

2024
대한부정맥학회

부정맥 진료지침

I KATRS



대한부정맥학회
Korean Heart Rhythm Society

■ 격려사

대한민국의 경제 문화 분화의 비약적인 발전과 함께 의학 분야도 눈부신 발전을 이루어내고 있습니다. 그 중에서도 심장 순환기학 분야의 발전은 전 인류의 소망인 장수를 책임지는 중추 역할을 하고 있습니다. 부정맥 분야는 질병과 병원으로 인식되었던 과거에서 이제는 모든 사람의 삶의 유지 뿐만 아니라 삶의 질에 밀접하게 관련 있다는 것이 대중에게도 널리 알려지고 있습니다. 부정맥 질환은 심장 돌연사 뿐만 아니라 심부전 그리고 뇌경색 발생과도 밀접하게 관련이 있어서 부정맥의 치료와 예방은 매우 중요합니다.



부정맥 분야의 발전은 부정맥 관련 기계 기술의 발전과 시술 방식의 발전에 따라 21세기에 들어서 비약적인 발전을 하였습니다. 대한민국이 당면한 고령화 인구 구조변화와 사회 인식의 변화에 따라 부정맥 분야에 대한 관심과 투자가 증가하고 있습니다. 삶의 질을 위해서는 반드시 필요한 분야로 인정을 받고 있습니다.

사회적 국가적 요구사항에 따라 대한부정맥학회에서 2024년에 부정맥 진료지침을 발간하기로 하였습니다. 진료지침 작업은 매우 힘든 과정의 작업입니다. 더구나 부정맥 전 분야를 망라하여 국내 진료지침의 초석을 다지고자 하는 회원 여러분의 열정과 노력에 감동하였습니다. 성정훈 교수(차의대)께서 위원장을 맡아서 15분의 간사 및 63분의 집필위원들과 함께 힘든 여정을 이끌어 주셨습니다.

2024 부정맥 진료지침 발간 파트는 아래의 내용으로 구성되어 있습니다.

- 심방세동 일반 치료 진료지침
- 심방세동 시술적 치료 진료지침
- 심방세동 NOAC 치료 진료지침
- 상심실성 빈맥 진료지침
- 서맥, Cardiac pacing 및 CRT 진료지침
- 실신 진료지침
- 심실성 부정맥 및 돌연 심장사 진료지침

대한부정맥학회의 진료지침은 2024년이 기점이 되어 국내의 진료의 질적향상 뿐만 아니라 해외에서도 인정받는 선도적인 지침으로 거듭나기를 기대합니다.

다시 한번 성정훈 위원장을 비롯해서 집필에 참여하신 모든 분들과 물심양면 지원을 아끼지 않으신 차태준 이사장님께 심심한 감사를 보냅니다.

2024년 대한부정맥학회장 허준

■ 격려사



의료 지식의 급격한 양적, 질적인 발전에 따라서 임상에 임하는 의료진들이 인지하고 적용해야 하는 임상 근거들이 그 어느 시기보다도 빠르게 증가하고 있습니다. 또한 부정맥 분야의 진료는 많은 의료진들이 고민하고, 전문가에게 자주 의뢰하는 분야의 하나로 생각됩니다. 다른 의학의 많은 분야와 마찬가지로 부정맥 분야의 질환들도 외국의 진료지침을 그대로 따라서 진료하기에는 국내의 실제 임상상황과 부합되지 않을 수 있다는 우려가 있어 왔습니다.

환자가 크게 증가하고 있는 심방세동의 경우, 대한부정맥학회는 2018년 국내외의 진료지침 및 근거들을 종합하여 심방세동 치료 가이드라인을 발간하였으며, 이후로도 빠르고도 지속적으로 발전하는 새로운 근거들을 정리하여 2021년 심방세동 진료지침을 개정 발간한 바가 있습니다. 대한부정맥학회에서 새롭게 발표되거나 보완되는 진료지침에 따라서 임상 진료를 하시는 의료진이 더욱 확신을 갖고, 보다 표준화된 양질의 진료에 임할 수 있기를 기대합니다.

2024년에는 부정맥 진료지침들을 각각의 분야로 서로 다른 시기에 진료지침을 국한하여 발간하기보다는, 일선의 의료진들이 많이 고민하는 부정맥 분야의 질환들을 보다 포괄적으로 정리하여 진료지침을 발간하는 것이 보다 도움이 될 수 있으리라는 기대를 가지고 총 7 파트의 분야로 나누어 부정맥 진료의 전반적인 진료지침들을 정리하였습니다. 심방세동의 일반 치료 진료지침, 심방세동 시술적 치료 진료지침, 심방세동 NOAC 치료 진료지침, 상심실성 빈맥 진료지침, 서맥, Cardiac pacing 및 CRT 진료지침, 실신 진료지침, 심실성 부정맥 및 돌연 심장사 진료지침 등으로 나누어 각각 진료지침을 정리하여 동시에 발간하도록 하였습니다.

진료와 연구, 교육으로 바쁘신 중에도 80 여 명의 굴지의 부정맥 교수진들이 집필위원, 편집위원, 책임위원, 간사, 및 감수를 맡아 주셨으며, 그 동안 새롭게 변화하는 연구들과 임상 경험에 따른 성과를 조사하고 평가하여 본 진료지침이 발간될 수 있도록 수고를 아끼지 않으신 노력에 대하여 깊은 감사의 말씀을 드립니다. 또한 이 모든 진료지침들이 발간될 수 있도록 노력해주신 차의과대학 성정훈 진료지침위원회 위원장님께 특별한 감사를 드립니다.

2023년 대한부정맥학회장 **이명용**

■ 발간사

인구의 노령화로 인해서 부정맥질환이 증가하고 있고, 부정맥 질환의 치료는 오랜 임상경험이 있는 임상가들도 약물치료, 선택가능한 약제, 약제의 부작용, 중재적 치료의 선택시점, 중재시술 방법 등의 결정에 있어서 고민해야 할 사항 등이 많습니다. 그리고 매년 새롭게 나오는 기구들과 그것을 이용한 새로운 치료법들이 많이 있어서, 새로운 진료지침의 발간이 필요한 시점이었습니다.



부정맥분야의 진료지침은 미국, 유럽, 아시아의 각 학회에서 빠르게 개정판이 나오고 있어서, 우리나라도 우리의 실정에 맞는 쉽고, 우리나라 환자들의 치료에 도움이 되는 우리의 진료지침 발간이 절실한 상태였습니다.

대한부정맥학회는 2018년 심방세동, 심실빈맥절제술, 실신 등에 대한 진료지침서를 발간하였고, 2021년 심방세동 진료지침, 2022년 심방세동 환자에서 비타민K 비의존성 경구용 항응고제 (NOAC) 사용지침 등을 그동안 발간하였습니다.

2023년 대한부정맥학회에서 기존의 진료지침위원회를 확장하고 재정비하여, 성정훈 위원장님을 비롯해 86명의 부정맥분야 전문가들이 참여하여 전체 부정맥 분야를 포함하는 진료지침을 발간하게 되었습니다.

이 진료지침이 처음에 부정맥 환자를 마주치게 되는 일차의료인에서부터 중재적 시술을 하는 중재시술 전문가들에까지 도움이 되는 지침서가 될 것을 확신합니다.

본 진료지침서의 발간을 위해서 노력해주신 진료지침위원회 교수님들의 노고에 특별한 감사를 드립니다.

대한부정맥학회 이사장 **차태준**

■ 인사말



부정맥질환은 많은 사람들에게 영향을 미치고 있으며, 이를 관리하는 것은 중요한 의료 과제입니다. 저희가 이 책자를 만들게 된 이유는 환자들과 의료진 모두에게 최신 정보와 가이드라인을 제공하여 부정맥질환을 효과적으로 관리하고 치료하는 데 도움을 주기 위함입니다.

이 책자는 부정맥 진단부터 치료까지의 과정을 상세히 다루고 있으며, 최신 연구 결과와 전문가들의 권고사항을 반영하고 있습니다. 여기 수록된 정보를 통해 환자들은 자신의 건강을 더 잘 관리할 수 있을 것이며, 의료진들도 최상의 치료를 제공하는 데 도움이 될 것입니다.

저희 편집진은 이 책자를 만들며 많은 노력과 최고의 전문성을 발휘했습니다. 이를 통해 부정맥환자 치료에 품질 높은 정보를 전달할 수 있게 되어 기쁘게 생각합니다. 더불어 아직은 부족한 점이 많지만 향후 우리나라 실정에 더욱 부합하는 부정맥진료지침 개발에 초석이 되길 기대해 봅니다.

마지막으로, 이 책자가 부정맥질환 치료에 많은 도움이 되길 바라며, 또한 이렇게 처음 겪어보는 어수선한 의료 상황에서도 묵묵히 이 모든 진료지침들이 발간될 수 있도록 노력해 주신 부정맥학회 진료지침 위원님들께 머리 숙여 감사를 드리고, 아낌없는 후원을 주신 차태준 이사장님께도 깊은 감사를 드립니다.

감사합니다.

2024 KHRS 부정맥 진료지침 위원장 **성정훈**

■ 진료지침위원회 집필진 및 대한부정맥학회 임원진

위 원 장

성정훈 차의과학대학교

간 사

김문현 연세대학교

박형섭 계명대학교

양필성 차의과학대학교

감수 위원

김남호 원광대학교

박희남 연세대학교

정보영 연세대학교

김대혁 인하대학교

오세일 서울대학교

최기준 울산대학교

김종운 연세대학교

오용석 가톨릭대학교

최익근 서울대학교

김 준 울산대학교

온영근 성균관대학교

최종일 고려대학교

남기병 울산대학교

이문형 연세대학교

한성욱 강심내과

박상원 부천세종병원

임홍의 한림대학교

황교승 아주대학교

박형욱 전남대학교

장성원 가톨릭대학교

책임 위원

김성환 가톨릭대학교

박승정 성균관대학교

오일영 서울대학교

김진배 경희대학교

박준범 이화여자대학교

윤남식 전남대학교

김태훈 연세대학교

심재민 고려대학교

이기홍 전남대학교

박경민 성균관대학교

안민수 연세대 원주의과대학

이영수 대구가톨릭대학교

편집 위원

김대훈 연세대학교

유희태 연세대학교

천광진 강원대학교

김동민 단국대학교

이정명 삼육서울병원

황유미 가톨릭대학교

김윤기 고려대학교

이지현 서울대학교

박영준 연세대 원주의과대학

조민수 울산대학교

■ 진료지침위원회 집필진 및 대한부정맥학회 임원진

집필 위원

강기운	중앙대학교	박예민	가천대학교	이성수	순천향대학교
고점석	원광대학교	박윤정	경북대학교	이소령	서울대학교
곽혜빈	성균관대학교	박제욱	연세대학교	이주원	서울대학교
권창희	건국대학교	박종성	동아대학교	이찬희	영남대학교
권희진	충남대학교	박진규	한양대학교	임성일	고신대학교
김민	충북대학교	반지은	부천세종병원	임우현	서울대학교
김민수	동강병원	백용수	인하대학교	정래영	전북대학교
김민수	충남대학교	변경민	중앙대학교	진무년	이화여자대학교
김성수	조선대학교	송미경	서울대학교	차명진	울산대학교
김유리	전남대학교	신동금	한림대학교	최형오	순천향대학교
김주연	성균관대학교	신승용	고려대학교	황종민	계명대학교
김태석	가톨릭대학교	안진희	부산대학교	황진경	중앙보훈병원
노승영	고려대학교	유가인	경상대학교		
문희선	연세대학교	이대인	고려대학교		

대한부정맥학회 임원진

허준	성균관의대 (회장 2024년)	한성욱	강심내과 (홍보이사)
차태준	고신의대 (이사장)	이기홍	전남의대 (의료정보(홈페이지)이사)
오세일	서울의대 (부회장)	온영근	성균관의대 (간행이사)
오일영	서울의대 (총무이사)	최익근	서울의대 (연구이사)
박형욱	전남의대 (재무이사)	김성환	가톨릭의대 (Ablation, 보험이사)
이영수	대구가톨릭의대 (재무이사)	심재민	고려의대 (Device, 보험이사)
최종일	고려의대 (학술대회 학술이사)	김진배	경희의대 (검사, 상대가치평가, 정책이사)
박형섭	계명의대 (Virtual Symposium 학술이사)	박상원	부천세종병원 (검사, 상대가치평가, 정책이사)
김태훈	연세의대 (Virtual Live Symposium 학술이사)	장성원	가톨릭의대 (약제, 정책이사)

김 준	울산의대 (개원의, 교육이사)	성정훈	차의대 (진료지침이사)
진은선	경희의대 (수련의 및 Fellow, 교육이사)	박예민	가천의대 (Korean JuniorRhythm)
정보영	연세의대 (국제교류이사)	최기준	울산의대 (임원추천위원회 위원장)
박승정	성균관의대 (Allied Professional)	이명용	단국의대 (부정맥중재시술전문의 자격심사위원장)
엄재선	연세의대 (소아-선천성심장병이사)	오용석	가톨릭의대 (국제봉사위원회)
남기병	울산의대 (감사)	김남호	원광의대 (윤리위원회)
황교승	아주의대 (감사)	한상진	한림의대 (급사위원회)

도움 주신 대한부정맥학회 사무국 이슬기 선생님, 김효정 선생님께 감사드립니다.

■ 총 목차

■ (I) 권 목차

- 격려사 (2024년 대한부정맥학회장 허 준) __ iii
(2023년 대한부정맥학회장 이명용) __ iv
- 발간사 (대한부정맥학회 이사장 차태준) __ v
- 인사말 (2024 KHRS 부정맥 진료지침 위원장 성경호) __ vi
- 진료지침위원회 집필진 및 대한부정맥학회 임원진 __ vii

PART 1 심방세동 일반 치료 진료지침

1. 전문	3
2. 서론	4
3. 심방세동의 정의 및 진단	5
4. 심방세동의 빈도와 유병률	7
5. 심방세동의 질환, 사망, 의료부담	10
6. 심방세동의 분류, 양적평가 및 진행	11
7. 심방세동 환자의 선별검사	15
8. 심방세동의 진단적 접근	19
9. 심방세동의 통합적 관리	21
10. ABC pathway	26
11. 특수 임상 상황 환자군에서 ABC pathway 치료 지침	78
12. 심방세동의 예방	103
13. 심방빈맥사건/잠복성 심방세동 (AHRE/subclinical AF)의 역학, 임상적 의미, 관리	104
14. 중요메시지	107
REFERENCES	109
찾아보기	158

PART 2 심방세동 시술적 치료 진료지침

1. 서론	161
2. 심방세동의 정의, 기전, 카테터 절제술의 근거	163
3. 심방세동의 교정 가능한 위험인자와 카테터 절제술에 대한 영향	168
4. 심방세동 카테터 절제술의 적응증	173
5. 심방세동 카테터 절제술의 전략 및 목표점	177
6. 심방세동 카테터 절제술의 기술 및 도구	195
7. 안전성을 극대화하기 위한 카테터 절제술의 기술적 측면과 항응고 요법	201
8. 심방세동 카테터 절제술 후 추적 관찰 시 고려할 점들	210
9. 심방세동 카테터 절제술의 결과 및 효과	223
10. 심방세동 카테터 절제술의 합병증	234
11. 수술 및 하이브리드 심방세동 절제술	255
12. 결론	258
REFERENCES	259
찾아보기	309

PART 3 심방세동 NOAC 치료 진료지침

1. 서론	313
2. NOAC의 적응증과 용량	314
3. NOAC을 사용하는 환자의 약제 시작 및 추적 관찰 계획	321
4. NOAC의 약동학과 약제 간 상호작용	339
5. NOAC의 혈청 농도 측정: 기술적인 접근, 적응증, 주의할 점	341
6. NOAC 복용 중 출혈의 대처	344
7. 응급 수술이 필요한 환자	351
8. 침습적 시술, 수술, 카테터 절제술이 계획되어 있는 환자	353
9. 관상동맥질환이 동반된 심방세동 환자	359
10. NOAC 치료 환자의 심장율동전환	364
11. NOAC 복용 중 급성 뇌졸중이 발생한 심방세동 환자	367
12. 특정상황에서의 NOAC	373
13. 비타민 K 길항제의 용량 조정 최적화	383
14. 결론	384
REFERENCES	385
찾아보기	400

PART 4 상심실성 빈맥 진료지침

1. 전문	403
2. 서론	404
3. 정의 및 분류	405
4. 기전	408
5. 관련 해부학적 구조	410
6. 유병률과 임상양상	415
7. 초기 평가	418
8. 빈맥의 감별 진단	420
9. 정확한 진단이 되기 전 급성기 치료	432
10. 상심실성 빈맥의 세부 유형	438
11. 선천성 심장질환을 가진 성인 환자에서의 상심실성 빈맥	480
12. 특수상황에서 상심실성 빈맥	485
13. 결론 및 요약	494
REFERENCES	495
찾아보기	519

■ 총 목차

■ (II) 권 목차

- 격려사 (2024년 대한부정맥학회장 허 준) __ iii
(2023년 대한부정맥학회장 이명용) __ iv
- 발간사 (대한부정맥학회 이사장 차태준) __ v
- 인사말 (2024 KHRS 부정맥 진료지침 위원장 성정훈) __ vi
- 진료지침위원회 집필진 및 대한부정맥학회 임원진 __ vii

PART 5 서맥, Cardiac pacing 및 CRT 진료지침

1. 전문	3
2. 서론	5
3. 서맥과 전도 장애 환자의 평가	13
4. 서맥/전도 장애 환자에서 심조율	29
5. 생리적 심조율	43
6. 대체 심조율 전략 및 위치	89
7. 전문특수 상황에서의 적응증	94
8. 심장내전기장치 이식 시술 후 관리에 대한 특별 고려사항	112
9. 심조율과 심장재동기화치료의 합병증	118
10. 관리 고려사항	122
11. 심박동기 및 심장재동기화치료에서 환자중심치료 및 공동의사결정	132
12. 요약	134
REFERENCES	143
찾아보기	179

PART 6 실신 진료지침

1. 전문	183
2. 서론	185
3. 실신의 정의, 분류 및 역학	186
4. 일시적 의식 소실/실신의 초기평가와 진단	189
5. 실신 환자의 위험도 평가와 응급실에서의 관리	193
6. 실신의 진단 검사 방법	196
7. 다양한 실신의 병태 생리와 치료	204
8. 특수한 환자군에서의 실신	231
9. 결론	238
REFERENCES	239
찾아보기	250

PART 7 심실성 부정맥 및 돌연 심장사 진료지침

1. 서론	253
2. 정의	255
3. 돌연 심장사	258
4. 심실 부정맥의 급성기 처치	263
5. 임상 질환에 따른 진단과 진료	272
6. 핵심 내용	333
REFERENCES	335
찾아보기	363

• 공통 용어집 __ 365

1

PART

심방세동 일반 치료 진료지침

1. 전문	3	10.1.4.2 비-비타민 K 길항제 항응고제 (NOAC)	32
2. 서론	4	10.1.4.3 기타 항혈전 약제	34
3. 심방세동의 정의 및 진단	5	10.1.4.4 항혈소판제와 항응고제 복합사용	35
3.1 정의	5	10.1.4.5 좌심방이 폐색술과 배제술	35
3.2 심방세동의 진단 기준	6	10.1.4.5.1 좌심방이 폐색 기구들	35
4. 심방세동의 빈도와 유병률	7	10.1.4.5.2 수술적 좌심방이 폐색술 혹은 제거술	36
5. 심방세동의 질환, 사망, 의료부담	10	10.1.4.6 심방세동 부담에 따른 장기적인 경구 항응고치료	37
6. 심방세동의 분류, 양적평가 및 진행	11	10.1.4.7 증상 조절 치료 전략에서의 장기적인 항응고요법	37
6.1 심방세동의 분류	11	10.1.5 항응고치료에 따른 출혈 위험 관리	38
6.2 4S-AF(뇌졸중 위험도, 증상, 심각성, 기질)	12	10.1.5.1 출혈 위험을 최소화하기 위한 전략	38
6.3 심방세동의 양적평가	13	10.1.5.2 고위험군	38
7. 심방세동 환자의 선별검사	15	10.1.6 뇌졸중을 피하기 위한 결정	39
7.1 심방세동 선별검사의 필요성 및 현재의 권고사항	15	10.2 'B'-Better symptom control	42
7.2 선별검사 방법들	16	10.2.1 심박수 조절	42
7.3 심방세동 선별검사의 임상적인 이득	17	10.2.1.1 목표/최적 심박수 범위	42
7.4 심방세동 선별검사의 임상적인 위험성	18	10.2.1.2 심박수 조절 약물	42
8. 심방세동의 진단적 접근	19	10.2.1.3 급성기 심박수 조절	45
9. 심방세동의 통합적 관리	21	10.2.1.4 방실 결절 절제 및 심장 조율	45
9.1 심방세동의 통합적 관리의 정의 및 구성	21	10.2.2 울동 조절	47
9.2 다학제 심방세동 팀	22	10.2.2.1 울동 조절의 적응증	47
9.3 환자 참여 및 공유된 의사 결정	23	10.2.2.2 심율동 전환(Cardioversion)	49
9.4 의료 전문가 교육	23	10.2.2.2.1 급성기 심장율동 전환	49
9.5 치료 순응도	24	10.2.2.2.2 전기적 심율동 전환	50
9.6 디지털 기술의 도입	24	10.2.2.2.3 약물에 의한 심율동 전환 (Pill in the pocket 치료 포함)	51
9.7 심방세동 통합적 관리의 장점	24	10.2.2.3 심방세동 카테터 절제술	51
10. ABC pathway	26	10.2.2.3.1 적응증	52
10.1 'A'-Anticoagulation/Avoid stroke	26	10.2.2.3.2 절제술 기법 및 기술	55
10.1.1 뇌졸중 위험의 평가	27	10.2.2.3.3 합병증	56
10.1.2 출혈 위험도 평가	30	10.2.2.3.4 심방세동 카테터 절제술 결과 및 개선 가능한 위험인자의 영향	57
10.1.3 항응고제 사용의 절대적 금기증	31	10.2.2.3.5 심방세동 절제술 후 추적관찰	58
10.1.4 뇌졸중 예방 치료	32	10.2.2.3.6 카테터 절제술 후 심방세동 재발 위험 평가	58
10.1.4.1 비타민 K 길항제	32		

10.2.2.4 심방세동의 수술적 치료	60	11.2 처음 진단된 심방세동	79
10.2.2.4.1 다른 심장 수술시에 함께 진행하는 심방세동 수술적 치료: 적응증, 결과, 합병증	60	11.3 급성 관동맥 증후군, 경피적 스텐트 삽입술, 만성 관상동맥질환을 가진 심방세동 환자	79
10.2.2.4.2 심방세동을 위한 단독 수술 치료: 적응증, 결과, 합병증	61	11.4 심방 세동 환자의 급성 뇌졸중 또는 두개 내 출혈	83
10.2.2.5 하이브리드 수술/카테터 절제술	62	11.4.1 원인불명의 색전성 뇌졸중	83
10.2.2.6 울동 조절 증재술을 받는 환자들의 시술 전후 뇌졸중 위험 조절	62	11.4.2 심방세동이 진단되지 않은 뇌졸중 후 환자	83
10.2.2.6.1 심음동 전환술을 받는 심방세동 환자에서 뇌졸중 위험 관리 및 항응고치료	62	11.4.3 뇌내 출혈	84
10.2.2.6.2 심방세동 카테터 절제술을 받는 심방 세동 환자에서 뇌졸중 위험 관리 및 항응고치료	64	11.5 항응고치료 중 출혈: 관리 및 역전제	86
10.2.2.6.3 심방세동 수술 후 항응고치료	65	11.6 심방세동과 심부전	88
10.2.2.7 울동 조절을 위한 장기간 항부정맥 약제 치료	65	11.7 심방세동과 심장판막질환	89
10.2.2.7.1 항부정맥제	65	11.8 심방세동과 만성신부전	90
10.2.2.7.2 항부정맥제의 부정맥 유발 위험성을 구별하기 위한 심전도 소견	71	11.9 심방세동과 말초동맥질환	91
10.3 심혈관계 위험 인자 관리 지침	71	11.10 심방세동과 내분비질환	91
10.3.1 생활 습관 교정	72	11.11 심방세동과 소화기질환	92
10.3.1.1 비만과 체중 감소	72	11.12 심방세동과 혈액질환	93
10.3.1.2 음주와 카페인	72	11.13 심방세동을 동반한 노약자	93
10.3.1.3 운동 및 신체 활동	72	11.14 심방세동과 인지기능 장애/치매	94
10.3.2 특정 심혈관 위험 인자 및 동반질환	73	11.15 심방세동 및 선천성 심장질환	95
10.3.2.1 고혈압	73	11.16 유전성 심근병증과 일차성 부정맥 증후군에서 심방세동	96
10.3.2.2 심부전	74	11.17 임신기간 중 심방세동	97
10.3.2.3 관상동맥 질환	74	11.18 전문 운동선수에서 심방세동	98
10.3.2.4 당뇨	75	11.19 수술 후 심방세동	99
10.3.2.5 폐쇄성 수면무호흡증	76	11.19.1 수술 후 심방세동의 예방	101
11. 특수 임상 상황 환자군에서 ABC pathway 치료지침	78	11.19.2 혈전-색전 사건의 예방	101
11.1 혈액학적으로 불안정한 심방세동 환자	78	12. 심방세동의 예방	103
		12.1 심방세동의 일차적 예방	103
		13. 심방빈맥사건/잠복성 심방세동 (AHRE/subclinical AF)의 역학, 임상적 의미, 관리방	104
		14. 중요 메시지	107
		REFERENCES	109
		찾아보기	158

가이드라인과 추천은 의료 전문가의 진료 시 결정에 도움이 되고자 하며, 책임 의료인이 개별 환자의 상태를 고려하여 최종 결정을 해야 한다. 추천 단계 (표 1) 및 근거수준 (표 2)의 결정 근거가 제시되어 있다. 본 가이드라인은 2020년 유럽심장학회 가이드라인,¹⁾ 2023년 미국 가이드라인 (AHA/ACC/ACCP/HRS), 2) 2018년 대한부정맥학회 가이드라인,³⁾ 2020년 캐나다 가이드라인,⁴⁾ 2024년 심방세동 절제술 전문가 합의안⁵⁾ 등 다양한 가이드라인을 참조하였다. 또한 국내 환자를 기반으로 발표된 논문을 참조하여 국내 환자 데이터를 제시하고자 하였다.

