAS-BLED 점수가 3점 이상인 환

Table 7. Recommendations for the prevention of thrombo-embolic events in AF

권고사항	권고등급	근거수준	참고문헌
항응고제 사용 적응증이 되는 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위해 VKA보다 NOACs이 추천된다.	I	A	[55,56]
뇌졸중 위험도를 임상 위험인자를 종합한 CHA ₂ DS ₂ -VASc 점수로 평가하고, 뇌졸중 저위험군(CHA ₂ DS ₂ -VASc 점수 0점[남자], 1점[여자])를 감별하고, 항혈전제를 투여하지 말아야 한다.	I	A	[34,120]
CHA ₂ DS ₂ -VASc 점수 ≥ 2점 (남자), ≥ 3점(여자)인 심방세동 환자의 경우, 뇌졸중 예방을 위해 항응고제 투여가 추천된다.	I	A	[41]
CHA ₂ DS ₂ -VASc 점수 1점(남자), 2점(여자)인 심방세동 환자의 경우, 뇌졸중 예방을 위해 항응고제 투여를 고려해야 한다. 치료는 임상적 득실과 환자 선호도에 따라 개별화되어야 한다.	IIa	B	[7,121,122]
출혈위험도 평가를 위해 규격화되어 있는 출혈 위험인자를 검토하여 교정 불가능 출혈 위험인자를 확인하고, 교정 가능한 출혈 위험인자를 모든 심방세동 환자에서 찾아내야 한다. 출혈 고위험군인 심방세동 환자는 일찍 그리고 더 자주 추적 관찰이 요구된다.	I	B	[34-36,123]
규격화되어 있는 출혈 위험도 평가는 HAS-BLED 점수로 계산하고, 교정 가능한 출혈 위험인자는 모든 심방세동 환자에서, 찾아내야 하고, 출혈 고위험군 심방세동 환자(HAS-BLED ≥ 3점)는 일찍 그리고 더 자주 추적 관찰이 요구된다.	IIa	B	[34-36,123]
주기적인 뇌졸중 및 출혈 위험도 평가는 치료 결정(예, 더 이상 뇌졸중 저위험군이 아닌 환자에서 항응고제 시작)을 위해 추천되고, 교정 가능한 출혈 위험인자를 찾아내야 한다.	I	B	[31,124-126]
뇌졸중 저위험군으로 평가된 심방세동 환자는 최초 평가 4-6개월 후 뇌졸중 위험도를 재평가해야 한다.	IIa	B	[86,127,128]
VKA를 사용하는 경우, 목표 INR은 2.0-3.0로 조정하고, TTR ≥ 70% 이상으로 유지하기를 추천한다.	I	B	[45]
VKA를 사용하는 환자에서 INR 목표 치료 범위에 도달하지 못하는 경우(예, TTR < 70%), 아래 두 가지 방법이 추천된다. NOAC으로 전환을 고려할 수 있으나, 반드시 높은 치료 순응도를 유지해야 한다.	I	B	[47,48]
TTR 수치를 상승시키기 위해 노력한다(예, VKA 복용 교육 및 상담과 INR 확인 빈도 증가).	IIa	B	[129]
항혈소판제 단독요법(단일제제 또는 aspirin과 clopidogrel 이중요법)은 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위해 추천되지 않는다.	III	A	[79,81,129,130]
항응고제 사용 절대적 금기증이 없는 경우, 평가된 출혈위험도는 뇌졸중 예방을 위한 항응고제 사용 결정에 사용되어서는 안된다.	III	A	
심방세동의 임상 양상(첫 번째 발생, 발작성, 지속성, 장기간 지속성, 영구형)이 뇌졸중 예방을 위한 항응고요법의 조건이 되어서는 안된다.	III	B	[131]
좌심방이 폐색술/배제술 권고사항			
좌심방이 폐색술은 장기간 항응고제 사용의 금기증(예, 교정 가능한 원인이 없는 뇌출혈)이 있는 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위해 고려할 수 있다.	IIb	B	[83,86,130,132]
수술적 좌심방이 폐색술/배제술은 심장수술을 시행하는 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위해 고려할 수 있다.	IIb	C	[96,133]

AF, atrial fibrillation; INR, international normalized ratio; LAA, left atrial appendage; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; TTR, time in therapeutic range; VKA, vitamin K antagonist.

자의 경우 출혈 고위험군 환자로 분류(flag-up)하고 더 자주 추적 관찰해야 한다. 이와 같이 뇌졸중 위험도 층화와 치료 결정을 위한 ‘심방세동 5단계 환자 치료 과정’을 그림 1에 도식화하였고, 권고사항은 표 7에 정리하였다.