표 1. 추천 단계

추천 단계	정의	제안
Class I	치료 혹은 시술이 이롭거나, 유용 혹은 효과적임이 증명되거나 일반적 합의됨.	추천됨/적응증임
Class II	치료 혹은 시술의 유용성 혹은 효과에 대한 증거가 상반되며 의견이 불일치.	
Class IIa	유용 혹은 효과적으로 근거 혹은 의견을 줌.	고려되어야 함
Class IIb	유용 혹은 효과가 근거 혹은 의견으로 잘 확립 안됨.	고려될 수 있음
Class III	치료 혹은 시술이 유용 혹은 효과적이지 않다는 증거 혹은 일반적 의견, 그리고 일부에서는 해로움.	추천되지 않음

표 2. 근거수준

근거수준 A	다수의 무작위 임상 연구 혹은 메타분석에서 유도된 자료
근거수준 B	하나의 무작위 임상 연구 혹은 대규모 비무작위 임상 연구에서 유도된 자료
근거수준 C	전문가의 의견, 소규모 연구, 후향적 연구, 레지스트리의 합

서론

심방세동은 가장 흔한 지속성 부정맥 중 하나로 인구의 고령화에 따라 유병률이 점차 증가하고 있다. 심방세동은 뇌졸중 및 심부전 발생의 주요 위험인자로 사망률을 증가시키기 때문에 환자, 의료진 및 보건의료체계에 큰 부담으로 작용한다. 최근 심방세동에 대한 많은 연구들이 진행되었고 병태생리에 대한 이해 및 치료 방법에 있어 큰 발전이 이루어졌다. 특히 효과적인 심방세동의 치료를 위해 진료지침을 바탕으로 통합적이고 다학제적 접근이 강조되고 있다. 이러한 통합적 치료를 통해 심방세동 환자의 예후를 향상시킬 수 있음은 국내 환자를 분석한 연구에서도 보고되고 있다.⁶⁻⁸⁾

본 진료지침은 심방세동에 대한 국내 연구 결과를 포함하여 최신 근거를 바탕으로 작성되었다. 본 지침에서 제시하는 권고안들은 모두 전문가 의견 및 기존의 연구 결과를 바탕으로 하였다. 다만, 일부 사항은 그 근거가 불충분하여, 현재 진행 중인 연구 결과를 기다려 봐야 하는 제안들이 존재한다.

심방세동의 정의 및 진단

3.1 정의

정의	
심방세동 (Atrial fibrillation)	<p>상심실성 빈맥의 일종으로, 불규칙적이고 부조화 심방의 전기적 활성화로 인해 비효율적인 심방수축을 초래하는 질환.</p> <p>심방세동의 심전도 특징:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-R 간격이 불규칙적 (irregularly irregular)이다. (단, 방실전도에 문제가 없는 경우) • 뚜렷한 P 파가 보이지 않는다. • 심방의 활성화가 불규칙적이다.
현재 사용되는 용어	
임상적 심방세동 (Clinical atrial fibrillation)	<p>증상 유무에 관계없이 심전도로 증명된 심방세동.</p> <p>심전도 스트립에서 최소한 30 초 이상 지속되거나, 12 유도 심전도 전체에서 지속되어야 함.</p>
심방빈맥사건/잠복성심방세동 (Atrial high-rate episode/Subclinical AF)	<p>심방세동으로 인한 증상이 없고, 심전도로 심방세동이 증명된 적이 없어야 함.</p> <p>심방빈맥사건: 심방의 전기적 활동을 기록할 수 있는 유도가 있는 심장 내 전기 장치에서 심방빈맥사건의 진단기준을 충족하는 사건이 기록되었을 때를 말하며, 위양성/전기 artifact가 있을 수 있기 때문에 반드시 기록의 확인이 필요함.</p> <p>잠복성 심방세동: 심방빈맥사건 중 심방세동, 심방조동, 또는 심방빈맥으로 확인된 경우 또는 이식형 사건 기록기나 웨어러블 모니터링에서 발견된 심방세동을 말하며 심장내 전기 기록이나 심전도에 대한 확인이 필요함.</p>

- 심장내 전기장치에서는 일반적으로 분당 175 회 이상일 때 심방빈맥사건으로 분류함.
- 심방빈맥사건의 지속시간 기준은 일반적으로 6 분 이상이지만 (전기 artifact 등 인공물에 의한 위양성을 줄이기 위해), 잠복성 심방세동의 지속시간 기준은 보고된 연구들마

다 10 초에서 24 시간 이상까지 다양함. 지속시간은 가장 긴 단일 사건으로 하거나, 더 흔하게는 특정 기간 동안 발생시간의 총합으로 함.

- 심방빈맥사건과 잠복성 심방세동은 완벽히 동일하지는 않지만, 서로 교체 가능하게 쓰이며, 본 지침에서는 ‘심방빈맥사건/잠복성 심방세동’으로 사용함.

3.2 심방세동의 진단 기준

심방세동 진단에는 심전도에서 심방세동이 최소 30 초 이상 기록되어야 함.

심방세동 진단의 권고안

권고안	권고등급	근거수준
심방세동 진단에는 심전도 기록이 필요함. 표준 12 유도 심전도 혹은 단일 유도 심전도에서 30 초 이상의 심방세동 소견 (분명한 P 파가 관찰되지 않으면서 RR 간격이 불규칙적임)을 보임.	I	B

심방세동의 빈도와 유병률

심방세동은 성인에서 가장 흔한 지속성 부정맥이다. 2010년 전 세계적으로 2 천만 명의 남자, 1.2 천만 명의 여자 환자가 예상되며, 특히 선진국에서 빈도와 유병률이 더욱 높다.⁹⁾¹⁰⁾ 유럽 및 미국의 중년 성인의 경우 4 명 중 1 명은 평생 언젠가 심방세동이 발생할 수 있다.¹¹⁻¹³⁾ 20 세 이상의 인구에서 약 3 %의 유병률을 보이며,¹⁴⁾¹⁵⁾ 고령은 심방세동 발생의 중대한 위험 인자이고, 동반 질환들이 많을수록, 즉 고혈압, 당뇨병, 심부전, 관상동맥질환, 판막질환, 비만, 또는 만성콩팥병 환자에서 심방세동 유병률은 증가한다.¹⁶⁻²²⁾

우리나라도 심방세동의 빈도가 2006년 0.73 %에서 2015년 1.53 %로 증가하였다.²³⁾ 2060년에는 5.8 % 환자가 심방세동을 가질 것으로 예상된다.²³⁾ 심방세동에 의한 입원은 백만명당 2006년 767 명에서 2015년 3,986 명으로 4 배 이상이 증가하였고, 대부분이 70 세 이상으로 고혈압, 심부전, 만성폐질환 등의 합병증을 동반하는 경우가 많았다. 더불어 병원을 정기적으로 방문하는 심방세동의 환자도 점점 증가하고 있다. (그림 1)²⁴⁾²⁵⁾

유병률의 증가는 연령 증가와 심방세동과 연관된 질환의 증가²⁶⁾ 뿐만 아니라, 검진 증가로 인해 심방세동이 좀 더 진단되고 있기 때문이다.²⁷⁻²⁹⁾ 심방세동의 위험은 나이, 유전적 요인, 그리고 여러 임상적 요인이 관련되어 있다. (표 3)³⁰⁾

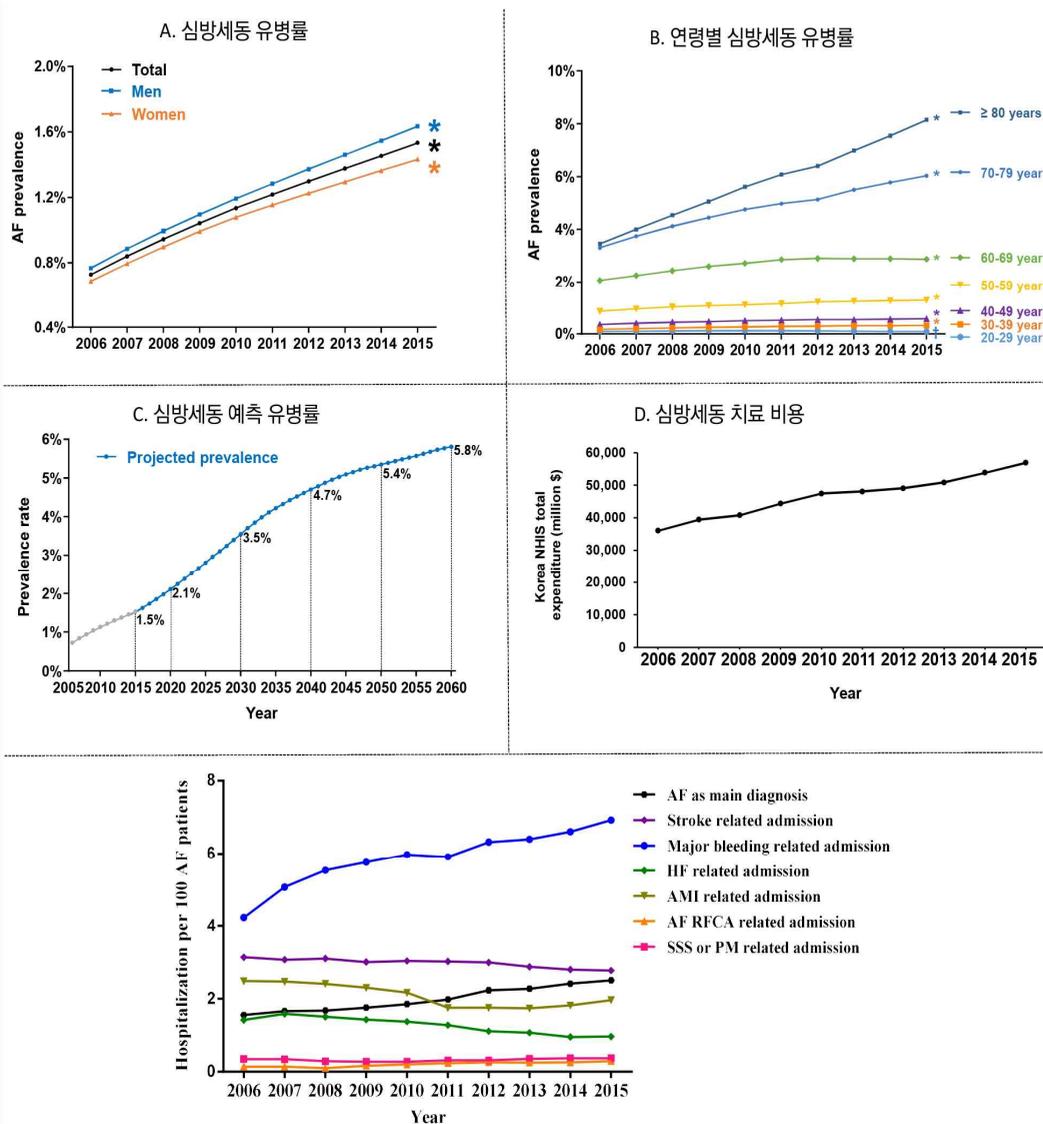


그림 1. 국내 심방세동의 역학. A, 심방세동 유병률. B, 연령별 심방세동 유병률. C, 심방세동 예측 유병률. D, 심방세동 치료 비용. E, 심방세동 입원 원인.

표 3. 국내 심방세동 위험도

	N (total=171,324)	위험비 ^a (95% 신뢰구간)	P-value
성별			
여성	67,142	1	
남성	104,182	1.65 (1.49-1.82)	<.001
연령			
40-49	100,269	1	
50-59	47,917	1.67 (1.49-1.87)	<.001
60-69	19,215	3.60 (3.19-4.07)	<.001
70-79	3,923	5.04 (4.18-6.06)	<.001
체질량 지수 (kg/m²)			
<18.5	3,141	1.10 (0.87-1.39)	.97
18.5-19.9	9,322	1.06 (0.84-1.35)	.93
20.0-22.4	41,575	1	
22.5-24.9	59,984	1.03 (0.91-1.17)	.60
≥ 25	57,302	1.24 (1.10-1.41)	<.001
고혈압			
무	113,929	1	
유	57,395	1.80 (1.62-1.99)	<.001
당뇨병			
무	156,609	1	
유	14,715	0.95 (0.83-1.10)	.53
고지혈증			
무	123,995	1	
유	47,329	1.12 (1.02-1.24)	.01
심근경색			
무	169,470	1	
유	1,584	1.60 (1.17-2.18)	<.003
음주 (≥5 회/주)			
무	165,296	1	
유	6,028	0.99 (0.80-1.22)	.99
운동 (≥5 회/주)			
무	160,315	1	
유	11,009	0.95 (0.80-1.12)	.55
흡연 (≥30 갑년)			
무	153,404	1	
유	19,374	1.10 (0.96-1.26)	.13

^a위험비는 연령, 성별, 체질량지수, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 음주, 운동, 흡연 등의 임상적 변수로 보정되었다.

심방세동의 질환, 사망, 의료부담

심방세동은 여성에서 사망 위험도를 2 배 정도 올리며, 남성의 경우 1.5 배까지 올린다.³¹⁾³²⁾ 뇌졸중에 의한 사망은 항응고제 사용으로 대부분 감소될 수 있는 반면 심부전, 급성심장사 등의 다른 심혈관계 사망의 경우 유지된다.³³⁾ 심방세동은 또한 심부전과 뇌졸중과 같은 질환의 발생률을 올리게 된다.³²⁾³⁴⁾³⁵⁾

허혈성 뇌졸중 환자의 20~30 %는 심방세동과 연관되며,²⁸⁾³⁶⁾³⁷⁾ 뇌 백질의 병변, 인지도 손상,³⁸⁻⁴⁰⁾ 삶의 질의 감소,⁴¹⁾⁴²⁾ 우울증⁴³⁾ 등도 심방세동과 연관될 수 있어 대략 10~40 %의 심방세동 환자는 매년 입원하게 된다.⁴⁴⁻⁴⁶⁾

심방세동에 따른 입원비의 경우도 영국의 경우 약 1 %에 이르며, 미국의 경우 2008년 60~260 억 달러에 육박한다.⁴⁷⁾⁴⁸⁾ 한국의 경우도 지난 10 년간 의료비는 5.7 배 이상이 증가하였고, 2015년 전체 입원 의료비의 0.8 %가 심방세동과 연관되었다.⁴⁹⁾ 이러한 비용은 심방세동의 예방과 치료가 적절하고, 효과적이지 않다면 현저하게 증가할 것이다. (그림 1)

지난 10 년 간 우리나라에서 심방세동 환자들의 전체 사망률은 30 % 감소, 심부전은 52 % 감소하였으나 허혈성 뇌졸중은 9 % 밖에 감소하지 않았다. 이러한 점은 뇌졸중 예방 치료를 좀 더 적극적으로 해야 함을 보여준다.²³⁾

심방세동의 분류, 양적평가 및 진행

6.1 심방세동의 분류

다양한 심방세동 분류 방법들이 있으나 전통적으로는 임상양상, 유병기간, 그리고 저절로 심방세동이 종료되는지의 여부에 따라 아래와 같이 분류한다. (표 4) 발작성 심방세동의 경우 7일 이내에 정상 동율동으로 전환되는 형태를 말하며, 지속성 심방세동의 경우, 7일 이상 지속되며, 항부정맥제나 전기적 심율동 전환술 등의 방법을 사용해야만 심방세동이 종료되는 경우를 말한다. 그 외 장기간의 지속성 심방세동 (Long standing persistent)의 경우 진단 당시 이미 1년 이상의 심방세동이 지속된 경우를 말하며, 영구적 심방세동의 경우는 환자와 주치의가 정상 동율동으로 전환하기 위한 시도를 더 이상 하지 않기로 동의한 경우로 정의한다. 그리고 단독 심방세동, 판막성 심방세동, 그리고 만성 심방세동의 경우 의료진과 환자에게 혼란을 일으킬 우려가 있으며, 정의가 주관적인 부분이 포함되어 있어 사용을 권고하지 않는다.

발작성과 지속성 심방세동이 둘 다 있는 경우, 보다 우세한 표현형을 사용한다. 심방세동의 다른 분류로는 증상의 여부나 (무증상 심방세동 등) 심방세동의 원인 (수술 후 심방세동 등)에 따라 분류하기도 하며 이러한 분류는 치료 선택에 도움이 될 수는 있으나 임상적 유용성은 높지 않다.

하지만 이러한 심방세동의 분류만으로 율동 조절 치료 이외에 전반적인 심방세동의 치료방향을 결정하기는 어렵다. 또한, 심방세동 모니터링의 발전, 위험도 예측 도구의 다양화, 치료의 발전, 그리고 심방세동의 복잡성 등으로 인해 간단하면서도 통합된 심방세동 분류 체계를 만드는 데 있어 어려움이 많다. 이러한 한계를 극복하기 위해, 최근에는 심방세동을 치료 및 예후와 관련된 영역들로 구분하는 구조적 특성화 방향으로 패러다임이 변화하고 있다.

표 4. 심방세동의 유형

심방세동의 유형	정의
처음으로 진단된 심방세동 (First diagnosed AF)	부정맥의 지속기간이나 심방세동 관련 증상의 유무 및 경중에 상관없이, 이전에는 한 번도 진단된 바 없는 심방세동.
발작성 심방세동 (Paroxysmal AF)	대부분 48 시간 이내에 자발 종료됨. 일부에서는 7 일까지 지속되기도 함. 7 일 이내에 중재적 치료 실시 여부와 관계없이 동율동으로 회복이 되는 경우를 포함.
지속성 심방세동 (Persistent AF)	7 일 이상 지속되는 심방세동. 7 일 이상 지속되던 심방세동이 직류 심율동 전환이나 약물로 심율동 전환되어 동율동으로 회복한 경우도 포함.
장기간의 지속성 심방세동 (Long standing persistent AF)	1 년 이상 지속되는 심방세동으로 심율동 전환 치료를 하기로 한 경우.
영구적 심방세동 (Permanent AF)	환자와 의료진이 심방세동을 받아들이고 심율동 전환을 고려하지 않는 경우. 만약 심율동 전환을 고려한다면 다시 장기간의 지속성 심방세동으로 분류.
사용하지 말아야 하는 용어	
단독 심방세동 (Lone AF)	과거에 사용되던 용어로, 특별한 원인/위험인자가 없이 발생한 심방세동을 지칭하였으나, 심방세동의 병태생리에 대한 지식이 축적되면서, 모든 심방세동에는 원인이 존재한다는 것이 밝혀졌으며, 따라서 본 용어는 혼동을 야기할 수 있어 사용하지 않는 것을 추천.
판막성 심방세동 (Valvular AF)	중등도 이상의 승모판 협착이나 기계적 인공판막을 가지고 있는 심방세동 환자를 구별하기 위해 사용되어 왔으나, 혼동을 야기할 수 있어 사용하지 않는 것을 추천.
만성 심방세동 (Chronic AF)	정의를 명확하지 않아 사용하지 않는 것을 추천.

6.2 4S-AF (뇌졸중 위험도, 증상, 심각성, 기질)

2020년 발표된 유럽심장학회 진료 지침에서는 심방세동과 관련된 네 가지 영역을 4S-AF로 제시하였다. (그림 2)⁵⁰⁾ 심방세동 환자의 뇌졸중 위험도 (Stroke risk), 증상 (Symptom severity), 심방세동의 양적평가 (Severity of AF burden), 그리고 심방세동 기질 (Substrate severity)을 측정한다. 일반적으로 심방세동의 처음 진단당시 환자에게 발생 가능한 뇌졸중의 위험을 평가하고, 질병의 치료에 대한 필요성을 환자에게 설명하는 것이 중요하며, 실제 환자가 느끼는 증상의 심각성을 객관화해서 보여주는 것은 환자의 치료 순응도를 높이는 데 중요할 것으로 생각된다. 그리고 환자의 심방세동에 대한 양적 평가는

증상 발현의 빈도, Holter 및 심전도를 통한 심방세동의 기간 및 주기에 대한 객관적인 지표를 통해 확인이 가능하다. 심방세동과 관련된 기질은 심장에 대한 영상학적 검사 (Cardiac MRI, CT, 심초음파)와 혈액 검사 등을 이용하여 평가할 수 있다.

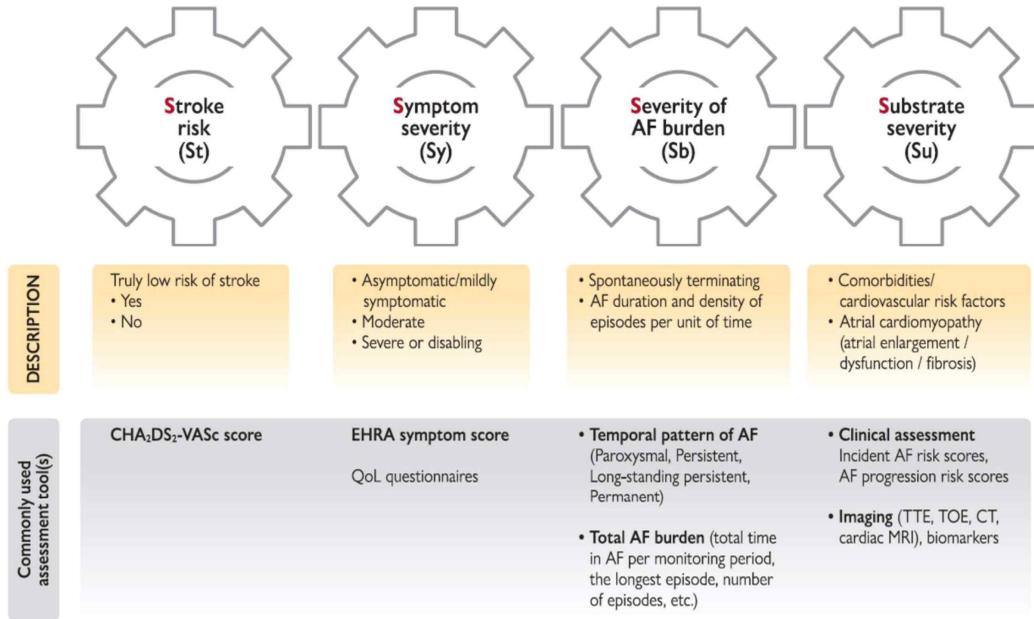


그림 2. 심방세동의 구조적 특성화 방법 제안 (4S-AF)

6.3 심방세동의 양적평가

심방세동의 양적평가라는 용어는 다양한 역학적, 경제적 요소들을 포함하고 있다. 연속적인 기기 모니터링에서 측정된 심방세동의 양적인 평가는 모니터링 기간 동안에 심방 빈맥 사건/잠복성 심방세동 기간으로 정의한다. 대부분의 연구들이 24 시간 모니터링 기간을 보고하고 있으나 가장 적절한 모니터링 방법에 대해서는 아직 논란이 많다.⁵¹⁾ 최근 무작위 대조 연구들에서는 발작성 심방세동이 지속성 심방세동에 비해 혈전색전증 발생 위험이 낮은 경향을 보이며, 이는 과거 무작위 대조 혹은 관찰 연구들과는 다소 다른 결과를 보이고 있다. 항응고치료를 하지 않은 환자들에서 발작성 심방세동은 지속성에 비해 뇌경색 위험도가 낮으며, 심방세동의 양적 평가의 증가는 혈전색전증 위험도의 증가와 독립적인 연관성을 보였다.⁵²⁾⁵³⁾ 1 주일에 6 시간 이상, 특히 24 시간 이상 심방세동이 지속

될 경우 특히 여성에서 사망률을 증가시킬 수 있다.⁵⁴⁾ 그러나 아직까지 심방세동 양적평가와 관련된 합병증의 증가에 대한 근거 연구는 부족하며, 치료 결정에서의 역할은 제한적이다. 즉 심혈관계 위험인자 및 동반질환에 대한 통합적인 치료를 통해 심방세동에 대한 치료 부담을 줄일 수 있다.

심방세동 환자의 선별검사

7.1 심방세동 선별검사의 필요성 및 현재의 권고사항

심방세동의 유병률은 임상적 위험인자의 유무에 따라 상이한 양상을 보인다. 가장 높은 상관관계가 있는 것은 연령으로서 55 세 미만의 성인에서는 0.2 % 정도이나 85 세 이상에서 10 %로 유병률이 증가한다.¹³⁾ 심방세동의 추가적인 위험 인자에는 당뇨병, 이전 흉부 수술의 병력, 흡연, 이전 뇌졸중 병력, 기저 심장 질환, 고혈압, 수면 무호흡증, 비만, 알코올 및 약물 사용, 좌심실 비대 및 좌심방 확장과 같은 심전도 이상 및 갑상선 기능 항진증이 포함된다.⁵⁵⁾

심방세동은 허혈성 뇌졸중의 주요 위험인자로서 뇌졸중 발생을 유의하게 증가시킨다.³⁴⁾ 심방세동과 연관된 허혈성 뇌졸중은 다른 요인에 의해 발생한 경우에 비해 중증도가 높고 사망률 및 합병증 발생의 비율이 높다.⁵⁶⁾ 심방세동과 연관된 허혈성 뇌졸중은 많은 경우 항응고치료를 받지 않은 환자에서 발생하며⁵⁷⁾ 상당 부분은 적절한 항응고치료로 예방 가능하다.⁶⁾ 그러나 많은 경우에서 심방세동은 무증상이고 뇌졸중이 발생한 환자의 약 20%는 뇌졸중 발생 당시 또는 그 직후에 심방세동으로 진단된다.⁵⁸⁾⁵⁹⁾

이러한 사실들을 고려하였을 때 심방세동에 대한 선별검사를 통해 무증상 환자를 조기에 발견함으로써 적절한 항응고치료를 통해 허혈성 뇌졸중을 예방할 수 있는 가능성이 있다. 그러나 심방세동에 대한 선별 검사의 권고 수준은 각각의 가이드라인별로 상이하며 이는 가이드라인이 작성 시 채택한 근거 자료와 지역별 심방세동의 유병율의 차이에 기인하였을 수 있다.

2020년 유럽심장학회 (ESC) 가이드라인에서는 1차 뇌졸중 예방을 위해 ≥ 65 세 환자에서 맥박수 확인 또는 심전도 리듬 스트립에 의한 기회적 심방세동 선별을 수행하는 것이 class I 권고사항이고, ≥ 75 세 환자에서 체계적인 심전도 선별을 수행하는 것이 class IIa 권고사항이다.¹⁾ 2022년 미국 예방 서비스 태스크 포스 (USPSTF)는 심전도 검사를 통해

선별검사를 시행하는 것이 허혈성 뇌졸중과 혈전색전증을 감소시킬 수 있는지 평가할 증거가 불충분하다고 결론 내렸으며 이로 인해 심방세동에 대한 선별검사를 권고하지 않고 있다.⁶⁰⁾ 반면 미국 뇌졸중 학회에서는 일차 진료에서 적극적인 선별검사가 유용할 수 있다고 권고사항에 기재하고 있다.⁶¹⁾ 향후 여러 가이드라인 및 최근 발표된 자료들을 고찰하고 국내 실정에 적합한 가이드라인을 제시할 필요성이 있다.

7.2 선별검사 방법들

심방세동에 대한 선별검사를 위한 가장 표준적인 방법은 심전도 검사이다. 심전도 검사 방법으로서 단일 리드를 이용한 1회 검사에서부터 패치 심전도나 이식형 사건 기록기를 통한 연속적인 심전도 기록 등 다양한 방법이 있다. 최근에는 모바일 헬스 기술의 발전으로 생체 전기신호를 보다 정확하게 기록할 수 있게 되고 장기간 기록된 대량의 정보를 분석하기 위해 딥러닝을 비롯한 인공 지능 기법을 도입함으로써 기존에 비해 검사방법에 있어 많은 발전이 이루어지고 있다. 심전도 검사 이외에도 가정 혈압 측정기를 이용한 맥파분석 알고리즘 및 스마트 워치를 이용한 광용적맥파(Photoplethysmography) 신호 분석법 등이 있으나 심방세동 진단을 위해서는 반드시 심전도 검사를 통해 확인할 것을 권고하고 있다.

선별검사를 위해 선택할 수 있는 검사 방법별로 상이한 민감도와 특이도를 보이며 이에 대한 연구를 정리하면 아래와 같다.

단일 리드 심전도를 이용한 1회 선별 검사 결과를 심장전문의를 확인한 12 리드 심전도 단일 검사와 비교한 두개의 연구에서 각각 0.88 와 0.99 의 특이도와 1.0 과 0.76 의 민감도를 보였다.⁶²⁾⁶³⁾ 혈압 측정 장치를 이용한 자동 심방세동 진단 메커니즘을 이용하였을 때 전문의가 검토한 12 유도 심전도와 비교하여 0.92 와 1.0 의 민감도와 0.9 와 0.95 의 특이도를 보였다.⁶⁴⁾ 72 시간 홀터 모니터를 삽입형 루프 기록계를 비교한 연구에서는 588 일의 추적관찰 기간 동안 삽입형 루프 기록계군에서 추가적인 심방세동이 기록되어 홀터 검사의 민감도가 0.12 로 평가되었다.⁶⁵⁾ 스마트워치를 이용한 광용적맥파(Photoplethysmography) 신호 분석을 통해 심방세동을 발견하기 위한 연구인 Apple Heart 연구는 스마트워치 어플리케이션 사용자 419,297 명 (평균 40 세)의 자원자를 대상으로 미국에서 시행되었으며, 이 중 0.5 %의 사용자에서 불규칙한 맥박이 발견되었다 (40 세 미만 0.15 %, 65세 이상 3.2 %). 이 0.5 %의 환자들을 대상으로 1주일간의 패치형 심전도 감시를 진행한 결과 34%에서 심방세동이 발견되었다.⁶⁶⁾ Huawei Heart 연구는 187,912 명 (평균 35세, 86.7 % 남성) 중 0.23 %에서 ‘심방세동 의심’ 소견이 보고되었는데, 그 중 적절히 추적 관찰이 이루어진 대상자들 중 87.0%가 심방세동으로 확진되었고 이러한 과정에서 광용적맥파(Photoplethysmography) 신호의 양

성예측도가 91.6 % (95 % 신뢰구간 91.5 %~91.8 %)에 달하는 것으로 보고되었다.⁶⁷⁾

이상의 연구에서 보고되는 민감도, 특이도 등의 수치들은 일반적으로 관찰 연구에서 도출되었으며 신호의 선택에 있어 상당한 편향이 이루어졌을 가능성이 있기 때문에 해석에 신중해야 한다. 한편으로는 이미 상용화되어 있는 기기들의 알고리즘이나 기술들 역시 지속적으로 발전하고 있기 때문에 이 역시 해석에 고려되어야 할 것이다.

7.3 심방세동 선별검사의 임상적인 이득

무증상의 환자에서 간헐적인 심전도 검사를 통해 심방세동의 발견율을 증가시킬 수 있는지에 대해서는 기존에 많은 연구가 시행되어 왔다.

REHEARSE-AF 연구 (Remote HEArt Rhythm Sampling using the AliveCor heart monitor to screen for Atrial Fibrillation)에서는 스마트폰이나 태블릿을 통해 단일유도 심전도를 1 주일에 2 회 측정하는 방식을 1 년간 지속하였더니 65 세 이상 환자군에서 대조군 대비 심방세동 발견율이 3.9 배 증가하였다고 보고하였다.⁶⁸⁾

mSToPS 연구는 2,659 명의 환자를 대상으로 하여 심전도 패치를 사용한 14 일 연속 심전도 모니터링을 시행한 연구이다.⁶⁹⁾ SCREEN-AF는 평균연령 80 세의 고혈압을 가지고 있는 856 명의 참가자를 무작위로 배정하여 자동화된 심방세동 진단 메커니즘이 있는 가정용 혈압 모니터를 2주 ECG 모니터링 기간 동안 매일 두 번 사용하였다.⁷⁰⁾ 이 두 연구는 심방세동의 검출에 있어 각각 3 % 및 4.8 %의 통계적으로 유의한 절대 위험율의 증가를 보고하였다. SCREEN-AF 시험에서 검출된 심방세동의 개별 에피소드 길이는 13 %에서 5 분 이하, 43 %에서 5 분 이상 6 시간 이상, 30 %에서 6~24 시간 이상, 13 %에서 24 시간 이상이었다.

STROKESTOP 연구에서는 휴대용 심전도 장비를 이용해 75-76 세 환자 3,000 명에 대한 무작위 배정을 통해 추적검사와 심방세동 선별검사를 배정하였으며 50 %의 배정된 환자가 선별검사에 참여하였다. 엄지손가락을 이용한 심전도 검사를 14 일 간 시행하였을 때 심방세동의 진단율은 추적검사 군에서 12.1 % 선별검사 14 %로서 약간의 진단적인 이익만 관찰되었다.⁷¹⁾ 침습적인 이식형 사건기록기를 이용한 Danish LOOP 연구에서는 70-90세의 환자 6,000 명을 무작위 배정하여 추적관찰을 시행하였으며 6분 이상의 심방세동이 이식형 사건기록기 군에서 32 % 추적관찰 군에서 12 % 발견되었다. 심방세동이 진단된 경우 적절한 항응고치료를 시행하였으며 허혈성 뇌졸중이나 혈전색전증의 발생 비율은 이식형 사건기록기 군 4.5 %, 추적관찰 군에서 5.6 %로서 유의한 임상적인 이득이 관찰되지 않았다.

이상의 연구결과들을 종합하였을 때 선별검사를 통해 무증상의 환자에서 심방세동 진단율을 증가시킬 수 있을 것으로 판단된다. 다만 선별검사를 통해 진단된 환자에서 치료적 개입을 통해 얻을 수 있는 임상적인 이득을 지지할 수 있는 명확한 임상 연구는 부족한 실정이다. 또한 임상적으로 진단된 심방세동에 비해 선별검사를 통해 진단되는 더 짧은 기간(수 시간에서 24 시간 미만) 또는 더 낮은 총 심방세동 부담에 따른 뇌졸중 위험은 명확하지 않으며 항응고치료에 따른 추가적인 출혈 위험성을 정당화할 수 있는 심방세동 지속 시간이나 부담의 역치 또한 불확실 한 것이 사실이다.⁷²⁾⁷³⁾

다만 심방세동 발생의 고위험군이면서 심방세동에 따른 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 높은 환자군의 경우 적극적인 선별검사를 시행하고 이에 따른 치료적인 개입을 시행하는 것이 합리적일 것으로 판단된다.

7.4 심방세동 선별검사의 임상적인 위험성

심방세동의 선별검사는 심전도 측정을 통한 비침습적인 방법으로 이루어지며 이로 인해 환자에게 의학적인 손상을 유발할 가능성은 거의 없다. 다만 검사 결과에 대한 잘못된 판독으로 인해 심방세동으로 오인되는 경우가 있을 수 있다. 이로 인해 불필요한 항응고 치료나 심박수 조절 및 울동 조절을 위한 약물이 처방될 수 있으며 이로 인해 추가적인 비용이나 출혈과 같은 중대한 부작용이 발생할 수 있다.

심방세동 선별검사에 대한 권고안

권고안	권고등급	근거수준
65세 이상에서 맥박측정이나 심전도 리듬 스트립을 활용하여 기회적 선별검사를 하는 것을 권장한다.	I	B
규칙적으로 심박동기와 자동 제세동기를 검사하여 심방빈맥사건 발생 여부 확인을 권장한다. ⁷⁴⁾⁷⁵⁾	I	B
선별검사시 다음을 권장한다. <ul style="list-style-type: none"> ■ 선별검사 대상에게 심방세동 발견의 중요성과 치료 의미에 대해 인식시킨다. ■ 선별검사서 양성으로 나타난 경우 심방세동의 확진과 최적의 치료를 위해 의사 주도로 추가적인 검사가 이루어질 수 있도록 체계화된 진료의뢰 시스템을 수립한다. ■ 선별검사서 양성인 경우 심방세동은 30 초 이상의 단일유도 심전도나 12-유도 표준 심전도를 기반으로 의사의 판단을 통해 확진된다. 	I	B
75세 이상이거나 뇌졸중의 고위험군에서는 심전도를 통한 체계적인 심방세동 선별검사를 고려해야 한다. ⁷⁴⁾⁷⁶⁾⁷⁷⁾	IIa	B

심방세동의 진단적 접근

심방세동은 허혈성 뇌졸중을 비롯한 혈전색전증과 심부전의 위험인자이면서 동시에 아직 진단되지 않은 기저 질환의 표지자이다. 따라서 심방세동 환자의 초기 평가에 있어서는 심혈관 질환에 대한 통합적인 평가를 시행하는 것이 합리적이다.

새로 심방세동이 진단된 환자에서 검사에 중점을 두어야 할 부분은 심방세동의 확진을 위한 검사 및 치료 전략에 영향을 줄 수 있는 요인들에 대한 정확한 평가이다.

임상병력 및 신체검사는 혈전색전증의 위험도에 대한 평가 및 치료에 대한 반응을 확인하기 위하여 진단할 때 뿐 아니라 추적 검사 시에도 반복적으로 시행하여야 한다. 구체적으로는 환자의 기저 질환 및 심방세동의 유형, 뇌졸중 위험성, 심방세동과 연관된 증상 및 심부전 여부 등이 포함되어야 한다.

심방세동으로 진단된 환자의 초기 평가를 위해 시행할 검사실 검사들은 심전도 검사, 혈액검사, 경흉부 초음파 등이며 다음과 같은 항목을 평가하여야 한다.

심전도 검사를 시행하여 조기흥분 증후군, 동반된 다른 심방 부정맥, 서맥 및 QT연장의 여부 등을 확인하여야 한다. 심전도 검사에서 발견된 이상 소견은 울동 조절을 위한 약물 선택에 영향을 미칠 수 있다.

기초 혈액 검사로서 갑상선 기능 검사, 신기능 검사, 간기능 검사, 전해질 검사, 전체 혈구수 검사가 포함되어야 한다. 동반된 갑상선 질환, 만성 신장질환 및 간기능 부전은 환자의 예후와 치료 방향에 영향을 줄 수 있다.⁷⁸⁻⁸⁰⁾

경흉부 초음파 검사를 통해 좌심실 구혈율, 우심방압력, 심방/심실의 크기, 판막기능 등을 확인하여야 한다. 추가적으로 좌심실 변형 (strain) 정도를 확인하여 심장 아밀로이드증과 같은 심근 침윤성 질환에 대한 평가를 시행하여야 한다.⁸¹⁾ 또한 초음파 검사를 통해 좌심방의 크기와 기능에 대한 평가를 시행하는 것이 권고된다. 좌심방의 크기와 기능에 대한 평가는 심방세동의 진행 정도를 판단할 수 있는 표지자이며 좌심방의 크기와 변형

(strain)은 카테터 절제술 후 심방세동의 재발을 예측할 수 있는 인자이다.⁸²⁾⁸³⁾ 심초음파 검사를 통해 뇌졸중의 발생 위험도를 예측할 수 있으며 이와 연관된 인자는 좌심방의 확장, 좌심방 변형(strain)의 감소, 좌심방의 자발적 에코 증강, 좌심방이에 발생한 혈전, 낮은 최대 좌심방이 속도 (< 20 cm/s) 등이다.⁸⁴⁾

반면에 심방세동 자체로서 심근허혈과 폐동맥 색전증의 빈도를 증가시킨다는 근거가 부족하므로 이에 대한 추가 검사는 추천되지 않는다.⁸⁵⁻⁸⁷⁾

심방세동의 통합적 관리

9.1 심방세동의 통합적 관리의 정의 및 구성

심방세동 환자의 통합적 관리는 적절한 치료를 제공하기 위해 (그림 3) 다학제 팀에 의해 조화롭게 합의된 환자 맞춤형 치료 방법이 필요하다. (그림 4) 이 접근에는 환자가 핵심이고, 치료 옵션과 관리 계획은 의료 전문가들과 토의를 통해 논의되고 합의되어야 한다. 치료는 시간이 지남에 따라 새로운 위험 요인, 증상, 질병 진행 및 새로운 치료의 출현과 함께 변경될 수 있다.

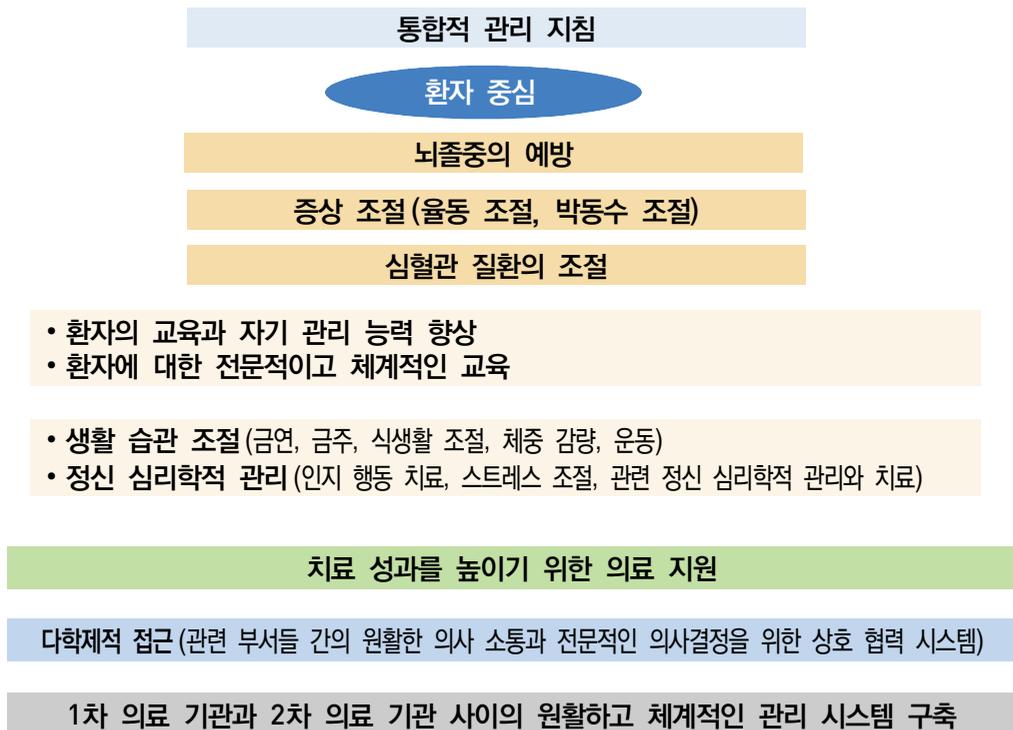


그림 3. 심방세동의 통합적 관리 방법

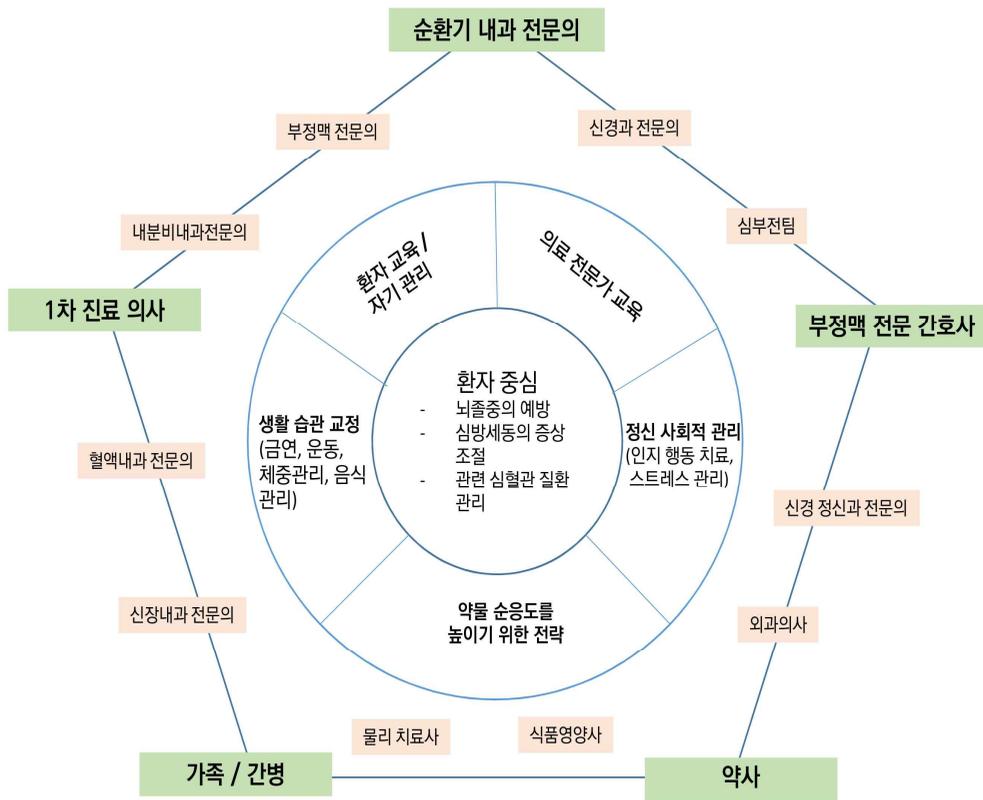


그림 4. 심방세동의 통합적 관리 팀의 예시

9.2 다학제 심방세동 팀

심방세동의 통합적 관리를 위해서는 개별 환자의 필요와 지역에서 제공 가능한 서비스에 따라 구성된 조화로운 다학제팀 접근 방식이 필요하다. 여러 가지 위험인자를 가진 복잡한 환자일수록 퇴원 후 관리를 하는 1차 진료의와 보호자/돌봄 제공자 뿐만 아니라 관련 의료 전문가로 구성된 다학제팀에서 혜택을 얻을 수 있다. 환자 및 가족/돌봄 제공자의 참여는 심방세동 관리의 성공에 중요하다.