결 론

심방세동 환자에서 뇌졸중을 예방하기 위한 항응고 치료는 환자 기저 질환, 뇌졸중 위험도 평가, 출혈 위험도 평가, 적절한 항응고제의 선택에 따라 결정된다. 기계판막 치환술을 시행받거나 중등도 이상의 승모판 협착을 동반한 심방세동 환자는 비타민 K 길항제만 항응고 치료제로 사용할 수 있다. 그 외 심방세동 환자는 뇌졸중 위험도에 따라 비타민 K 길항제 또는 NOAC을 사용할 수 있으며, NOAC 사용을 비타민 K 길항제보다 먼저 고려해보아야 한다. 뇌졸중 저위험군 심방세동 환자에게는 항응고 치료를 시행하지 않아도 된다. 항혈소판제는 뇌졸중 예방을 위한 항응고 치료로 추천되지 않는다. 출혈 위험도 역시 항응고 치료를 위해 고려해야 하며, 출혈 위험도를 항응고 치료 제외기준으로 사용해서는 안된다. 장기간 항응고요법을 안전하게 유지할 수 없는 환자의 경우 좌심방이 폐색술을 고려해 볼 수 있다. 결론적으로 심방세동 환자에서 바람직한 뇌졸중 예방 치료는 교정 가능한 출혈 위험을 주기적으로 확인하고 교정하여 출혈 위험은 최소화하면서 개별 환자의 특성을 종합하여 전신적인 항혈전 치료(경구 항응고제) 또는 국소적인 항혈전 치료(좌심방이 폐색술/배제술)를 적용하여 임상적인 순 이득을 최대화하기 위한 지속적이고 다학제적인 노력이다.

중심 단어: 심방세동; 뇌졸중; 출혈; 혈전증; 색전증

Acknowledgments

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

REFERENCES

1. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J* 2012;76:

- 2289-2304.
2. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke risk factors beyond the CHA₂ DS₂ -VASc score: can we improve our identification of "high stroke risk" patients with atrial fibrillation?. *Am J Cardiol* 2015;116:1781-1788.
3. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:1591-1602.
4. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, et al. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost* 2017;117:837-850.
5. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, et al. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail* 2012;14:295-301.
6. Lee SE, Park JK, Uhm JS, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;10:1496-1501.
7. Shin SY, Han SJ, Kim JS, et al. Identification of markers associated with development of stroke in "clinically low-risk" atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012697.
8. Kang SH, Choi EK, Han KD, et al. Risk of ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation not receiving oral anticoagulants-Korean nationwide population-based study. *Circ J* 2017;81:1158-1164.
9. Jung H, Sung JH, Yang PS, et al. Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2409-2411.
10. Wu VC, Wu M, Aboyans V, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2020;106:534-540.
11. Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, Lindbäck J, Oldgren J. Risk of ischemic stroke and utility of CHA₂ DS₂ -VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2019;42:1003-1009.
12. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
13. Overvad TF, Potpara TS, Nielsen PB. Stroke risk stratification: CHA₂DS₂-VA or CHA₂DS₂-VASc?. *Heart Lung Circ* 2019;28:e14-e15.
14. Nielsen PB, Overvad TF. Female sex as a risk modifier for stroke risk in atrial fibrillation: using CHA₂DS₂-VASc versus CHA₂DS₂-VA for stroke risk stratification in atrial fibrillation: a note of caution. *Thromb Haemost* 2020;120:894-898.
15. Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH.

- Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA₂DS₂-VA score rather than CHA₂DS₂-VASc?. *Circulation* 2018;137:832-840.
16. Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, et al. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. *Int J Cardiol* 2018;269:182-191.
 17. Kim TH, Yang PS, Uhm JS, et al. CHA₂DS₂-VASc score (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 [doubled], diabetes mellitus, prior stroke or transient ischemic attack [doubled], vascular disease, age 65-74, female) for stroke in Asian patients with atrial fibrillation: a Korean nationwide sample cohort study. *Stroke* 2017;48:1524-1530.
 18. Kim TH, Yang PS, Kim D, et al. CHA₂DS₂-VASc score for identifying truly low-risk atrial fibrillation for stroke: a Korean nationwide cohort study. *Stroke* 2017;48:2984-2990.
 19. Vinereanu D, Lopes RD, Mulder H, et al. Echocardiographic risk factors for stroke and outcomes in patients with atrial fibrillation anticoagulated with apixaban or warfarin. *Stroke* 2017;48:3266-3273.
 20. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;158:1316-1320.
 21. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:297-306.
 22. Poli M, Philip P, Taillard J, et al. Atrial fibrillation is a major cause of stroke in apneic patients: a prospective study. *Sleep Med* 2017;30:251-254.
 23. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One* 2018;13:e0191592.
 24. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;126:640.e9-640.e6.4E17.
 25. Lee JM, Kim JB, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. Additional value of left atrial appendage geometry and hemodynamics when considering anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation with low CHA₂DS₂-VASc scores. *Heart Rhythm* 2017;14:1297-1301.
 26. Baek YS, Yang PS, Kim TH, et al. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004705.
 27. Kim TH, Shim CY, Park JH, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with atrial remodeling and risk or presence of stroke in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol* 2016;68:104-109.
 28. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem* 2017;63:152-164.
 29. Lee KH, Shin MH, Park HW, Cho JG, Kweon SS, Lee YH. Association between serum parathyroid hormone levels and the prevalence of atrial fibrillation: the Dong-gu Study. *Korean Circ J* 2018;48:159-167.
 30. Lip GY, Lane D, Van Walraven C, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:2294-2300.
 31. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, et al. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. *Thromb Haemost* 2018;118:768-777.
 32. 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.
 33. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, et al. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-bleeding risk scores. The murcia atrial fibrillation project. *Thromb Haemost* 2017;117:1848-1858.
 34. Borre ED, Goode A, Raitz G, et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost* 2018;118:2171-2187.
 35. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR₂HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;40:277-284.
 36. Chang G, Xie Q, Ma L, et al. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18:791-801.
 37. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015;38:555-561.
 38. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation* 2019;139:760-771.
 39. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleed-

- ing risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387:2302-2311.
40. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost* 2016;14:1711-1714.
 41. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
 42. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;110:1087-1107.
 43. Choi WS, Kim JH, Jang SY, et al. Optimal international normalized ratio for warfarin therapy in elderly Korean patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Arrhythm* 2016;17:167-173.
 44. Lee IH, Kim H, Je NK. Underutilization of warfarin for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation or atrial flutter in Korea. *J Cardiol* 2015;66:475-481.
 45. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
 46. Lee KH, Cho JG, Lee N, et al. Impact of anticoagulation intensity in Korean patients with atrial fibrillation: is it different from western population?. *Korean Circ J* 2020;50:163-175.
 47. Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, et al. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use--learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis* 2014;38:150-159.
 48. Sjalander S, Sjogren V, Renlund H, Norrving B, Sjalander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res* 2018;167:113-118.
 49. Proietti M, Lip GY. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT₂R₂ score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:150-152.
 50. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest* 2013;144:1555-1563.
 51. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
 52. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
 53. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
 54. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
 55. 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.
 56. Wang KL, Lip GY, Lin SJ, Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in Asian patients with nonvalvular atrial fibrillation: meta-analysis. *Stroke* 2015;46:2555-2561.
 57. Cha MJ, Choi EK, Han KD, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2017;48:3040-3048.
 58. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
 59. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-1153.
 60. Carmo J, Moscoso Costa F, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 2016;116:754-763.
 61. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: global registry on long-term antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J* 2018;198:55-63.
 62. Lee SR, Choi EK, Han KD, Jung JH, Oh S, Lip GYH. Edoxaban in Asian patients with atrial fibrillation: effectiveness and safety. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:838-853.
 63. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* 2017;117:1072-1082.
 64. Martínez CAA, Lanás F, Radaideh G, et al. XANTUS-EL: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Eastern Europe, Middle East, Africa and Latin America. *Egypt Heart J* 2018;70:307-313.
 65. Lee KH, Park HW, Lee N, et al. Optimal dose of dabigatran for the prevention of thromboembolism with minimal bleeding risk in Korean patients with atrial fibrillation. *Europace* 2017;19 Suppl 4:iv1-iv9.

66. Ingrasciotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, et al. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:1057-1069.
67. Lee KH, Park HW, Cho JG, et al. Comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin on clinical outcomes in atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *Europace* 2015;17 Suppl 2:ii69-ii75.
68. Lee SR, Choi EK, Han KD, Jung JH, Oh S, Lip GYH. Optimal rivaroxaban dose in Asian patients with atrial fibrillation and normal or mildly impaired renal function. *Stroke* 2019;50:1140-1148.
69. 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.
70. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy* 2017;37:412-419.
71. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2597-2604.
72. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779-2790.
73. Lee SR, Lee YS, Park JS, et al. Label adherence for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in a prospective cohort of Asian patients with atrial fibrillation. *Yonsei Med J* 2019;60:277-284.
74. Lee KN, Choi JI, Boo KY, et al. Effectiveness and safety of off-label dosing of non-vitamin K antagonist anticoagulant for atrial fibrillation in Asian patients. *Sci Rep* 2020;10:1801.
75. Cho MS, Yun JE, Park JJ, et al. Outcomes after use of standard- and low-dose non-vitamin K oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2018;50:110-118.
76. Joung B. Real-world data and recommended dosage of non-vitamin K oral anticoagulants for Korean patients. *Korean Circ J* 2017;47:833-841.
77. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
78. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
79. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014;16:631-638.
80. Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:602-606.
81. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the birmingham atrial fibrillation treatment of the aged study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
82. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-542.
83. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA plavix feasibility study with watchman left atrial appendage closure technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2551-2556.
84. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with atrial fibrillation) trial. *Circulation* 2013;127:720-729.
85. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12.
86. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J* 2016;37:2465-2474.
87. Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm* 2017;14:1302-1308.
88. Badheka AO, Chothani A, Mehta K, et al. Utilization and adverse outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation in the United States: influence of hospital volume. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:42-48.
89. Pison L, Potpara TS, Chen J, et al. Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2015;17:642-646.
90. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, et al. Early safety and

- efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:565-572.
91. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1528-1536.
 92. Lakkireddy D, Afzal MR, Lee RJ, et al. Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from a US multicenter evaluation. *Heart Rhythm* 2016;13:1030-1036.
 93. van Laar C, Verberkmoes NJ, van Es HW, et al. Thoracoscopic left atrial appendage clipping: a multicenter cohort analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:893-901.
 94. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left atrial appendage occlusion study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;150:288-293.
 95. Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH, et al. Left atrial appendage occlusion study II (LAAOS II). *Can J Cardiol* 2013;29:1443-1447.
 96. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:847-854.
 97. Aryana A, Singh SK, Singh SM, et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm* 2015;12:1431-1437.
 98. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 2015;372:1399-1409.
 99. Whitlock R, Healey J, Vincent J, et al. Rationale and design of the left atrial appendage occlusion study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:45-54.
 100. 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.
 101. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356:j510.
 102. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016;353:i3189.
 103. Tilz RR, Potpara T, Chen J, et al. Left atrial appendage occluder implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2017;19:1737-1742.
 104. Ogawa H, An Y, Ikeda S, et al. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events. *Stroke* 2018;49:2301-2308.
 105. Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, et al. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade atrial fibrillation study. *Chest* 2012;141:339-347.
 106. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:1407-1415.
 107. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129:2094-2099.
 108. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (stroke prevention strategies based on atrial fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014;35:508-516.
 109. Freedman B, Camm J, Calkins H, et al. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN international collaboration. *Circulation* 2017;135:1851-1867.
 110. Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:701-714.
 111. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace* 2017;19:169-179.
 112. Boriani G, Glotzer TV, Ziegler PD, et al. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm* 2018;15:376-383.
 113. 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.
 114. 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.
 115. 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.
 116. Staerk L, Lip GY, Olesen JB, et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2015;351:h5876.

117. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:14-21.
118. Proietti M, Lip GY. Major S outcomes in atrial fibrillation patients with one risk factor: impact of time in therapeutic range observations from the PORTIF trials. *Am J Med* 2016;129:1110-1116.
119. Lip GY, Nielsen PB. Should Patients with atrial fibrillation and 1 stroke risk factor (CHA₂DS₂-VASc score 1 in men, 2 in women) be anticoagulated? Yes: even 1 stroke risk factor confers a real risk of stroke. *Circulation* 2016;133:1498-1503.
120. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
121. Kim D, Yang PS, Kim TH, et al. Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1233-1245.
122. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2016;6:27410.
123. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.
124. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481-2493.
125. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:451-460.
126. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of "truly low" thromboembolic risk in patients initially diagnosed with "lone" atrial fibrillation: the Belgrade atrial fibrillation study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:319-326.
127. Weijs B, Dudink EAMP, de Vos CB, et al. Idiopathic atrial fibrillation patients rapidly outgrow their low thromboembolic risk: a 10-year follow-up study. *Neth Heart J* 2019;27:487-497.
128. Chao TF, Liao JN, Tuan TC, et al. Incident co-morbidities in patients with atrial fibrillation initially with a CHA₂DS₂-VASc score of 0 (males) or 1 (females): implications for reassessment of stroke risk in initially 'low-risk' patients. *Thromb Haemost* 2019;119:1162-1170.
129. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One* 2013;8:e74037.
130. Teiger E, Thambo JB, Defaye P, et al. Percutaneous left atrial appendage closure is a reasonable option for patients with atrial fibrillation at high risk for cerebrovascular events. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e005841.
131. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McNulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-187.
132. Saw J, Fahmy P, Azzalini L, et al. Early Canadian multi-center experience with WATCHMAN for percutaneous left atrial appendage closure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:396-401.
133. Martin Gutierrez E, Castano M, Gualis J, et al. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57:252-262.