■ 헬스케어 시스템과 예산 제약의 역할

적절한 심방세동 치료는 잘 구조화된 헬스케어 시스템과 상당한 재정 자원이 필요하다.⁸⁸⁾ 자원의 적절한 분배 다양한 지리적 위치에서 각기 다른 헬스케어 시스템과 재정자

원의 제한으로 인해 다양하게 나타난다. 최근 유럽심장학회 Atlas 에서도 심방세동 관리와 관련한 자원들이 상당히 불평등한 모습을 보여주고 있다.⁸⁹⁾ 따라서, 뇌졸중을 줄이고, 증상을 개선하고, 동반질환을 치료하기 위해 사용가능한 자원을 적절하게 사용하는 것을 고려하는 것이 중요하다고 할 수 있다.

9.3 환자 참여 및 공유된 의사 결정

환자의 참여 의사 결정을 위해서는 먼저 환자의 가치, 목표, 그리고 선호 사항을 확인해야 한다.⁹⁰⁾⁹¹⁾ 이전의 질적 연구에 따르면 의사결정을 공유한다고 보고하는 돌봄 제공자와 환자가 경험한 모델 사이에 지속적인 불일치를 보여주었고,⁹²⁻⁹⁶⁾ 많은 환자들이 치료를 위한 의사 결정에 관여하지 않고 오히려 그 결정을 의사에게 미루기도 하는 것을 보여주었다.⁹⁴⁾⁹⁷⁻¹⁰¹⁾ 의사결정을 공유하기 위해서, 환자가 뇌졸중 예방과 울동 조절에 두는 의미와 그에 상응하는 사망, 뇌졸중 그리고 출혈 위험 및 치료에 대한 부담이 철저하게 평가 및 고려되어야 한다.⁹¹⁾⁹⁴⁾¹⁰¹⁻¹⁰³⁾

■ 환자교육

환자의 심방세동에 대한 질병, 관리에 대한 지식 수준은 특히 진단 초기에 가장 낮을 수밖에 없는데,⁹¹⁾¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾ 이 시기에 주로 치료 방침이 논의되고 결정된다. 심방세동에 대한 다양한 일반인 교육 자료를 대한부정맥학회 홈페이지 (<http://www.k-hrs.org/>)에서 다운로드 받을 수 있다.

9.4 의료 전문가 교육

의료 전문가를 대상으로 할 때, 스마트 기술, 온라인 자원, 또는 대면 워크샵을 통한 기술향상의 조합을 통해 맞춤형 교육 및 훈련으로 개개인의 필요를 평가하여 이루어지는 접근법을 사용한다.¹⁰⁸⁾ 의사결정을 지원하고 의료 전문가 교육을 위한 스마트폰 어플리케이션이 시험적으로 사용되고 있고 임상연구 결과 심방세동의 통합적 관리를 도와주는 앱이 재입원이나 나쁜 임상사건의 빈도를 줄여주는 것으로 보였다.¹⁰⁹⁾¹¹⁰⁾

심방세동과 관련하여 개원의 및 전문가를 위한 각종 교육 자료를 내과학회지 혹은 대한부정맥학회 홈페이지 (<http://www.k-hrs.org/>)에 다운로드 받을 수 있다. 하지만, 단지 교

육만으로 의료 전문가들의 치료 행태를 변화시키기는 어렵다.¹¹¹⁾ Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation (IMPACT-AF) 연구에 따르면,¹¹²⁾ 의료 전문가를 대상으로 교육과 피드백을 포함하는 다각도의 교육 개입을 하게 되었을 때 항응고치료를 받는 환자의 비율이 크게 증가했다는 것이 확인되었다.

9.5 치료 순응도

치료 순응도에 영향을 미치는 요소는 환자 요인 (나이, 성별, 동반질환, 인지기능, 다약제 복용, 치료 부작용, 정신 건강, 치료 방침에 대한 환자의 이해도), 의사 요인 (지식, 가이드라인 숙지, 다학제팀적 접근법), 그리고 의료 시스템 요소 (업무 환경, 의료 접근성, 비용) 등이 있다.¹¹³⁾ 여러 치료 옵션, 어떻게 치료에 순응할지, 치료에 순응하지 못할 때 발생할 수 있는 결과에 대해서 환자에게 적절한 정보를 제공하는 것은 치료 목표에 대한 환자의 기대치를 충족시켜주는 것에 더하여 치료 순응도를 올리는 데에도 무척 중요하다.

다학제팀의 어떤 구성원이든 정기적인 검토를 통해 낮은 치료 순응도를 식별해내고 이를 개선하기 위한 전략을 짜는데 있어 중요하다.

9.6 디지털 기술의 도입

임상진료 지원 시스템은 시기에 맞는 환자 맞춤형 근거 중심 치료를 용이하게 해주는 알고리즘과 임상 진료 과정 및 가이드라인을 디지털화하고 제공해주는 지능형 시스템이다. 많은 나라에서 이러한 모바일 프로젝트와¹¹⁴⁾ 몇 가지 어플리케이션들은¹¹⁵⁻¹¹⁸⁾ 환자 교육을 강화하고 환자와 의료 전문가 사이의 의사소통을 원활하게 하며 환자 참여를 활발히 할 목적으로 활용되고 있다. 이렇게 환자의 의사 결정을 보조하는 기술이 발전하게 되면 치료 방침 결정시 발생할 수 있는 의사 충돌을 줄여준다고 알려져 있다.¹¹⁹⁻¹²³⁾ 그럼에도 불구하고, 이러한 개입과 실제 환자 예후의 관련성에 대해서는 아직 명확한 결론이 나지 않은 상태이므로 향후 보다 주의 깊게 디자인된 연구가 필요할 것이다.

9.7 심방세동 통합적 관리의 장점

심방세동 통합 관리의 효과에 대한 증거는 아직 부족하다. 지금까지 심방세동의 통합

적 관리 효과에 대한 발표된 연구들은 적용된 통합 관리의 내용과 수가 매우 다양하여 비교가 어려우며 다양한 결과를 보여주고 있다. 2 개의 연구와¹²⁴⁾¹²⁵⁾ 1 개의 메타분석연구에서¹²⁶⁾ 간호사 주도의 통합 관리가 심혈관 관련 입원이나 사망률을 유의하게 줄인다는 보고가 있으나 다른 연구에서는 효과가 없었다는 보고도 있다. 한 다면적인 연구에서는¹¹²⁾ 중재 그룹에서 12 개월 동안 개선된 항응고치료 비율을 보여주었으나 응급실 방문 혹은 심혈관 관련 입원 또는 주요 출혈위험 결과에서 중재 그룹과 일반 치료 사이에 유의한 차이가 없음을 보고하였다.

ABC pathway

대한 부정맥 학회에서는 심방세동의 통합적 치료를 위해서 2018년부터 ABC pathway를 권장하고 있다. (그림 5)¹²⁷⁾ 심방세동 환자의 통합적 치료가 가능하고 간단하여 실제 임상에서 사용이 쉽기 때문이다. 또한 ABC pathway는 국내 환자에서 사망률, 복합사건, 치매 발생을 줄이고, 노쇠한 환자에서도 효과적임이 보고되었다.⁶⁻⁸⁾

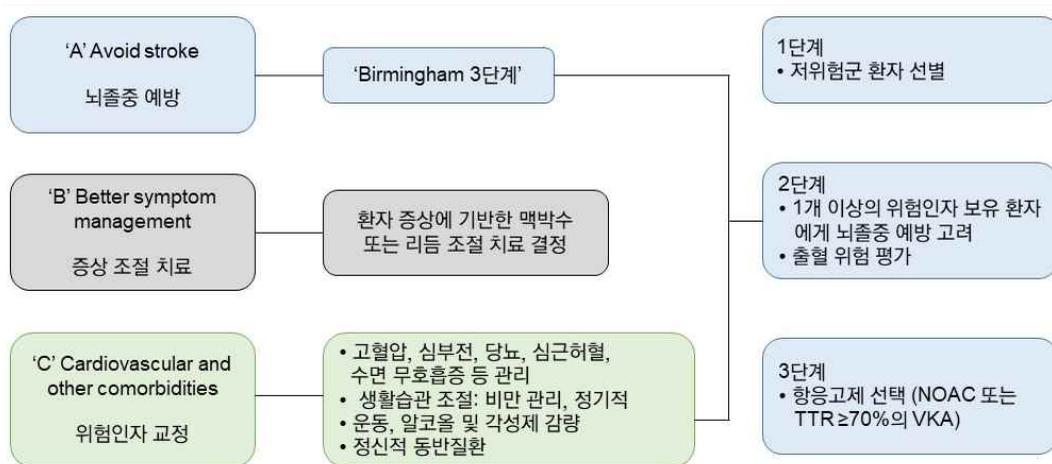


그림 5. 심방세동의 통합적 치료 (ABC pathway)

10.1 'A' - Anticoagulation/Avoid stroke

심방세동은 허혈성 뇌졸중과 전신색전증의 강력한 위험인자로서, 이를 예방하기 위한 항응고치료는 필수적이다. 항응고치료는 환자의 기저 질환과 뇌졸중 및 출혈 위험도에 따라 결정된다. 뇌졸중과 출혈 위험도는 각각 관련 임상 위험인자를 종합한 점수제에 따라

결정되고, 항응고제로서 비타민 K 길항제 (vitamin K antagonist; VKA)와 NOAC (비-비타민 K 길항제 항응고제)을 적응증에 따라 사용할 수 있다.

심방세동 환자에서 항응고치료 전략은 1) 환자 기저 질환 (기계판막 치환술을 시행 받았거나 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 임상 인자에 대한 적절성을 평가하고, 이를 종합한 위험도 점수제에 따른 적절한 항응고 치료 전략을 제시하고자 한다.

10.1.1 뇌졸중 위험의 평가

대체적으로, 심방세동은 뇌졸중 위험을 5배 증가시키는데 이는 항상 그런 것은 아니며 특정한 위험인자나 조정인자들에 의해 결정된다. 주요한 뇌졸중 위험인자는 20여년 전부터 역사적인 임상 연구를 통해 확인되고 있으나 이러한 연구들이 선별 환자의 10%이하만 포함하고 여러 주요한 위험 인자들이 기록되지 않았거나 정의가 일정치 않은 문제가 있었다.¹²⁸⁾ 이런 문제점은 기존 무작위 임상연구에 포함되지 않은 환자들을 대상으로 한 대규모 코호트를 이용한 관찰연구의 데이터로 보완되고 있는 상황이다. 결과적으로 여러 영상자료나 혈액, 소변의 생체 표지자들이 뇌졸중 위험 인자와 연관됨이 밝혀지고 있다. (표 7)¹²⁸⁾¹²⁹⁾ 더불어 비발작성 심방세동이 발작성 심방세동에 비해 혈전/색전증의 위험도가 높았다. (보정 위험도 1.38)⁵²⁾ 특히 많은 심방세동 관련 합병증의 위험 인자가 우연히 발견된 심방세동에서도 동일하게 적용됨을 알 수 있었다.¹³⁰⁾

뇌졸중 위험 인자는 임상 위험 인자 기반 CHA₂DS₂-VASc [심부전, 고혈압, 연령 75세 이상, 당뇨병, 뇌졸중, 혈관 질환, 연령 65-74세, 성별 카테고리 (여성)] 점수가 가장 많이 사용된다. (표 8)¹³¹⁾¹³²⁾ CHA₂DS₂-VASc는 혈전색전증의 고위험 환자에 대한 예측보다는 위험이 낮은 환자 [CHA₂DS₂-VASc 0 (남성) 또는 점수 1 (여성)]를 찾아내는데 우수하다.¹³³⁾¹³⁴⁾

표 7. 심방세동 환자의 뇌졸중 위험인자

주요 임상 위험 인자 (체계적 논문 고찰)	동반 임상 위험 인자	영상 표지자	혈액/소변 생체 표지자
뇌졸중 / 일과성 허혈성 발작 / 전신색전증	신장기능저하 / 만성 콩팥 질환	심초음파	심장 트로포닌 T 와 I 나트륨 이뇨 펩타이드 시스타틴 C 단백뇨 크레아틴 청소율 / 사구체 여과율 C반응 단백질 인터루킨-6 성장분화인자-15 von Willebrand 인자 D-dimer
고혈압	수면 무호흡증	좌심방 확장	
나이 (10년 단위)	비후성 심근병증	자발 에코 혹은 좌심방 혈전	
구조적 심질환	퇴행성 심질환, 뇌질환의 아밀로이드증	낮은 좌심방이 속도 복잡 대동맥 프라크	
당뇨	고지혈증		
혈관질환	흡연	뇌 영상	
심부전 / 좌심실기능부전	대사 증후군	소혈관 질환	
성별 (여성)	악성 질환		

표 8. CHA₂DS₂-VASc 점수제와 임상 위험인자

C	울혈성 심부전 임상적 심부전, 혹은 중등도 이상의 좌심실 기능 저하가 증명되었거나 비후성 심근 병증	1	좌심실 구혈율에 상관없이 최근 보상되지 않는 심부전이 발생하였거나 심장 활영검사 상 중등도 이상의 좌심실 수축 기능저하가 존재하는 (비록 증상이 없더라도) 경우; 비후성 심근병증은 뇌졸중 고위험도이며 경구 항응고제가 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 있다. 조절되지 않은 혈압-최적의 혈압 목표 120-129 / < 80 mmHg 유지 시 허혈성 뇌졸중, 사망 및 기타 심혈관 위험이 가장 낮다.
A	나이 - 75세 이상	2	연령은 강한 뇌졸중 예측 인자로 대부분의 집단코호트 연구에서 65세 이상에서 위험도가 증가하는 것을 보여주었다. 나이 관련 위험도는 연속변수로 증가하나 간편성과 실용성을 고려하여 75세 이상은 2점, 65세-74세는 1점을 부과하였다.
D	당뇨 인슐린이나 경구 혈당 강하제 치료를 받거나 공복 혈당이 125 mg/dL (7 mmol/L) 이상.	1	당뇨는 잘 밝혀진 뇌졸중 위험 인자이며 최근에는 뇌졸중의 위험 당뇨의 유병 기간(이환기간이 길수록 혈전증 위험도 증가함)과 표적 장기 손상이 있으면 증가함이 밝혀짐. 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 발생의 고위험군으로 2점을 부과함. 무작위 임상 연구에서는 배제되었지만 최근 관찰연구를 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	혈관질환(말초혈관 질환이나 심근경색)은 특히 아시아에서 17-22 % 위험도를 지닌다(위험도 1.29, 95 % 신뢰구간 1.08-1.53). 하행 대동맥의 복잡 프라크는 의미 있는 혈관질환의 표지자이며 허혈성 뇌졸중의 강한 예측인자이다.
A	나이 65-74 세	1	최근 아시아에서의 연구에서 50-55세 이상에서 뇌졸중 위험도가 증가하므로 아시아인 환자에는 조정된 CHA ₂ DS ₂ -VASc score가 사용 가능함.
Sc	성별 (여성)	1	뇌졸중 위험인자라기보다 위험 조정인자.
최고 점수		9	

비후성 심근병증의 경우 뇌졸중 위험도가 다른 질환에 비해 상대적으로 높아 2점 정도로 계산하는 것이 적절하나 현재의 CHA₂DS₂-VASc 체계가 복잡해져 현실적인 사용이 어려운 점이 있어 유럽 학회의 진료지침과 마찬가지로 심부전의 일환으로 간주하여 점수를 배정하는 것으로 하였다.¹³⁵⁻¹³⁷⁾ 여성은 연령에 따른 뇌졸중 위험 인자 그 자체라기보다는 위험 보정 인자이다.¹³⁸⁻¹⁴⁰⁾ 관찰 연구들에 따르면 여성은 다른 위험인자가 없는 경우 (CHA₂DS₂-VASc 점수 1점) CHA₂DS₂-VASc 점수가 0 인 남성과 유사한 낮은 뇌졸중 위험도를 가진 것으로 확인되었다.¹⁴¹⁾ 성을 고려하지 않은 CHA₂DS₂-VASc 점수는 초기 항응고 치료를 결정하는데 도움이 되나, 여성 심방세동 환자의 뇌졸중 위험도를 과소평가할 수 있다.¹⁴²⁾¹⁴³⁾ 성별 외 뇌졸중 위험 인자 1 개 이상 있는 여성은 지속적으로 남성보다 훨씬 더 높은 뇌졸중 위험을 가지고 있다.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷⁾

신장 장애, 수면무호흡증, 좌심방 확장 등 많은 임상 뇌졸중 위험 요소는 CHA₂DS₂-VASc 점수와 밀접한 관련이 있지만 단독으로 뇌졸중 위험의 예측 정도를 향상시키지 않는다.¹⁴¹⁾¹⁴⁸⁻¹⁵²⁾ 흡연 또는 비만과 뇌졸중 위험의 관계도 아직 논쟁의 여지가 있다.¹⁵³⁻¹⁵⁶⁾ 트로포닌, 나트륨 이노 펩티드, 성장 분화 인자 (GDF) - 15, von Willebrand 인자 등 다양한 생체 표지자는 뇌졸중과 출혈 모두를 예측하는 인자이고,¹⁵⁷⁾¹⁵⁸⁾ 또한 비특이적으로 다른 심질환을 반영함에도 불구하고 임상 점수에 기반한 것보다 우수한 성능을 보여 주었다.¹⁵⁷⁾¹⁵⁹⁾

10.1.2 출혈 위험도 평가

항응고 치료를 시작할 때는 반드시 출혈 위험인자에 대한 평가도 동시에 이루어져야 한다. 다양한 교정 가능 또는 불가능 인자가 많아질수록 출혈 위험도는 급격히 상승한다. (표 9)¹⁶⁰⁾ 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.¹⁶¹⁾

표 9. 심방세동 환자의 출혈 위험인자

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

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.

^a 보행 보조, 적절한 신발; 위험요소 제거를 위한 가정 방문; 신경학적 평가.

^b INR 검사 주기 증대; 병원 및 자가 항응고 치료 모니터링에 대한 관심; 교육적 / 행동학적 중재.

^c VKA 치료 환자군.

^d 환자 나이, 몸무게, 신기능에 따른 용량.

HAS-BLED 점수제는 출혈 저위험군 (HAS-BLED 점수 0-2)을 선별하는데 우수한 결과를 보여주었다.¹⁶²⁾ 38 개의 출혈 위험도 평가 점수제의 출혈 위험 예측 정확도를 평가한 PCORI review 에서¹⁶³⁾ HAS-BLED 점수제가 가장 강력한 예측도를 보였고, 다른 메타 분석 역시 HAS-BLED 점수제의 예측력이 가장 좋았다.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶⁾ 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)로 구성되어 있다.¹⁶⁷⁾¹⁶⁸⁾ 이 점수제는 몇몇 연구에서 우수한 출혈 예측력을 보인 반면, 다른 연구들에서는 HAS-BLED 점수제에 비하여 장기간 예측력은 낮았다. (표 10)

표 10. HAS-BLED 점수제와 임상 위험인자

약어	위험인자	정의	점수
H	조절되지 않는 고혈압 (Uncontrolled hypertension)	SBP > 160 mmHg	1점
A	비정상 신/간기능 (Abnormal renal and/ or hepatic function)	투석, 신장이식, 혈장 Creatinine > 200 μmol/L, 간경변, Bilirubin > 2X 정상상한치, AST, ALT, ALP > 3X 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 (와파린) 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)	항혈소판제제나 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

^a 출혈성 뇌졸중은 'B' 점수에서도 1점을 획득함

^b 비타민 K 길항제(와파린)를 복용하는 환자에 한함

^c 과도한 알코올 섭취는 일주일에 14 단위 이상의 과다 섭취를 의미하고, 임상적이 건강 또는 출혈 위험도에 영향을 미친다고 판단한 경우에 한함

출혈 위험도 점수가 높다고 해서 항응고치료를 중단하는 일은 없어야 한다. 항응고치료로 얻을 수 있는 임상적 이익이 훨씬 크기 때문이다.¹⁶⁹⁾ 오히려 출혈 위험도 점수를 평가하여 점수가 높은 환자는 더 일찍, 그리고 더 자주 내원하게 하여 교정가능 위험인자를 재평가하고 관리해야 한다.¹⁶⁰⁾¹⁷⁰⁾ 출혈 고위험군 환자 파약은 경피적 관상동맥 중재술과 같은 특별한 심방세동 환자 그룹에서 항응고치료를 결정하는 데도 필요하다.¹⁷¹⁾

10.1.3 항응고제 사용의 절대적 금기증

항응고제를 사용해서는 안 되는 절대적 금기증은 현재 진행 중인 중증 출혈 (출혈 부위는 반드시 확인하고 치료되어야 함), 중증 혈소판 감소증 (혈소판 < 50,000/μl), 검사를 요하는 중증 빈혈, 뇌출혈과 같은 최근에 발생한 고위험 출혈 사건 등이다. 이러한 경우 약제가 아닌 다른 치료 방법을 고려해볼 수 있다.

10.1.4 뇌졸중 예방 치료

10.1.4.1 비타민 K 길항제

비타민 K 길항제 (대부분 와파린을 의미함)는 대조군 또는 위약군에 비하여 뇌졸중을 64%, 사망률을 26% 감소시킨다.¹⁷²⁾ 비타민 K 길항제는 여전히 전 세계에서 많은 환자들에게 사용 중이고, 중등도 이상의 승모판 협착, 인공 기계판막 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.¹⁷³⁾ 치료 농도 유지 시간 (time in therapeutic range; TTR > 70%)을 유지하는 비타민 K 길항제 치료는 효과적이고 비교적 안전하다.¹⁷⁴⁾¹⁷⁵⁾ 비타민 K 길항제 적정 혈중 농도 조절 (Rosendaal 방법에 의한 TTR 계산, 치료 범위 내 INR 빈도 수)은 혈전색전증 사건, 주요 출혈 사건과 비례한다.¹⁷⁶⁾ TTR 수치가 높은 경우, 비타민 K 길항제의 뇌졸중 예방효과는 NOAC과 비슷하다.¹⁷⁷⁾ 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.¹⁷⁸⁾¹⁷⁹⁾

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 2 점을 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.¹⁸⁰⁾ SAME-TT2R2 점수제에 포함된 인자는 여성, 연령 (< 60 세), 두가지 이상의 동반 질환력 (Medical history; 고혈압, 당뇨병, 관상동맥질환, 말초혈관질환, 뇌졸중의 과거력, 폐질환, 간질환, 신질환), 치료 약제 (Treatment; 아미오다론과 같은 상호 작용 약제), 담배 (Tobacco), 인종 (Race, 백인이 아닌 인종)으로 구성되어 있다.¹⁸¹⁾

10.1.4.2 비-비타민 K 길항제 항응고제 (NOAC)

아픽사반 (Apixaban), 다비가트란 (dabigatran), 에독사반 (edoxaban), 리바록사반 (rivaroxaban) 각각 NOAC에 대한 무작위 전향적 연구에서 이들 약제는 비타민 K 길항제에 비하여 뇌졸중과 전신색전증 예방에 있어 비열등함이 증명되었다.¹⁸²⁻¹⁸⁵⁾ 이들 무작위 연구를 종합한 메타 분석에서 NOAC은 비타민 K 길항제에 비하여 뇌졸중과 전신색전증 위험도는 19%, 출혈성 뇌졸중 위험도는 51% 감소시켰지만,¹⁸⁶⁾ 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.¹⁸⁶⁾

NOAC 사용과 관련한 주요 출혈 위험도 감소는 비타민 K 길항제가 잘 관리되지 못할 때 (TTR <66%) 유의하게 증가하였다. NOAC 연구를 메타 분석한 연구는 표준 용량 NOAC 사용은 비타민 K 길항제와 비교하여 동양인에서 비동양인에 비하여 훨씬 효과적이고 안전함을 보여주었다.¹⁸⁷⁾¹⁸⁸⁾ 비타민 K 길항제를 사용할 수 없거나 거부했던 심방세동 환자를 대상으로 했던 AVERROES 연구는 아픽사반 5 mg 하루 2회 사용이 아스피린과 비교하여 유의한 뇌졸중과 전신색전증 위험도 감소와 유사한 주요 출혈 및 뇌출혈 위험도를 보여주었다.¹⁸⁹⁾

아픽사반, 다비가트란, 에독사반, 리바룩사반의 시판 후 관찰연구에서 비타민 K 길항제와 비교한 유효성과 안전성 평가는 무작위 전향적 연구와 동일한 결과를 보였다.¹⁹⁰⁻¹⁹⁷⁾ 이러한 정보는 심방세동 환자에게 반드시 제공되어서 항응고 선택에 이용될 수 있게 해야 한다.

치료 지속성은 비타민 K 길항제대비 NOAC 치료가 우월하다고 알려져 있다. 이는 NOAC의 우수한 약동학적 특성과 우수한 유효성과 안전성 (노인, 신질환, 뇌졸중 기왕력이 있는 취약군 포함) 및 이로 인한 비용-경제효과에 기인한다.¹⁹⁸⁻²⁰¹⁾ 말기 신질환이 주요 무작위 전향적 연구에서 제외되었으나, 리바룩사반, 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.²⁰²⁾²⁰³⁾ 실제 진료 현장에서는 NOAC 용량이 부적절하게 감량되어 처방되고 있다.¹⁹⁷⁾²⁰⁴⁾²⁰⁵⁾ 이는 뇌졸중/전신색전증 위험도 증가, 입원률 증가, 사망률 증가와 관련되고, 출혈 위험도 감소 효과는 기대할 수 없다.²⁰⁶⁻²⁰⁹⁾ 따라서, NOAC 치료는 각기 다른 환자군에서 유효성 및 안전성 인자에 따라 최적화 되어야 한다. (표 11)²¹⁰⁾

표 11. NOAC 용량 감량 기준

	다비가트란	리바룩사반	아픽사반	에독사반
표준 용량	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
감량 용량		15 mg 하루 1회	2.5 mg 하루 2회	30 mg 하루 1회
용량 감량 기준	110 mg 하루 2회 사용: • CrCl 30-50 mL/min • 나이 ≥ 75세 • Verapamil 사용 • 출혈위험도 증가*	• CrCl 15-49 mL/min • 출혈위험도 증가 (항혈소판제 사용)	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 15-50 mL/min • 몸무게 ≤ 60 kg • Dronedronone, cyclosporine, erythromycin, ketoconazole 동시 사용

CrCl = creatinine clearance

* 출혈 위험도 증가: 클로피도그렐, 아스피린, 비스테로이드성 소염제 복용, 선천적 또는 후천적 응고이상, 혈소판감소증 또는 기능적 혈소판 결손, 최근의 생검 또는 주요 외상, 세균성 심내막염.

아픽사반과 에독사반이 60 kg 이하 저체중 환자와 고령 환자에서 선호되는 약제임.

10.1.4.3 기타 항혈전 약제

ACTIVE W 연구에서 아스피린과 클로피도그렐을 이용한 이중 항혈소판요법과 비타민 K 길항제를 비교하였고, 이중 항혈소판요법은 비타민 K 길항제보다 뇌졸중과 전신색전증, 심근경색증, 혈관성 사망 (연간 발생 위험도 5.6 % vs. 3.9 %, p=0.003) 예방에 있어 열등하였고, 주요 출혈 위험도는 비슷하였다.²¹¹⁾ ACTIVE-A 연구는 항응고치료에 적합하지 않은 환자를 대상으로 하여 아스피린 단독 요법과 아스피린과 클로피도그렐을 이용한 이중 항혈소판요법을 비교하였고, 이중항혈소판요법은 아스피린 단독 요법에 비하여 혈전 색전증 위험도는 감소시켰지만, 주요 출혈은 유의하게 증가시켰다.²¹²⁾ 아스피린 단독요법은 항응고치료를 받지 않는 대조군과 비교하여 뇌졸중 예방에 있어서는 효과적이지 못하였고, 노인 환자에서 허혈성 뇌졸중 위험도를 증가시켰다.²¹³⁾

결론적으로, 항혈소판 단독 요법은 뇌졸중 예방에 효과적이지 못하고, 오히려 해로운 효과만 증가시킨다. 이 효과는 특히 노인 환자에서 두드러진다.²¹⁴⁾²¹⁵⁾ 이중항혈소판 요법은 항응고치료와 비슷한 출혈 위험도를 보인다. 따라서, 항혈소판요법은 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위해 사용해서는 안 된다.

10.1.4.4 항혈소판제와 항응고제 복합사용

항혈소판제는 심방세동이 아닌 말초혈관질환, 관상동맥질환, 뇌혈관질환 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.²¹⁴⁾²¹⁵⁾

10.1.4.5 좌심방이 폐색술과 배제술

10.1.4.5.1 좌심방이 폐색 기구들

오직 Watchman 기구만이 무작위 대조군 연구인 PROTECT AF 연구와 PREVAIL 연구에서 비타민 K 길항제와 비교되었는데, 뇌졸중 위험도가 중등도 이상인 환자군에서 좌심방이 폐색술은 비타민 K 길항제와 비교했을 때, 열등하지 않음을 보여주었고, 장기간의 추적에서도, 출혈 위험을 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다.²¹⁶⁻²¹⁹⁾ 항응고치료의 금기증에 해당하는 환자들에서 좌심방이 폐색술은 뇌졸중 위험도도 낮추어 줄 수 있는 것으로 나타났다.²¹⁷⁾²²⁰⁾

유럽에서 진행된 대규모 등록 연구에서 높은 시술 성공률 (98 %)을 보고하였으며, 1 개월 이내의 시술 관련 합병증 발생은 4 %이었다.²²¹⁾ 그러나, 실제 임상 현장에서는 연구에서 보다 많은 합병증이 발생할 수 있고, 폐색 기구와 관련된 혈전도 합병증을 일으킬 수 있다.²²²⁻²²⁵⁾ 좌심방이 폐색술 후 항혈전 치료에 대해서는 무작위 대조군 연구에서는 다루어지지 않았으며 과거 전향적 연구 및 경험에 근거하여 다양한 조합이 사용되고 있다. (표 12) 어떤 항혈전제도 견디지 못하는 환자라면 심외막 접근법이나 흉강경을 이용한 좌심방이 클립술 선택을 고려해볼 수 있다.²²⁶⁾²²⁷⁾

주목할만한 점은, 비타민 K 길항제와 비교했을 때 좌심방이 폐색술의 비열등성은 대부분 출혈성 뇌졸중 발생 감소에 의한 것이며, 허혈성 뇌졸중은 증가하는 경향을 보이고 있었다는 점이다. 따라서, 좌심방이 폐색술의 심방세동 관련 뇌졸중을 감소시키는 효과가 제한적일 수 있으며, 경구 항응고제를 중단하는 것이 심방 심근병증과 연관된 뇌졸중 위험을 충분히 떨어트리지 못할 수도 있다.

표 12. 좌심방이 폐색술 이후의 항혈전 치료

기구/대상환자	아스피린	경구 항응고제	클로피도그렐	특이사항
Watchman/ 출혈 저위험군	75-325 mg/day 중단 없이 투약	시술 후 45 일까지 경식도 심초음파에서 적절한 폐색 이 확인될 때까지 비타민 K 길항제 (목표 INR 2-3) 투약. NOAC으로 대체 가능.	경구 항응고제 중단 후 75 mg/day 투약, 시술 후 6 개월까지 유지	일부 기관들에서 시술 전에 경구 항응고제를 중단하지 않는다 (이 에 관해서는 근거 자 료가 없다.)
Watchman/ 출혈 고위험군	75-325 mg/day 중단 없이 투약	없음	좌심방이의 적절한 폐색 ^a 이 확인될 때까지 1-6 개 월간 75 mg/day 투약	초고위험군에서 클로 피도그렐을 종종 더 짧 은 기간 투약
ACP/Amulet	75-325 mg/day 중단 없이 투약	없음	좌심방이의 적절한 폐색 ^a 이 확인될 때까지 1-6 개 월간 75 mg/day 투약	환자 순응도에 따라서 아스피린을 클로피도 그렐로 대체

ACP = Amplatzer Cardiac Plug; INR = international normalized ration; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.

치료를 받지 않았던 환자에서 시술 전 아스피린 혹은 클로피도그렐을 부하용량으로 투여함. 모든 환자에서 심방중격천자 시행 전 또는 직후에 헤파린은 활성화 응고시간(activated clotting time) > 250를 유지하며, 비타민 K 길항제가 필요한 경우에는 저분자량 헤파린을 이어서 투약한다.

^a 5 mm 미만의 기구 주변 누출

10.1.4.5.2 수술적 좌심방이 폐색술 혹은 제거술

수술적 좌심방이 폐색술 혹은 제거술의 타당성과 안전성을 보여주는 여러 관찰 연구들이 있지만 잘 통제된 연구는 그 수가 매우 적다.²²⁸⁻²³⁰ 좌심방이의 불완전한 폐색은 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있다.²³¹ 대부분의 기존 연구에서는 좌심방이 폐색술 혹은 제거술은 다른 개심술과 함께 시행되었으나, 최근에는 외과적인 심방세동 절제술과 함께 시행되었거나 흉강경 단독시술로 시행되었다.^{230,232} 최근 대규모 무작위 대조군 연구인 LAAOS III 연구가 발표되었으며, 심장 수술을 받게 된 환자에서 함께 좌심방이 폐색술을 진행하는 것이 대조군에 비해 허혈성 뇌졸중과 전신색전증 발생을 유의하게 낮추는 결과를 보고하였다.²³³

좌심방이 폐색술/제거술의 가장 흔한 임상적 치료 근거는 높은 출혈 위험성이고, 그 다음으로 흔한 사유는 경구 항응고제의 금기증이다.²²¹ 그러나 이 환자들을 대상으로 좌심방이 폐색술의 효과를 비교한 무작위 배정 연구가 없었다. 이전에 경구 비타민 K 길항제를 이용한 항응고치료에 부적절할 것으로 여겨졌던 환자들이 현재는 NOAC 치료에 잘 적응하는 경우가 많다.²³⁴⁻²³⁶ 좌심방이 폐색술, 또는 수술적 좌심방이 폐색술 혹은 제거술

도 NOAC과 무작위 배정 시험을 통해 비교된 적이 없다. 또한 장기적인 치료법으로 흔히 쓰는 아스피린에 비해,²³⁷⁾ NOAC이 더 효과적일 가능성이 있을지에 대해서도 확인이 필요하다. 항응고치료 중에 발생한 허혈성 뇌졸중 환자와 항응고치료의 상대/절대 금기증에 해당하는 환자들에서 좌심방이 폐색술/제거술과 NOAC 치료를 비교한 적절한 통계적인 검정력을 가진 연구가 필요하다. 그리고 좌심방이 폐색술 후의 적절한 항혈전 치료에 대한 연구도 필요하다.

10.1.4.6 심방세동 부담에 따른 장기적인 경구 항응고치료

발작성 심방세동과 비교했을 때, (오래된) 지속성 심방세동에서 허혈성 뇌졸중, 전신색전증의 위험이 높고, 심방세동의 진행은 많은 부작용과 관련이 있다.²³⁸⁾²³⁹⁾ 임상적으로 심방세동의 시간적인 양상(발작성, 지속성, 오래된 지속성)에 따라서 항응고치료를 결정해서는 안 되고, 뇌졸중 위험인자에 따라서 결정하여야 한다.⁵²⁾ 심방빈맥사건 환자는 임상적으로 확진된 심방세동 환자보다 뇌졸중 위험도가 낮고,²⁴⁰⁾ 심방빈맥사건/무증상 심방세동과 뇌졸중 발생 사이에는 시간적인 연관성이 불분명하기 때문에⁷⁵⁾²⁴¹⁾ 심방빈맥사건은 뇌졸중의 위험 인자라기보다는 위험 표지자로 보는 것이 적절하다.²⁴²⁾²⁴³⁾ 심방빈맥사건과 무증상 심방세동이 임상적인 심방세동과 같은 치료를 필요로 하는지는 아직까지 불분명하지만²⁴⁴⁾ 24시간 이상 지속되는 심방빈맥사건과 무증상 심방세동에서 항응고치료의 임상적인 이득에 대해서 여러 무작위 대조군 연구가 진행 중이다.²⁴³⁾

특히, 무증상 심방세동/심방빈맥사건을 갖고 있는 환자들은 24시간 이상 지속되는 심방빈맥이나 임상적인 심방세동이 발생할 수 있다는 것이다. 따라서 주의 깊은 모니터링이 권장되며, 지속시간이 긴 심방빈맥사건과 고위험군에서는 원격 모니터링 사용도 고려해볼 수 있다.²⁴⁵⁾ 심방세동의 역동적인 특성과 뇌졸중 위험을 고려하였을 때, 한번 기록된 심방빈맥사건의 지속시간이 다음 검사에서는 비슷한 정도로 지속되지 않을 수 있다.

10.1.4.7 증상 조절 치료 전략에서의 장기적인 항응고요법

증상 조절은 환자의 상태에 맞게 증상에 따라서 심박수 또는 울동을 조절한다. 증상 조절 전략이 무엇이냐에 따라서 장기적인 항응고요법을 결정해서는 안 된다. 항응고치료는 동율동 유지 성공여부와 무관하게 뇌졸중 위험인자에 따라서 결정되어야 한다.

10.1.5 항응고치료에 따른 출혈 위험 관리

10.1.5.1 출혈 위험을 최소화하기 위한 전략

비타민 K 길항제 치료 농도 유지 시간을 (TTR > 70%) 잘 유지하고 NOAC의 적정 용량(약제별 각각의 표준 용법에 따른 감량 기준)을 선택하는 것이 출혈 위험을 최소화하는데 중요하다. 앞서 언급하였듯이, 환자가 매번 외래를 방문할 때마다 변화시킬 수 있는 출혈 위험인자를 주기적으로 확인하는 것을 포함하여, HAS-BLED 점수와 같이 정형화된 형식에 따라 출혈 위험도를 체계적으로 평가하는 것이 출혈 위험도가 높은 환자를 발굴하고 더욱 자주 추적하고 확인해야 하는지 결정하는데 유용하다.¹⁷⁰⁾ 항응고치료를 받고 있는 환자에서 정기적으로 항혈소판제나 비스테로이드 소염제를 투여하는 것은 피해야 한다. 출혈 위험은 역동적이며, 출혈 위험도가 변화하는 것을 주의 깊게 관찰함으로써 특히, 첫 3개월 간의 주요 출혈 사건 발생을 예측할 수 있다.¹⁶⁰⁾

10.1.5.2 고위험군

특정 고위험 심방세동 환자군 (90 세 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 환자군이 허혈성 뇌졸중과 사망의 고위험군에 속해 있으며 대부분이 항응고치료로 이득을 볼 것이다.

간기능 장애가 동반된 환자들은 비타민 K 길항제 사용 시 출혈 위험이 높지만 NOAC 사용 시에는 출혈 위험이 낮아질 것으로 보인다. 간경변을 동반한 환자들에서의 관찰연구 결과, 허혈성 뇌졸중의 감소의 이득이 출혈의 위험을 상회하는 것으로 나타났다.²⁴⁶⁻²⁴⁸⁾

최근의 출혈 사건이 있었던 환자들에서, 출혈을 일으켰던 원인 병태가 무엇이었는지 (예를 들어, 위장관 출혈의 원인이 궤양 출혈이었는지, 용종에 의한 출혈이었는지) 밝히고, 경구 항응고제 재시작 여부 및 시점에 대해 다학제적 접근이 필요하다. 약제들 중 위장관 출혈 위험이 적은 NOAC 사용을 고려해야 한다. 과거 연구에서는 경구 항응고제 투여를 재개하지 않는 것이 투여를 재개하는 것에 비해서 뇌졸중과 사망의 위험이 높다는 보고가 있다.²⁴⁹⁾ 이와 유사하게, 암환자에서 혈전 예방치료에 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.

10.1.6 뇌졸중을 피하기 위한 결정

관찰연구 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, 뇌 영상이나 부검이 강제적이지 않기 때문이다.) 경구 항응고치료를 통해서 뇌졸중과 사망이 대조군이나 위약군에 비해서 각각 64%와 26% 만큼 유의하게 감소했기 때문에,¹⁷²⁾ 뇌졸중과 사망은 혈전 예방 치료의 적절성을 평가하기 위한 적절한 기준이다.

뇌졸중 예방과 뇌출혈의 위험 사이의 균형을 유지하면서 뇌졸중 예방을 위한 항응고치료를 시작하는 임계점은 비타민 K 길항제는 년 1.7%이며, NOAC은 년 0.9%이다.²⁵⁰⁾ 평균 치료농도 유지시간이 70%를 넘게 잘 관리된 항응고치료 시에는 비타민 K 길항제의 임계점은 더욱 낮아질 수 있다.²⁵¹⁾

임상적 위험도 평가 점수의 한계, 뇌졸중 위험도의 역동적인 특성, 성별 이외의 위험인자를 1개 이상 보유한 환자에서 뇌졸중과 사망의 위험이 높은 것, 이와 같은 환자들에서 항응고치료의 임상적인 순 이득이 있다는 것을 고려했을 때, 전문가들은 인공적으로 정의된 고위험군에 과도하게 집중하는 접근방법보다는 임상적인 위험인자를 기반으로 한 뇌졸중 예방을 추천한다.

심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위한 첫 번째 단계는 뇌졸중 발생 위험도를 CHA_2DS_2-VASc 로 판정하고,²⁵²⁾ 두 번째 단계는 항혈전치료가 필요 없는 저위험군을 감별하며, 세 번째 단계는 성별을 제외한 1개 이상의 위험인자를 갖고 있는 환자들에게 장시간 항응고제 사용 가능성을 판단하는 것이다. 네 번째 단계는 경구 항응고제 사용이 가능한 환자인 경우 경구 항응고제로서 NOAC 혹은 비타민 K 길항제 (TTR > 70%) 사용을 시작하고, 경구 항응고제 사용이 불가능한 환자의 경우 좌심방이 폐색술을 고려할 수 있다. 상대적인 효율성, 안전성, 편의성 등을 고려하여, 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위해서 일반적으로 NOAC이 1차 선택 약제로 추천된다. 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 환자의 경우 출혈 고위험군 환자로 분류하여 더욱 자주 추적 관찰해야 한다. 이와 같이 뇌졸중 위험도 층화와 치료 결정을 위한 심방세동 5단계 환자 치료 과정을 그림 6에 도식화하였고, 권고안은 아래와 같이 정리하였다.

심방세동 환자에서 혈전색전증 예방을 위한 권고안

권고안	권고등급	근거수준	참고문헌
항응고제 사용 적응증이 되는 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위해 VKA보다 NOAC이 추천된다.	I	A	186)187)
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	163)253)
CHA ₂ DS ₂ -VASc 점수 \geq 2점 (남자), \geq 3점 (여자) 인 심방세동 환자의 경우, 뇌졸중 예방을 위해 항응고제 투여가 추천된다.	I	A	172)
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	133)254)255)
출혈위험도 평가를 위해 규격화되어 있는 출혈 위험인자를 검토하여 교정 불가능 출혈 위험인자를 확인하고, 교정 가능한 출혈 위험인자를 모든 심방세동 환자에서 언급한다. 출혈 고위험군인 심방세동 환자는 일찍 그리고 더 자주 추적관찰이 요구된다.	I	B	163-165)256)
규격화되어 있는 출혈 위험도 평가는 HAS-BLED 점수로 계산하고, 교정 가능한 출혈 위험인자는 모든 심방세동 환자에서 언급하고, 출혈 고위험군 심방세동 환자 (HAS-BLED \geq 3점)는 일찍 그리고 더 자주 추적관찰이 요구된다.	IIa	B	163-165)256)
주기적인 뇌졸중 및 출혈 위험도 평가는 치료 결정 (예; 더 이상 뇌졸중 저위험군이 아닌 환자에서 항응고제 시작)을 위해 추천되고, 교정 가능한 출혈 위험인자를 언급해야 한다.	I	B	160)257-259)
뇌졸중 저위험군으로 평가된 심방세동 환자는 최초 평가 4-6 개월 후 뇌졸중 위험도를 재평가해야 한다.	IIa	B	220)260)261)
VKA를 사용하는 경우 목표 INR은 2.0-3.0 로 조정하고, TTR \geq 70 % 이상으로 유지하기를 추천한다.	I	B	176)
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	178)179)
TTR 수치를 상승시키기 위해 노력한다 (예, VKA 복용 교육 및 상담과 INR 확인 빈도 증가).	IIa	B	262)
항혈소판제 단독요법 (단일제제 또는 아스피린과 클로피도그렐 이중요법)은 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위해 추천되지 않는다.	III	A	213)215)262)263)
항응고제 사용 절대적 금기증이 없는 경우 평가된 출혈위험도는 뇌졸중 예방을 위한 항응고제 사용 결정에 사용되지는 안 된다.	III	A	
심방세동의 임상 양상 (첫번째 발생, 발작성, 지속성, 장기간 지속성, 영구형)이 뇌졸중 예방을 위한 항응고요법의 조건이 되어서는 안 된다.	III	B	264)
좌심방이 폐색술/배제술 권고안			
좌심방이 폐색술은 장기간 항응고제 사용의 금기증 (예, 교정가능한 원인이 없는 뇌출혈)이 있는 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위해 고려할 수 있다.	IIb	B	217)219)220)263)265-267)
수술적 좌심방이 폐색술/배제술은 심장수술을 시행하는 뇌졸중 고위험군 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위해 고려할 수 있다.	IIb	C	230)233)268)269)

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

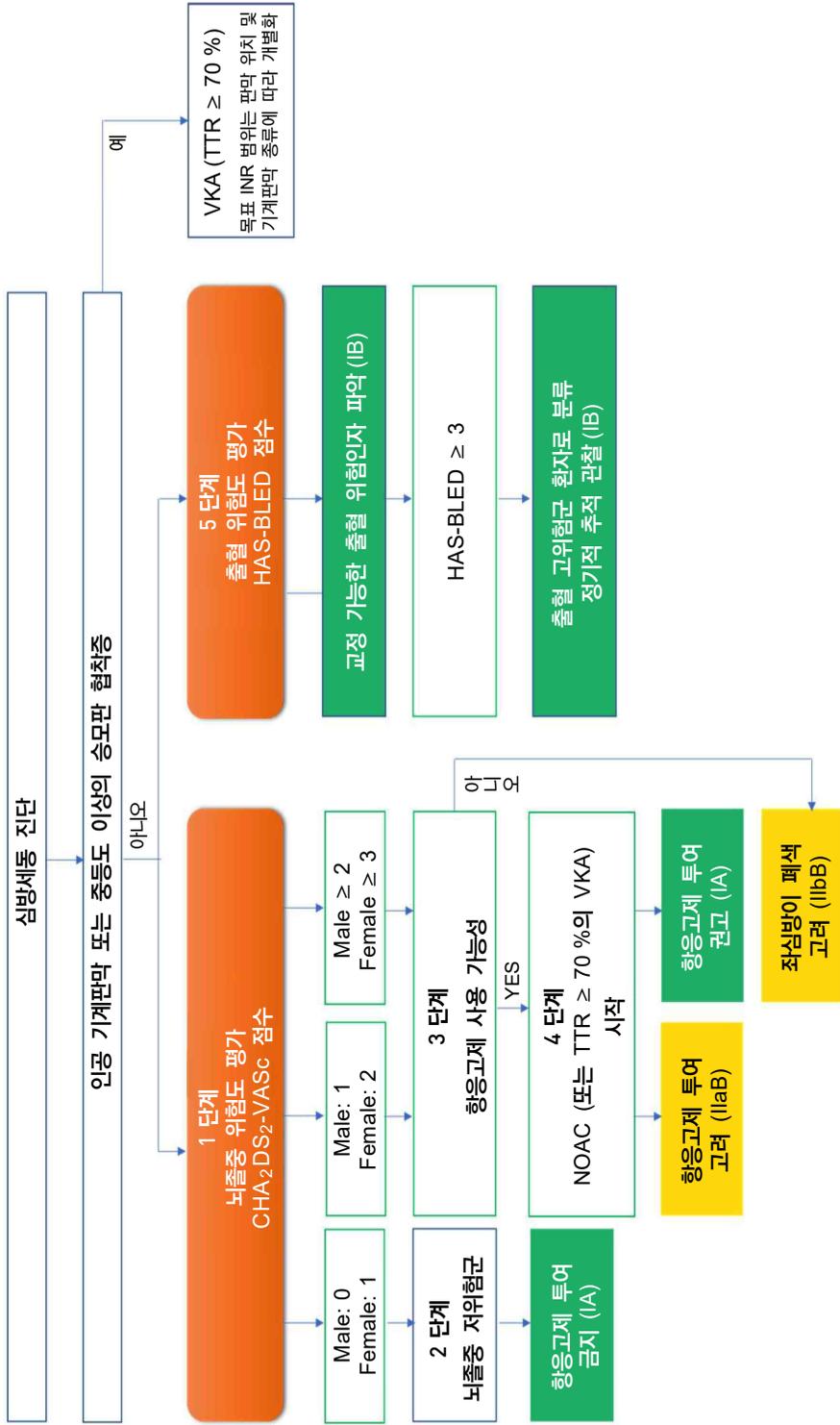


그림 6. 심방세동의 항응고 치료 방법

10.2 ‘B’ - Better symptom control

10.2.1 심박수 조절

심박수 조절은 심방세동 (AF) 관리의 중요한 부분이며, 심방세동 관련 증상을 개선하는데 충분하다. 가장 적절한 심박수 조절 유형과 강도에 대한 충분히 강력한 근거는 많지 않다.²⁷⁰⁻²⁷²⁾

10.2.1.1 목표/최적 심박수 범위

심방세동 환자의 최적 심박수 목표는 명확하지 않다. 영구성 심방세동 환자의 RACE II RCT에서는 엄격한 심박수 조절군과 [안정 상태에서 심박수 < 80 bpm 및 중등도 운동 중 < 110 bpm]과 느슨한 심박수 조절군 [심박수 목표 < 110 bpm] 사이에 임상 사건의 복합 지표, NYHA class 호전 및 입원 치료 여부에 두 군 간에 차이가 없었다.²⁷³⁾²⁷⁴⁾ 이와 함께 안정시 심박수가 60-100 회/분으로 적절하게 조절되고 있더라도 상당수의 심방세동 환자에서 심한 증상을 호소하므로, 심박수 조절 이외에 추가적인 치료가 필요함을 보여주고 있다.²⁷⁵⁾ 또한, 동성 리듬을 갖는 박출률 저하의 심부전 (HFrEF) 환자들의 경우 베타 차단제를 통해서 심박수를 감소시키면 사망률 감소 등 예후 개선 효과가 있으나, 심방세동 환자들에서는 베타 차단제 투약으로 인한 예후 개선 효과가 관찰되지 않는 연구도 있다.³³⁾ 하지만 그와 반대로 스웨덴 심부전 등록 연구에서는 박출률 저하 심부전이 동반된 심방세동 환자들에서 심박수가 100 회/분 미만으로 조절이 안될 경우 사망률이 증가하고, 베타 차단제를 사용할 경우 사망률이 감소되었다.²⁷⁶⁾ 따라서 증상이 더 엄격한 심박수 조절을 요구하지 않는 한, 느슨한 심박수 조절은 심부전 상태(빈맥 유발 심근병증 제외)에 관계없이 허용 가능한 초기 접근법이다. (그림 7)

10.2.1.2 심박수 조절 약물

약물 속도 조절은 베타 차단제, 디곡신, 칼슘채널 차단제 또는 병합 요법으로 목표 심박수를 달성할 수 있다. (표 13) 일부 항부정맥제의 경우 심박수 조절 특성을 가지고 있지만 일반적으로 울동 조절 용도로만 사용해야 한다. 심박수 조절 약물의 선택은 증상, 동반 질환 및 잠재적 부작용에 따라 다르다. (표 13)

표 13. 심방세동 맥박수 조절 약제

	정맥주사	경구 유지 용량	금기증
베타 차단제			
Bisoprolol	Not available	1.25-10 mg QD or split	In case of asthma use beta-1-Blockers Contraindicated in acute HF and history of severe bronchospasm
Carvedilol	Not available	3.125-25 mg BID 8-64 mg QD (ER)	
Metoprolol	Not available	12.5-100 mg BID 25-200 mg QD (ER)	
Nebivolol	Not available	1.25-10 mg QD or split	
Esmolol	500 mcg/kg IV bolus over 1 min, then 50-250 mcg/kg/min		
칼슘채널 차단제			
Diltiazem	0.25 mg/kg IV bolus over 2 min, then 5-15 mg/h	60-120 mg TID 90-360 mg QD (ER)	Contraindicated in HFrEF Adapt doses in hepatic and renal impairment
Verapamil	0.075-0.15 mg/kg IV bolus over 2 min, then 5 mcg/kg/min	40-120 mg TID 120-480 mg QD (ER)	
Cardiac glycosides			
Digoxin	0.25 mg IV with repeated dosing to a maximum of 0.75-1.5 mg over 24h	0.0625-0.25 mg QD	High plasma levels associated with increased mortality Check renal function before starting and adapt dose in CKD patients
기타			
Amiodarone	300 mg IV over 1h, then 10-50 mg/h over 24h (preferably via central venous catheter).	100-200 mg QD	In case of thyroid disease, only if no other options

BID = twice daily; CKD = chronic kidney disease; ER = extended release; IV = intravenous, LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; PO = per os; QD = once daily; TID = 3 times a day

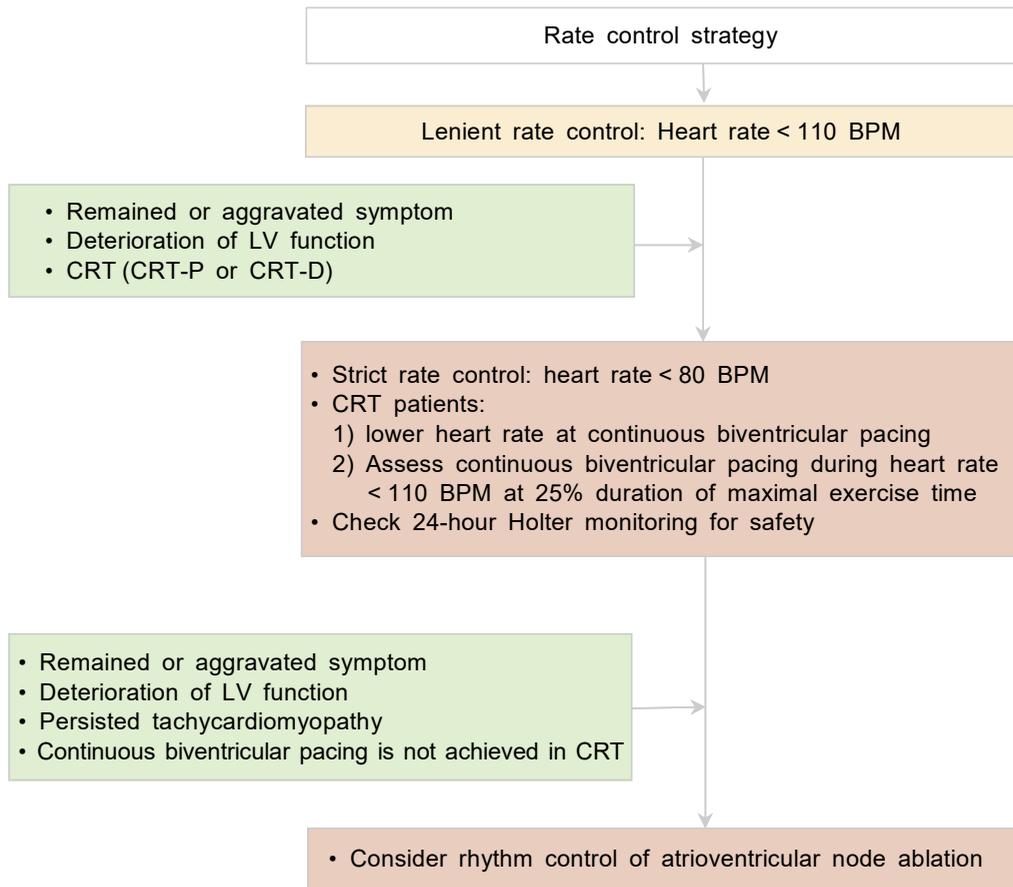


그림 7. 맥박수 조절 치료의 개요

베타 차단제는 심박수 조절을 위한 일차 선택 약제로서 베타아드레날린 수용체 차단효과를 가지고 있다. 베타차단제가 동리듬을 가지고 있는 박출률 저하 심부전 환자에서 예후 개선 효과는 관찰이 되었으나, 심방세동을 가지고 있는 환자에서는 관찰되지 않았다.³³⁾ 10 개의 무작위 대조시험들을 각 환자-수준에서 메타 분석 결과에 따르면 심방세동 환자에서는 베타차단제는 위약과 비교하여 총사망률을 줄이지 못하였으나, 동리듬 환자에서는 총사망률이 감소하였다. 반면, 우리나라와 스웨덴의 심방세동을 가지고 있는 심부전 환자들의 치료에 있어서 베타차단제는 심박수 조절 약제를 사용하지 않는 경우와 비교하여 사망률을 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다.²⁷⁶⁾²⁷⁷⁾ 베타 차단제는 심박수 조절에 따른 증상 및 심기능 개선 효과가 있고, 약제에 대한 부작용이 미미하여, 모든 연령에서 양호한 내약성을 보이기 때문에 베타차단제를 모든 심방세동 환자에서 심박수 조절 일차 선택 약제로 선택할 수 있는 근거가 될 수 있다.³³⁾²⁷⁸⁾

칼슘통로 차단제 중 베라파밀 또는 딜티아젠펜은 합리적인 속도 조절을 제공하며 베타 차단제와 비교하여 심방세동 관련 증상을 개선할 수 있다. 보존된 좌심실 기능을 가진 환자의 소규모 임상 연구에서, 베라파밀 또는 딜티아젠펜은 운동 능력을 유지하고 B-형 나트륨 이노티캡타이드 (NT pro-BNP)를 감소시키는 것으로 보고되었다.

디곡신은 교감 신경 활동이 증가한 환자에게 효과적이지 않다. DIG 연구에서 디곡신은 동리듬을 갖는 박출률 저하 심부전 환자들에서 위약과 비교하여 사망률 감소 효과는 없었으나, 입원률 감소 효과를 보였다.²⁷⁹⁾²⁸⁰⁾ 동리듬과 달리 심방세동에서는 위약과 직접 비교한 무작위 대조시험 연구는 없으나, 국내외 연구 결과에 따르면 심방세동에서 디곡신 사용이 사망률 증가와 관련이 있을 수도 있었다.²⁸¹⁻²⁸⁴⁾ 하지만 담당의에서의 선택 및 처방 치우침 (selection and prescription biases) 현상이 있었으며,²⁸⁵⁻²⁸⁷⁾ 기저 질환이 더 많은 환자들에서 디곡신이 더 흔하게 처방 되는 경우가 많았다.²⁸⁴⁾²⁸⁸⁾²⁸⁹⁾ 추가적으로, 혈청 농도 0.5-0.9 ng/mL에 해당하는 저용량의 디곡신 ($\leq 250 \mu\text{g/d}$)을 사용의 경우가 예후가 더 좋을 가능성이 있었다.²⁸⁸⁾

아미오다론은 심박수 조절의 마지막 수단으로 사용될 수 있다. 아미오다론은 다양한 심각한 심장의 부작용 때문에, 베타차단제 또는 베라파밀/딜티아젠펜과 디곡신의 조합 요법을 통해서도 심박수가 조절이 되지 않는 환자들에게서 사용될 수 있다.

10.2.1.3 급성기 심박수 조절

급성기 심방세동에서 의사는 항염증 또는 빈혈과 같은 기저 원인을 항상 평가해야 한다. 교감 신경 조절 효과와 빠른 작용 속도 때문에 베타차단제와 딜티아젠펜/베라파밀이 디곡신보다 우선 선택한다. 약물 선택과 목표 심박수는 환자의 특성, 증상, 심기능 및 혈액학에 따라 다를 것이지만 느슨한 초기 맥박 조절 접근법은 허용되는 것으로 보인다. (그림 8) 병합 요법이 필요할 수 있다. 박출률 저하 심부전 환자의 경우 베타 차단제, 디곡신 또는 병합 사용이 권장된다. (표 13과 그림 8) 중증 환자와 심실 기능 심하게 저하된 환자의 경우, i.v. 아미오다론을 사용할 수 있다. (표 13) 불안정한 환자의 경우 응급 심율동 전환술을 고려해야 한다.

10.2.1.4 방실 결절 절제 및 심장 조율

약물을 통한 심박수 조절이 효과가 없을 경우 방실 결절 및 히스속 (His-bundle)을 절제하고 인공 심박동기를 이식하여 심박수를 조절할 수 있다. 계획된 방실 결절 절제 시행 몇 주 전에 미리 인공 심박동기를 이식하고 방실 결절 절제를 한 뒤 인공심박동기를

70-90 회/분으로 설정할 때 합병증 발생률이 낮고 장기 사망률도 낮은 것으로 보고되었다.²⁹⁰⁻²⁹³⁾ 이 기술은 좌심실 기능을 저하시키지 않고, 일부 환자들에서는 좌심실 기능을 호전시킬 수도 있으나,²⁹⁴⁻²⁹⁷⁾ 박출률 저하 심부전을 갖는 선택된 환자들에서는 양심실 조율인 심실 재동기화를 이식하기도 한다. 최근 히스속 박동기가 방실 결절 절제술 이후 치료의 대안으로 보고되고 있다.²⁹⁸⁾ 증상이 심한 영구형 심방세동을 가지고 있는 박출률 저하 심부전 환자에 있어서는 방실 결절 절제술과 동시에 심실 재동기화 이식이 증상 감소 및 심부전 악화를 유의하게 감소시키는데 효과가 있었다.²⁹⁹⁾

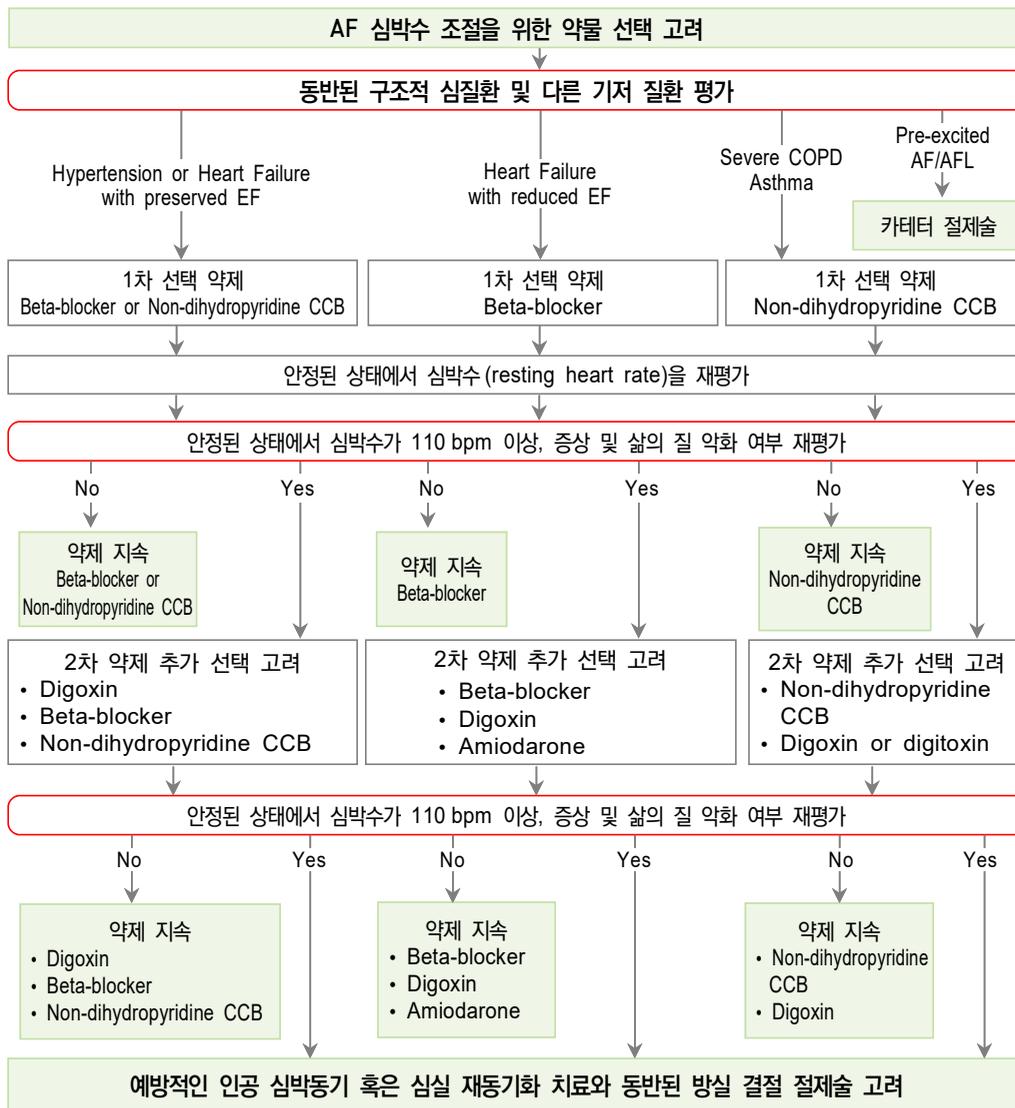


그림 8. 심박수 조절을 위한 약물 선택 고려

심박수 조절 치료 권고안

권고안	권고등급	근거수준
좌심실 박출률 40 % 이상인 환자의 심박수 조절을 위한 1차 선택으로 베타차단제, 디곡신, 베라파밀 및 딜티아젬이 추천된다.	I	B
좌심실 박출률 40 % 미만인 환자의 심박수 조절을 위해 베타차단제 그리고, 또는 디곡신이 추천된다.	I	B
한가지 약제로 심박수 조절이 되지 않을 경우 다른 약제와 조합으로 심박수 조절을 고려해야 한다.	IIa	B
초기 안정시 심박동수를 110 회/분 이하로 관대하게 심박수를 유지할 것을 추천한다.	IIa	B
집중적인 심박수 및 울동 조절 치료에 반응하지 않거나 약물 치료를 잘 견디지 못하는 환자들에서 박동조율기에 의존을 받아들일 경우 방실 결절 절제술을 고려할 수 있다.	IIa	B
혈역학적으로 불안정하거나 심한 좌심실기능저하를 보일 경우 심박수 조절을 위해 아미오다론을 사용할 수 있다.	IIIb	B

10.2.2 울동 조절

‘울동 조절 전략’은 정상 심장 울동을 회복하고 유지하기 위한 시도를 가리키며, 전기적 심울동 전환,³⁰⁰⁾³⁰¹⁾ 항부정맥제,³⁰²⁻³⁰⁴⁾ 카테터 절제술,¹⁷⁴⁾³⁰⁵⁾³⁰⁶⁾ 그리고 맥박수 조절, 항응고 요법 및 포괄적인 심혈관 예방 요법(생활 방식 및 수면무호흡 관리 포함)과 같은 다양한 치료 접근 방법의 결합을 사용할 수 있다.(그림 9)

10.2.2.1 울동 조절의 적응증

현재 무작위 대조시험에서 제공되는 증거를 기반으로 한 울동 조절의 주요 지침은 심방세동과 관련된 증상을 감소시키고 삶의 질을 향상시키는 것이다. 불확실한 경우, 치료에 대한 반응을 평가하기 위해 정상 심장 울동을 회복하려는 시도는 합리적인 첫 번째 단계일 수 있다. 울동 조절을 지지할 수 있는 요소들을 고려해야 한다.³⁰⁷⁾³⁰⁸⁾ (그림 9)

심방세동의 진행은 삶의 질 감소와 관련되며³⁰⁹⁾ 시간이 지남에 따라 돌이킬 수 없거나 치료가 덜 효과적일 수 있으므로³¹⁰⁾ 울동 조절은 관련된 선택사항일 수 있다. 보고에 따르면, 울동 조절을 통해 심방세동 진행률이 맥박 조절보다 유의하게 낮았다고 한다.³¹¹⁾ 고령, 지속성 심방세동, 그리고 이전 뇌졸중/일과성 허혈발작은 독립적으로 심방세동의 진행을 예측할 수 있는 인자로, 치료 전략을 결정할 때 고려될 수 있다.³¹¹⁾ 많은 환자에게는 심방세동의 진행을 방지하기 위한 초기 개입이 고려할 가치가 있을 수 있으며³¹²⁾ 이에

의 위험 요소 관리가 포함될 수 있다.³¹³⁾ EARLY-AF 연구에서는³¹⁴⁾ 증상이 있는 발작성 심방세동의 초기 치료로 냉각절제술을 받은 경우, 항부정맥제 약물 치료만을 받는 것보다 1년 이내의 심방세동 재발률이 유의하게 낮았음을 보여주었다. 또한, “EAST-AFNET 4” 연구의 주요 발견은 조기 울동 조절을 시스템적으로 시행하는 전략이 일반적인 치료에 비해 심혈관 결과를 21% 감소시켰다는 것을 입증했고, 이 시험 결과는 조기 심방세동의 치료에서 조기 울동 조절 전략이 표준 치료와 비교하여 심혈관 이벤트를 현저하게 감소시킬 수 있다는 것을 시사하며, 이는 뇌졸중 예방 및 심방세동을 관리하는데 효과적인 전략일 수 있다는 것을 시사한다.³¹⁴⁻³¹⁶⁾

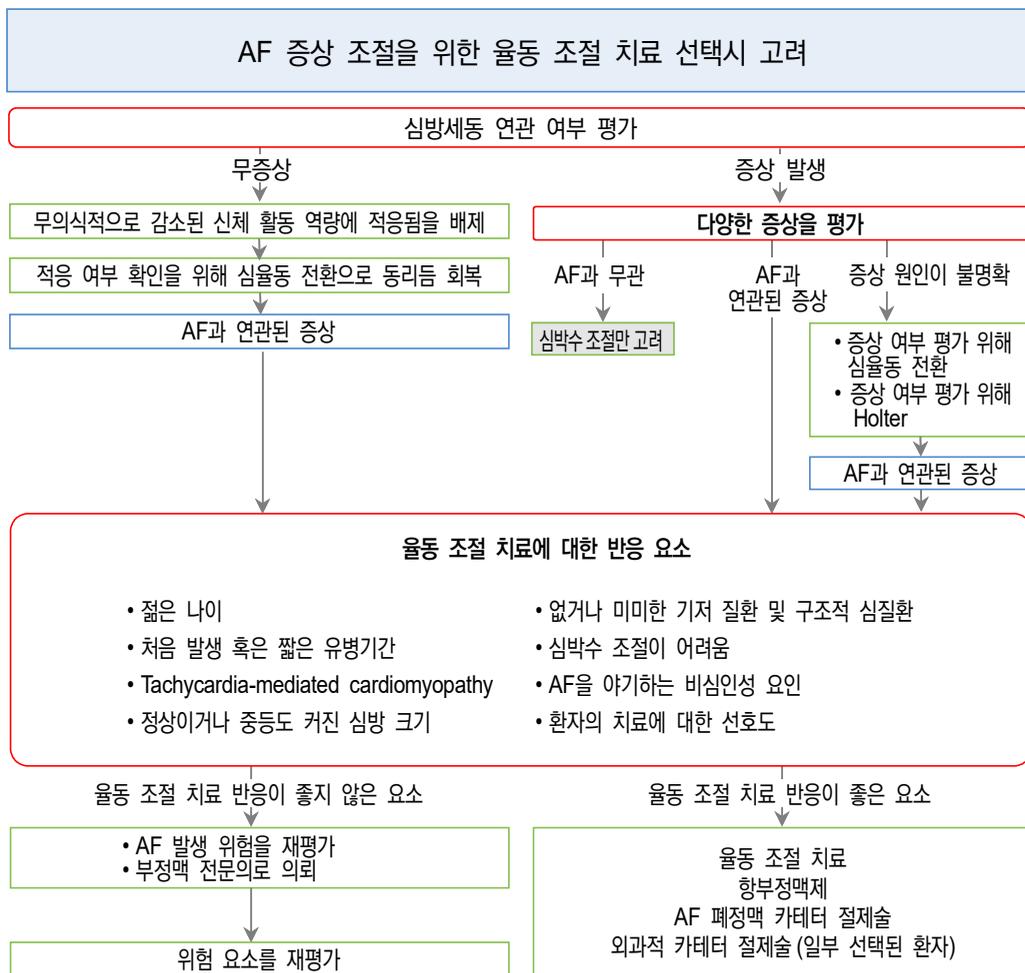


그림 9. 심방세동 증상 조절을 위한 울동 조절 치료 선택 고려

10.2.2.2 전기적 심율동 전환

전기적 심율동 전환은 미다졸람, 프로포폴 혹은 펜토탈 정맥주사를 통해서 진정 및 마취된 환자들에게서 주로 시행된다.³²²⁾ 전기적 심율동 전환 치료 동안 지속적으로 혈압 및 산소포화도를 감시하는 것이 중요하며,³²³⁾ 치료 이후 간헐적으로 환자에게서 전기 패취 부위에 화상이 관찰되는 경우도 있기 때문에 피부도 관찰하는 것도 필요하다. 아트로핀 혹은 이소프레테레놀 정맥주사 및 체외형 임시 박동은 심율동 전환 이후에 발생 할 수 있는 심한 서맥성 부정맥을 방지할 수 있다. 신체 가슴 앞쪽과 뒤쪽에 전기 패취를 위치시키는 것이 신체 가슴 앞쪽과 왼쪽 옆쪽으로 위치시키는 것 보다 좌심방에 보다 더 강력한 전기적 충격장을 발생시켜 더 효과적으로 동성맥을 회복시킬 수 있다. 에너지는 125 J 처럼 낮은 에너지로 시작하여 에너지를 점차 올리는 것보다 처음부터 360 J 처럼 높은 에너지로 시행하는 것이 더 효과적이다.³¹⁸⁾³¹⁹⁾³²³⁾ 전처지로 투여하는 아미오다론 (경우에 따라서 몇 주가 필요),³²⁴⁾³²⁵⁾ 소타롤,³²⁴⁾ 플레카이니드³²⁶⁾ 및 프로파페논³²⁷⁾은 향후 시행하는 전기적 심장율동 전환 치료 효과를 높일 수 있지만, 베타 차단제, 베라파밀, 딜티아젠프³²⁸⁻³³⁰⁾ 및 디곡신³³¹⁾³³²⁾은 동성맥으로 회복시키거나, 전기적 심율동 전환 효율을 증대시키는 효과는 없는 것으로 알려져 있다. 최근에는 전기적 심장율동 전환 이후에 동성맥을 효과적으로 유지하기 위해서는 전기적 심율동 전환 1-3 일 전에 (아미오다론은 몇 주 전) 항부정맥제를 전후에 투여하여 약물의 농도가 유지된 상태에서 전기적 심율동 전환을 시행하면 동성맥 유지 효과를 지속적으로 유지시킬 수 있다.³⁰²⁾³²²⁾³²⁶⁾ 전기적 심장율동 전환 이후에 재발의 위험요소는 고령, 여성, 심장율동 전환 과거력, 만성 폐쇄성 폐질환, 신장 기능 장애, 구조적 심장질환, 심부전, 확장된 좌심방이다.³³³⁾ 항부정맥제를 사용하면 사용하지 않았을 때보다 정상 동율동이 유지될 확률이 약 2 배 정도 높으나,³³⁴⁾ 사망률이나 심혈관계 합병증을 발생에는 영향이 없고, 항부정맥제의 부작용으로 인해 입원을 경미하게 증가시킬 수 있다.²⁷⁰⁾³³⁵⁻³³⁸⁾ 그러므로, 항부정맥제의 부작용을 줄이기 위해 항부정맥제의 사용 기간을 단축시키는 것이 바람직하다. 예를 들어, 전기적 심율동 전환술 후에 플레카이니드를 이용한 4 주간의 단기간 치료는 장기간 치료와 비교할 때 부작용이 적고 대부분의 심방세동 재발을 예방하였다.³²⁶⁾ 단기간의 항부정맥제 사용은 심방세동의 카테터 절제술 이후 조기 재발을 예방하기 위해서도 사용된다.³³⁹⁾ 항부정맥제의 단기간 사용은 부작용의 위험성이 높은 환자나 심방세동이 재발할 가능성이 낮은 환자에게도 합리적으로 사용될 수 있으며, 항부정맥제와 카테터 절제술 외에 체중 감량, 혈압 조절, 심부전 치료 등 동반된 심장 질환의 치료가 정상 동율동을 유지하기 위해 도움이 된다.

10.2.2.2.3 약물에 의한 심율동 전환(Pill in the pocket 치료 포함)

발작성 심방세동으로 인해 간헐적으로 발작적인 증상을 경험하는 일부 환자들에 있어서는, 병원 안에서 경구용으로 일회 사용 용량인 플레카이니드 200-300 mg 혹은 프로파페논은 450-600 mg 이 안전하게 사용되었음을 확인하였다면, 병원 밖에서 경구용 플레카이니드 200-300 mg 혹은 프로파페논은 450-600 mg를 간헐적으로 발생하는 발작적인 증상 발생시에 자가로 투여함으로써, 동성맥으로 회복시킬 수 있는 치료로 사용될 수 있다.³⁴⁰⁾ 이런 치료법은 병원 안에서 시행되는 심율동 전환보다 효과적이지는 못하지만,³⁴¹⁾ 일부 환자들에게는 실질적인 도움을 줄 수도 있다.

동율동 전환술 권고안

권고안	권고등급	근거수준
최근 발병한 심방세동의 약물적 심율동 전환 (심방세동을 정상 심장 율동으로 되돌리는 치료)을 위해서는 i.v. 베르나칼란트 (최근 급성 관상동맥 증후군 또는 심장 부전증 환자 제외) 또는 플레카이니드 또는 프로파페논 (심장 구조에 심각한 문제가 있는 환자 제외)를 권장한다.	I	A
구조적 심질환이 있는 경우 아미오 다론 정맥 주사가 추천된다.	I	A
심방세동의 심율동 전환 (전기적 또는 약물적 방법 모두)은 증상을 갖는 지속적인 심방세동 환자에게 권장되며, 이것은 율동 조절 치료의 일환으로 고려되어야 한다.	I	B
혈전색전증 위험을 고려한 뒤, 혈액학적으로 안정화된 심방세동에서만 약물적 심율동 전환을 추천한다.	I	B
성공적인 전기적 심율동 전환을 위해서 아미오다론, 플레카나이드, 프로파레논을 예방적으로 투여한다.	IIa	B
간헐적으로 혹은 최근에 발생한 심방세동에서 구조적 심질환이 없으면 효능 및 안전성이 평가된 이후에 플레카나이드 혹은 프로파레논을 자가로 경구투여할 수 있다.	IIa	B
동기능 부전 증후군, 방실 결절 전도 장애 및 QT 연장을 가지고 있는 심방세동에서는 약물적 심율동 전환 전에 부정맥 및 서맥 발생 위험을 고려해야 한다.	III	C

10.2.2.3 심방세동 카테터 절제술

심방세동 카테터 절제술은 심방세동 재발을 방지할 수 있는 잘 정립된 치료법이다.³⁴²⁾ 숙련된 시술자가 시행할 경우, 심방세동 카테터 절제술은 안전하고 동율동 유지 및 증상 개선 측면에서 항부정맥제보다 우월하다.³⁴³⁻³⁵⁷⁾ 만약 장기적 치료로 율동 조절을 선택하였다면 심방세동 카테터 절제술과 항부정맥제의 효과와 부작용에 대해 환자와 논의할 것을 추천한다.

10.2.2.3.1 적응증

심방세동 카테터 절제술 후 심방세동 재발의 위험요소로 알려진 것들에는 좌심방 크기, 심방세동 지속기간, 연령, 신기능 저하, 그리고 MRI로 관찰 가능한 기질 (substrate) 등이 있다.³⁵⁸⁻³⁶² 최근의 체계적 고찰에 따르면 카테터 절제술 후 심방세동 재발 예측모델들은 잠재적인 효과가 있는 것으로 보고되었으나 좀더 철저한 평가가 필요한 상태이다.³⁶³⁾³⁶⁴ 카테터 절제술 전 모델 변수들을 측정함으로써 심방세동 재발 가능성을 시술 전에 예측하고자 하는 것이지만, 현재까지 어떠한 점수체계도 다른 것들과 비교하여 우수하다고 입증되지 않았다.³⁶⁵⁻³⁷⁰ 따라서 현재로서는 재발 위험이 있는 지속성 심방세동 환자에서 카테터 절제술의 적합한 적응증은 심방세동 지속기간과 같은 잘 평가된 위험 인자들을 고려하고, 각 환자의 선호도 등 개별 상황을 고려해서 결정되어야 한다. 특히, 심방세동 재발의 위험을 줄이기 위해 조절할 수 있는 위험 인자들에 대해 환자들에게 명확하게 설명해 주어야 한다.³⁶⁰⁾³⁷¹⁻³⁸⁰

심방세동 카테터 절제술의 적응증은 그림 11에 정리되어 있다. 심방세동 카테터 절제술은 발작성 및 지속성 심방세동 환자에서 동율동을 유지하는데 효과적이다.³⁴³⁻³⁴⁸⁾³⁵¹⁻³⁵⁶⁾³⁸¹⁾³⁸² 심방세동 카테터 절제술의 가장 중요한 임상적 효과는 부정맥과 관련된 증상을 감소시키는 것이다.³⁴⁹⁾³⁵⁰⁾³⁵⁷⁾³⁸³⁾³⁸⁴ 이러한 점은 최근 무작위 대조시험에서 입증되었는데 약물 치료 그룹과 비교하여 카테터 절제술 그룹에서 삶의 질이 유의하게 높았고 이는 심방세동 부담 (burden) 감소로 인한 것이다.³⁴⁹ 증상 개선 효과는 최근에 발표된 대규모 CABANA (Catheter Ablation vs. ANtiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) 무작위 대조 시험에서도 확인되었는데,³⁵⁰ 이 연구에서 심방세동 카테터 절제술 전략은 사망, 중증 뇌졸중, 심각한 출혈, 또는 심정지 발생으로 이루어진 일차 목표를 약물 치료와 비교하여 유의하게 감소시키지 못하였다.³⁵⁷ 반면, EAST-AFNET 4 (Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial) 무작위 연구에 따르면 진단받은 지 1년 이내의 초기 심방세동 환자들을 대상으로 적극적으로 율동 조절을 할 경우 일반적 치료와 비교하여 일차 목표인 심혈관계 사망, 뇌졸중, 또는 심부전 악화 또는 급성 관동맥 증후군에 의한 입원이 유의하게 감소되었다.³¹⁴ 이 연구에서 조기 율동 조절 그룹은 항부정맥제 투여 또는 카테터 절제술을 통해 율동 조절을 하였고, 절제술은 연구 2년 시점에 19.4%에서 시행되었다. 아직까지 일반적인 심방세동 환자군에서 카테터 절제술이 총사망률, 뇌졸중, 또는 주요 출혈을 유의하게 감소시킨다는 무작위 대조시험은 없는 상태이므로 카테터 절제술의 적응증은 증상 조절 이상으로 확대되기 어렵고, 무증상 환자에서는 일반적으로 추천되지 않는다. 다만, 진단 받은 지 1년 이내의 초기 심방세동의 경우 무증상이더라도 좀더 적극적으로 카테터 절제술을 포함하여 율동 조절을 고려해 볼 수 있겠다.³¹⁵⁾³⁸⁵

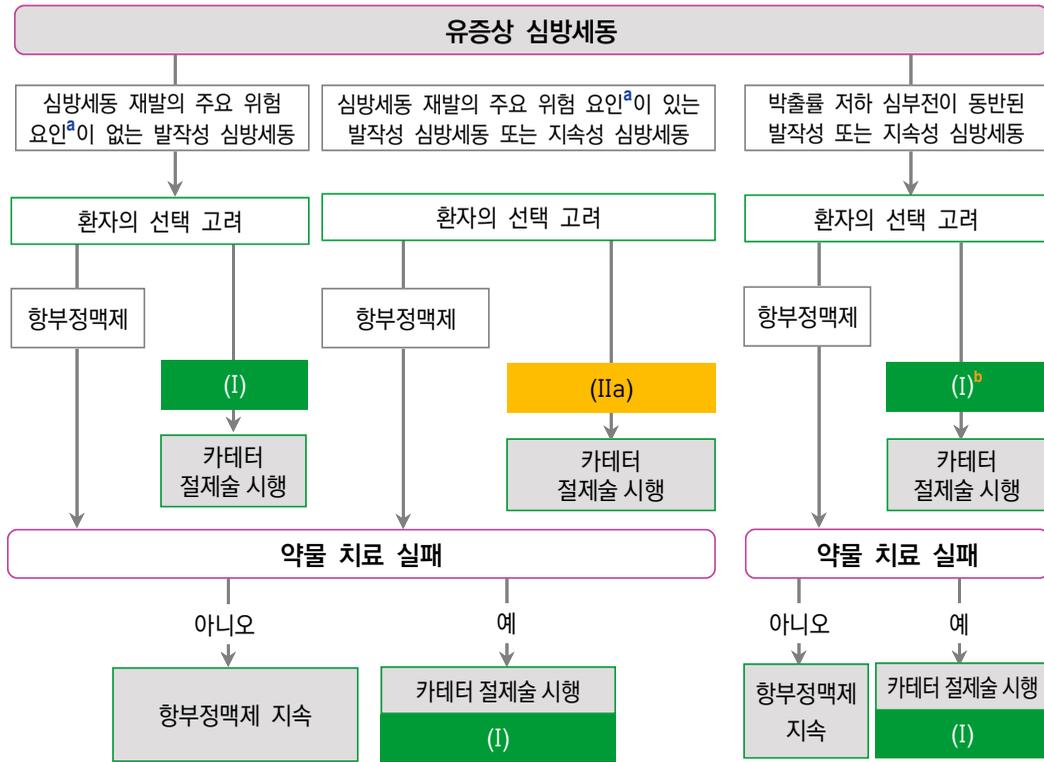


그림 11. 증상이 있는 심방세동에서 카테터 절제술의 적응증

^a 유의하게 확장된 좌심방, 고령, 긴 심방세동 지속기간, 심부전 및 기타 심혈관계 위험인자

^b 빈맥심근병증이 강하게 의심될 경우 좌심실 기능장애를 역전시키기 위해 추천되며 박출률저하심부전이 동반된 심방세동 환자의 일부에서는 증상과 삶의 질을 개선하고 심실 기능의 회복과 심혈관계 결과 호전을 위해 추천된다.

박출률 저하 심부전 환자군을 대상으로 시행된 두 개의 무작위 대조시험에서 심방세동 카테터 절제술은 총 사망 및 입원을 감소시켰다.³⁵³⁾³⁸⁶⁾ 다만, 이 두 연구 중 CASTLE-AF (Catheter Ablation vs. Standard conventional Treatment in patients with LEft ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation) 연구에서만 사망률 및 심부전 입원을 연구의 일차 종점으로 설정하였다.³⁸⁶⁾ 이 연구 결과를 일반화 가능한지에 대해 최근 대규모 심부전 환자군을 대상으로 평가가 진행되었는데, CASTLE-AF 연구 선정 기준을 만족한 환자는 소수에 불과하였지만 (<10%) 이전 연구와 비슷한 절제술의 효과가 관찰되었다.³⁸⁷⁾ 더 진행된 박출률 저하 심부전 환자를 대상으로 소규모로 진행된 AMICA (Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation) 무작위 대조시험에서는 1년 시점에서 심방세동 카테터 절제술의 효과를 보여주지 못하였으나, CABANA 하위그룹 분석 결과에서는 박출률 저하 심부전 환자에서 심방세동 카테터 절제술을 시행할 경우 연구

의 일차 종점인 사망, 뇌졸중, 출혈 및 심정지 발생을 줄이고 사망률 또한 감소시킴을 보여주었다.³⁸⁸⁾³⁸⁹⁾ 최근에 결과가 발표된 RAFT-AF (Randomized Ablation-based atrial Fibrillation rhythm control versus rate control Trial in patients with heart failure and high burden Atrial Fibrillation) 무작위 대조시험에서는 좌심실 박출률이 저하되거나 보존된 심부전 환자 모두를 대상으로 심방세동 카테터 절제술의 효과를 평가하고자 하였다.³⁹⁰⁾ 그 결과 심방세동 카테터 절제술 그룹은 심박수 조절 그룹과 비교할 때 일차 종점인 총사망 및 심부전 사건 발생을 유의하게 감소시키지는 못하였다. 다만, 절제술 그룹에서 일차 종점 발생이 수치적으로 더 적었고 (특히 박출률 $\leq 45\%$ 경우), 좌심실 기능이 개선되었으며, 삶의 질도 개선되었다. 전반적으로 박출률 저하 심부전 환자에서 심방세동 카테터 절제술은 심박수 조절과 비교하여 동율동 유지율이 높고, 좌심실 박출률, 운동능력, 그리고 삶의 질을 더욱 향상시킨다.³⁹¹⁾ 가장 최근에 발표된 CASTLE-HTx (Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation) 무작위 대조시험에서는 심장 이식을 위해 의뢰된 말기 박출률 저하 심부전 환자를 대상으로 약물 치료와 비교 시 카테터 절제술은 일차 종료점인 사망, 좌심실보조장치 삽입, 및 긴급한 심장이식 사건 발생을 유의하게 감소시켰고 개별적으로도 사망률을 유의하게 감소시켰다.³⁹²⁾ 따라서 박출률 저하 심부전 환자에서 삶의 질 및 좌심실 기능을 개선시키고, 사망률과 심부전 입원을 감소시키기 위해 절제술을 권고한다.³⁹³⁾ 심방세동 관련 빈맥 유발 심근병증이 강하게 의심될 경우에도 (빠르고 비동기적이며 불규칙적인 심근 수축에 의한 심실 기능장애) 좌심실 기능 회복을 위해 심방세동 카테터 절제술을 권고한다.³⁹⁴⁻³⁹⁷⁾

일반적으로 심방세동 카테터 절제술은 class I 또는 III 항부정맥제 치료에 실패하거나 불내성을 보일 때 이차 치료로 추천된다. 이러한 지침은 약물 치료 실패 후 심방세동 카테터 절제술을 항부정맥제와 비교할 때 부정맥 재발 또는 증상, 운동 능력 및 삶의 질 개선 측면에서 우월함을 입증한 여러 무작위 대조시험 결과에 바탕을 두고 있다.³⁴⁴⁻³⁴⁶⁾³⁴⁹⁻³⁵¹⁾³⁵³⁾³⁵⁵⁻³⁵⁷⁾³⁸¹⁾³⁹⁸⁾³⁹⁹⁾

항부정맥제 사용 전 심방세동 카테터 절제술을 고려하는 임상 시험 결과를 보면 동율동 유지에 있어 더 효과적이고, 경험 많은 센터에서 시행될 경우 합병증 발생도 수용할 수 있는 수준으로 보인다.³⁴⁷⁾³⁴⁸⁾³⁵⁶⁾⁴⁰⁰⁾ MANTRA-PAF (Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation) 연구의 5년 추적 결과에서 절제술 군에서 항부정맥제 사용군과 비교하여 심방세동 부담은 유의하게 줄었으나 삶의 질 향상으로 이어지지는 않았다.³⁵⁵⁾ CAPTAF (Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation) 연구에서는 class I 및 III 항부정맥제를 사용한 적 없던 심방세동 환자를 대상으로 절제술 군은 항부정맥제 사용군과 비교하여 심방세동 부담이 감소하였고 이는 삶의 질 향상으로 이어졌다.³⁴⁹⁾ 최근 STOP AF First (Cryoballoon Catheter Ablation in Antiarrhythmic Drug Naive Paroxysmal Atrial Fibrillation)와

EARLY AF (Early Aggressive Invasive Intervention for Atrial fibrillation) 무작위 대조시험에서는 약물을 사용한 적이 없는 환자들에서 냉각풍선 카테터 절제술시 약제만 사용한 경우보다 크게 낮은 심방세동 재발 위험을 보여준 바가 있다.⁴⁰¹⁾⁴⁰²⁾ 특히 EARLY-AF 연구의 3년 추적 결과에서 발작성 심방세동 환자에서 약물치료 대비 1차 치료로서 카테터 절제술 시행 후 심방세동 재발률을 대략 50% 가량 낮출 수 있었으며, 지속성 심방세동으로의 질병 진행을 대략 75% 가량 낮출 수 있었다.⁴⁰³⁾ 다만, 상기 연구 결과는 냉각풍선 절제술을 이용한 연구 결과로, 심방세동 절제술시 에너지 선택 시에는 주의할 필요성이 있겠다. 이러한 연구 결과들 및 환자의 선호도를 바탕으로 유증상의 발작성 심방세동 환자들에서 주요 재발의 위험 요인이 없는 경우 항부정맥제를 사용하기 전 1차 치료로서 심방세동 카테터 절제술을 권고한다. 국내 보험기준과 상충하는 되는 부분이 있어 주의가 필요하다. 또한 이외의 발작성 심방세동 및 지속성 심방세동 환자들에서도 증상 개선을 위한 1차 치료로 고려해야 한다.

10.2.2.3.2 절제술 기법 및 기술

심방세동 카테터 절제술의 기본은 고주파 절제 카테터나 냉각풍선 등의 시술 기구를 사용하여 폐정맥을 전기적으로 완전히 고립시키는 것이다.³⁴⁴⁾³⁴⁶⁾³⁵¹⁾³⁵⁴⁾³⁸¹⁾³⁸²⁾³⁸⁴⁾³⁹⁹⁾⁴⁰⁴⁻⁴¹³⁾ 불행히도 영구적인 폐정맥의 전기적 고립은 달성하기 쉽지 않다. 폐정맥 재연결이 70% 이상에서 발생한다고 알려졌는데,⁴¹¹⁾⁴¹⁴⁻⁴²³⁾ 새로운 세대의 카테터 사용으로 재연결율은 상당히 낮아질 것으로 예상된다.⁴²⁴⁻⁴²⁶⁾

특히, 지속성 또는 장기간 지속성 심방세동에서는 광범위한 절제술이 필요하다. 여기에는 심방의 선형 절제술, 좌심방이 또는 상대정맥 고립, 복잡 분할 전기도 (complex fractionated electrogram), 로터 (rotors), 폐정맥 외 유발병소, 신경절의 절제술, MRI 또는 전압 지도를 통한 섬유화 부위 절제술, 그리고 지배적 주파수 지점 (high dominant frequency sites) 절제술이 포함된다.⁴²⁶⁻⁴³⁵⁾ 그러나 첫 시술에서 폐정맥 고립술 외 추가적인 절제술이 유익할 것인지에 대해서는 아직 정립되지 않았다.¹⁵⁴⁾⁴⁰⁴⁾⁴⁰⁵⁾⁴⁰⁸⁾⁴³⁶⁻⁴⁵³⁾ 무작위 대조시험 결과에 근거하면 폐정맥 외 유발병소 (특히 좌심방이)를 목표로 하거나 폐정맥 고립선 주변의 저전압 부위를 선택적으로 절제하는 것은 효과적일 것으로 추정된다.⁴³³⁾⁴⁴⁸⁾ 하대정맥-삼첨관 협부 (cavotricuspid isthmus, CTI) 의존 심방조동이 확인된 환자에서 심방세동 절제술을 시행할 때 우측 협부 절제술을 고려할 수 있다.⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁶⁾ 비-CTI 의존 심방빈맥의 경우 절제술 기법은 기저 메커니즘과 빈맥 유발병소 또는 회로에 따른다.

몇몇 무작위 대조시험 및 관찰 연구에서는 발작성 심방세동의 초기 시술로 고주파 카테터 절제술과 냉각풍선 카테터 절제술을 비교하였다.³⁵⁴⁾⁴⁰⁹⁾⁴⁵⁷⁻⁴⁷¹⁾ 그 결과 두 기법 모두

전반적으로 부정맥-무발생 생존 및 합병증 발생 측면에서 비슷한 결과를 보였는데, 냉각 풍선 절제술의 경우 시술 시간이 좀 더 짧고 조영 시간은 좀 더 긴 것으로 보고하였다. 반면, 일부 연구에서는 냉각 풍선 절제술의 경우 입원 기간이 줄어들고 합병증 발생률은 더 낮다고 보고하였다.⁴⁶⁵⁾⁴⁷²⁾ 어떠한 에너지를 사용할 것인지는 기관의 가용성, 시술자 선호 및 경험, 그리고 환자 선호도에 따르게 될 것이다. 절제술 과정을 단순화하고 결과를 개선시키기 위해 카테터 디자인 및 에너지를 바꾸는 시도가 이루어지고 있는데 현재의 지침을 바꾸기 위해서는 추가적인 증거가 필요한 상황이다.

10.2.2.3.3 합병증

전향적 등록 연구 결과를 보면 심방세동 카테터 절제술을 받은 환자의 대략 4-14% 가량에서 합병증을 경험하고, 2-3%는 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 것들이다.⁴⁷³⁾⁴⁷⁴⁾ 최근 발표된 CABANA 연구는 대부분 경험 많고 시술 건수가 많은 기관을 중심으로 참여하였는데, 합병증 발생률은 상기 범위의 하한 정도였다.³⁵⁷⁾ 합병증은 주로 시술 24 시간 이내에 발생하는데, 일부는 1-2 달 지나서 발생하기도 한다.⁴⁷³⁾ (표 14) 시술 중 사망은 매우 드물고 (<0.2%) 보통 심장 압전과 관련된다.⁴⁷³⁾⁴⁷⁵⁾⁴⁷⁶⁾

표 14. 심방세동 카테터 절제술 및 흉강경 절제술의 시술 관련 합병증

합병증 중증도	합병증 종류	합병증 발생률	
		카테터 절제술	흉강경 절제술
생명을 위협하는 합병증	시술중 사망	< 0.1%	< 0.1%
	식도 천공/루	< 0.5%	N/A
	시술중 혈전색전증	< 1.0%	< 1.5%
	심낭 압전	∞1.0%	< 1.0%
심각한 합병증	폐정맥 협착	< 1.0%	N/A
	지속적 횡경막 신경 마비	< 1.0%	N/A
	혈관 합병증	2-4%	N/A
	개흉술 전환	N/A	< 1.7%
	기흉	N/A	< 6.5%
중등도 또는 사소한 합병증	다양한 합병증	1-2%	1-3%
중요성을 알 수 없는 합병증	무증상 대뇌 색전증	5-15%	N/A

10.2.2.3.4 심방세동 카테터 절제술 결과 및 개선 가능한 위험인자의 영향

다수의 무작위 대조시험에서 항부정맥제와 다양한 기술 및 에너지원을 사용한 심방세동 카테터 절제술을 비교하였는데 1차 치료로서 또는 항부정맥제 실패 후 모두 카테터 절제술이 부정맥-무발생 생존 측면에서 우월하였다.³⁴³⁻³⁴⁶⁾³⁴⁸⁾³⁵¹⁾³⁵²⁾³⁵⁴⁻³⁵⁶⁾³⁸¹⁾³⁸²⁾³⁹⁸⁻⁴⁰⁰⁾⁴³³⁾ 그러나, 많은 환자들에서 여러 차례 시술을 받아야 했고 뒤늦게 재발한 경우가 드물지 않았다.³⁸³⁾⁴⁷⁷⁻⁴⁷⁹⁾

핵심 목표에는 삶의 질, 심부전, 뇌졸중, 그리고 사망률이 있다. 몇몇 무작위대조시험 및 메타분석에서 심방세동 카테터 절제술은 항부정맥제와 비교할 때 유의하게 삶의 질 점수를 지속적으로 향상시켰다.¹⁷⁴⁾³⁰⁶⁾³⁴⁴⁾³⁴⁷⁻³⁵⁰⁾³⁸¹⁾³⁸⁶⁾⁴⁸⁰⁾ 아직까지는 카테터 절제술을 통해 뇌졸중 발생 감소를 확실하게 입증한 대규모 무작위 대조시험 결과는 없는 상태이다. 심방세동 종류 및 지속기간,³⁸⁴⁾³⁹⁹⁾⁴¹⁰⁾ 그리고 고혈압,³⁶⁰⁾³⁷⁴⁾³⁸³⁾ 과체중,³⁷³⁾³⁷⁵⁾³⁷⁸⁾³⁸³⁾⁴⁸¹⁻⁴⁸³⁾ 대사증후군,⁴⁸⁴⁾⁴⁸⁵⁾ 및 수면 무호흡증³⁷⁵⁻³⁷⁷⁾³⁷⁹⁾³⁸⁰⁾과 같은 동반 질환이 카테터 절제술의 결과에 영향을 줄 수 있다. (그림 12)³⁴⁴⁻³⁴⁶⁾³⁵¹⁾³⁵⁴⁾ 전향적 코호트 연구에 따르면 개선 가능한 위험 인자들을 철저히 조절할 경우 카테터 절제술 후 부정맥-무발생 생존을 향상시킬 수 있음을 제시하였다.³⁷¹⁾

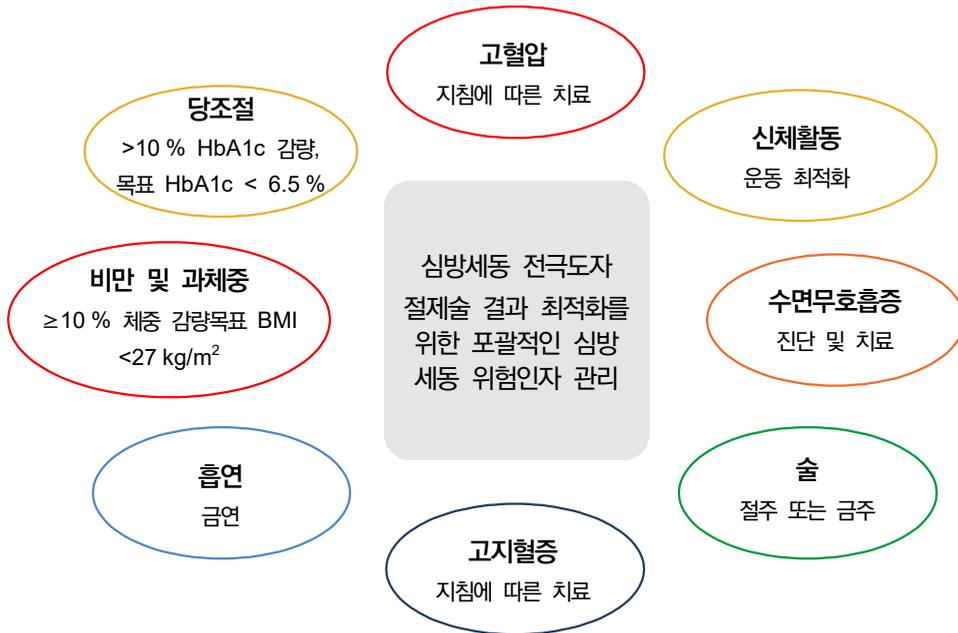


그림 12. 비정상적 기질 (substrate) 생성에 기여하여 울동 조절 전략에 악영향을 미치는 심방세동 위험 요소

10.2.2.3.5 심방세동 절제술 후 추적관찰

심방세동 카테터 절제술은 복잡한 시술로서 다양한 종류의 합병증이 발생할 수 있다.⁴⁷³⁾⁴⁸⁶⁾ 매우 드물지만 치명적인 합병증이 처음에는 비특이적인 증상 및 징후로 발현할 수도 있으므로 주치의는 주의를 기울여야 한다. 추적 관찰 시 핵심 사항은 표 15에 정리되어 있다.

표 15. 심방세동 카테터 절제술 후 추적 관찰 시 핵심사항

핵심사항
<p>합병증의 인지 및 관리</p> <ul style="list-style-type: none"> 환자에게 퇴원 후 발생할 수 있는 드물지만 치명적인 절제술 관련 합병증의 임상 징후 및 증상에 대해 충분히 설명해야 한다. (예: 심방-식도루, 폐정맥 협착)
<p>추적관찰 모니터링</p> <ul style="list-style-type: none"> 시술 성공 여부 및 울동과 증상과의 관련성 평가에 유용하다. 절제술 후 첫 달 이후의 재발은 일반적으로 후기 재발을 예측하지만, 증상 재발은 이소성 박동 또는 기타 비지속성 부정맥 때문일 수 있다. 반대로 절제술 후 무증상 심방세동도 잘 알려져 있다. 모니터링은 간헐적 심전도, 홀터, 패치형 기록계, 외부 또는 삽입형 루프 기록계, 또는 스마트폰 모니터 (아직 검증되지 않음)를 통해 이루어질 수 있다. 최소 3개월 후에 환자를 평가하고 이후로는 매년 평가해야 한다.
<p>항부정맥제 요법 및 심방세동 재발 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> 항부정맥제를 6 주에서 3 개월 유지함으로써 이 기간 동안 심방세동 조기 재발, 재입원, 그리고 심율동 전환을 줄일 수 있다. 이후 항부정맥제는 울동 상태에 따라 줄이거나 중단하거나 또는 유지할 수 있다. 최근 보고에 따르면 블랭킹 기간 (blanking period)이 끝날 때 동율동을 유지하는 항부정맥제 투여 환자에서, 블랭킹 기간 이후 항부정맥제를 유지할 경우 부정맥 재발이 감소한다.
<p>항응고 치료 요법</p> <ul style="list-style-type: none"> 일반적으로 경구 항응고제는 모든 환자에서 절제술 후 2 개월 동안 유지되어야 한다. 이 기간 이후 경구 항응고제 유지 여부는 울동 상태보다는 CHA₂DS₂-VASc 뇌졸중 위험 인자에 의해 결정한다.

10.2.2.3.6 카테터 절제술 후 심방세동 재발 위험 평가

카테터 절제술 후 심방세동 재발은 다양한 요소들의 복잡한 상호작용으로 발생한다. 이러한 요인에는 긴 심방세동 지속기간, 고령, 그리고 좌심방 크기의 증가가 있고,³⁵⁸⁻³⁶¹⁾ 심장외막 지방 조직과 같은 구조적 요인도 있으며,⁴⁸⁷⁾⁴⁸⁸⁾ 전기적 또는 이미징 검사에서 심방 기질 (substrate)이 존재하는 경우도 들 수 있다.⁴⁸⁹⁾ 다양한 위험 예측 점수가 제시되었는데 이러한 점수 체계는 예측력이 중등도 정도에 그치고 있어 추가적인 개선이 필요할 것으로 보인다. 가장 강력한 예측 인자 중 하나는 카테터 절제술 후 조기에 재발한 심방세동으로 알려져 있다.³⁶⁶⁾

심방세동 카테터 절제술 관련 권고안

권고안	권고등급	근거수준
일반적 권고		
심방세동 카테터 절제술을 결정할 때 시술의 위험과 시술 후 심방세동 재발의 주요 위험 요인들을 고려하여 환자와 상의할 것을 권고한다.	I	B
첫번째 폐정맥 격리술 후 환자의 증상이 개선되었다면 심방세동이 재발한 환자에서 폐정맥 격리술을 재시행하는 것을 고려해야 한다.	IIa	B
폐정맥 격리술인 심방세동 카테터 절제술은 임상적 상황을 고려하여 심방세동 관련 서맥 또는 심방세동의 율동전환 후 유증상의 동정지가 있는 환자들에서 박동조율기 삽입을 피하기 위한 전략으로 고려해야 한다.	IIa	C
약물 치료 실패 후 심방세동 카테터 절제술		
아래의 환자에서 심방세동 재발에 의한 증상을 개선시키기 위해 Class I 또는 III 항부정맥제 치료에 실패하거나 불내성을 보일 경우 폐정맥 격리술인 심방세동 카테터 절제술을 권고한다.	I	
• 발작성 심방세동	I	A
• 심방세동 재발의 주요 위험 요인 ^a 이 없는 지속성 심방세동	I	A
• 심방세동 재발의 주요 위험 요인 ^a 이 있는 지속성 심방세동	I	B
발작성 및 지속성 심방세동 환자에서 심방세동 재발에 의한 증상을 개선시키기 위해 베타-차단제 치료에 실패하거나 불내성을 보일 경우 율동 조절을 위해 폐정맥 격리술인 심방세동 카테터 절제술이 고려되어야 한다.	IIa	B
일차 치료로서 심방세동 카테터 절제술		
아래의 증상을 가진 환자 일부에서 증상 개선을 위해 율동 조절 일차 치료로 Class I 또는 III 항부정맥제 투여 대신 환자의 선택, 이익, 그리고 위험을 고려하여 폐정맥 격리술인 심방세동 카테터 절제술을 권고한다 (또는 고려해야 한다).		
• 주요 재발의 위험 요인 ^a 이 없는 발작성 심방세동 (증상 개선과 지속성 심방세동으로의 진행을 늦추기 위해)	I	A
• 이외의 발작성 심방세동 및 지속성 심방세동	IIa	B
심부전이 동반된 심방세동 환자에서의 카테터 절제술		
증상 유무와 관계없이 빈맥유발심근병증 가능성이 높을 경우 심방세동 환자의 좌심실 기능부전을 역전시키기 위해 카테터 절제술을 권고한다.	I	B
좌심실 박출률이 저하된 심부전이 동반된 심방세동 환자의 일부에서 증상과 삶의 질을 개선하고 심실 기능의 회복과 심혈관계 결과 호전을 (생존율 향상 및 심부전 입원 감소) 위해 카테터 절제술을 권고한다.	I	A
심방세동 카테터 절제술의 기법 및 기술		
폐정맥의 완전한 전기적 고립술을 모든 심방세동 카테터 절제술에서 권고한다.	I	A
만약 환자에게 하대정맥 삼첨판 협부-의존 심방조동이 발생한 바 있거나 전형적인 심방조동이 심방세동 카테터 절제술 중 유도된다면 하대정맥 삼첨판 협부를 절제하는 것을 고려해야 한다.	IIa	B
폐정맥 고립술 외 추가적인 병변 형성(저전압 부위, 선형 병변, 분할 전기도, 이소성 병변, 로터 등)은 고려될 수 있으나 잘 정립되어 있지는 않다.	IIb	B
절제술 결과 개선을 위한 생활양식개선 및 기타 전략		
체중 감량은 비만한 심방세동 환자, 특히 심방세동 절제술이 예정일 경우 권고된다.	I	B
위험 요인을 엄격히 조절하고 유발 요인을 피하는 것은 율동 조절 전략의 일부로서 권고된다.	I	B

^a유의미하게 확장된 좌심방 용적, 고령, 긴 심방세동 유병기간, 신기능 저하, 그리고 다른 심혈관계 위험 인자를 포함.

10.2.2.4 심방세동의 수술적 치료

Maze 수술은 심방세동의 수술적 치료 방법이다. 초기에 좌심방을 자르고 다시 꿰맸던 maze 수술 방법은 여러 기기를 사용한 수술적 절제술로 발전되어 왔다.⁴⁹⁰⁻⁴⁹²⁾ 현재까지 200 편 이상의 새로운 수술적 절제술 기법 발전에 관한 연구가 보고된 바 있다.⁴⁹³⁾ 그 중 대부분은 후향적 연구이거나 관찰 연구지만, 일부 무작위대조시험 및 메타분석 연구도 함께 발표되었다.⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁷⁾ 위 연구들에서 수술적 절제술 치료의 울동 조절 효과에 대해서는 뚜렷하게 관찰되었으나, 삶의 질 향상, 뇌졸중, 사망률에 관한 긍정적 효과는 뚜렷이 관찰되지 않았다.⁴⁹⁶⁾⁴⁹⁸⁾⁴⁹⁹⁾ 단 1개의 무작위대조시험에서 심방세동 수술 후 5년간 추적 관찰한 결과 뇌졸중의 위험을 낮추고 동율동이 잘 유지되는 것을 확인하였지만, 뇌졸중 발생에 관해 충분한 검증력을 갖춘 연구는 아니었다.⁴⁹⁷⁾ 대규모 레지스트리 연구에서 승모판 수술이나, 관상동맥 우회술을 할 당시에 절제술을 함께 진행했을 때 좀 더 좋은 생존율이 관찰되었다.⁵⁰⁰⁾ 환자의 치료 방향을 결정할 때는 심장 전문 흉부외과 의사와 부정맥 전문 내과 의사가 서로 협업하여 결정하는 것이 가장 이상적인 방법이다.

10.2.2.4.1 다른 심장 수술시에 함께 진행하는 심방세동 수술적 치료: 적응증, 결과, 합병증

대부분의 관련 연구들은 승모판막 수술을 받는 환자들을 대상으로 연구가 진행되었다. 수술적인 폐정맥의 전기적 차단술은 동율동을 유지하는데 효과적이지만,⁵⁰¹⁾ 가장 효과적인 치료방법은 폐정맥과 좌심방 후벽을 함께 차단시키는 방법이다. 이를 위해 선형 절제술(linear ablation)이 필요하지만, 그로 인해 심장의 중요한 구조로의 전기 신호 전달이 방해받을 수 있다. 많은 연구 결과들이 Maze 수술에서 양극 고주파 클램프나 냉각절제를 권고하고 있다.⁵⁰²⁾ 발작성 심방세동이 아닌 환자들에서는 양쪽 심방을 치료하는 것이 좌심방만 치료하는 것보다 동율동 유지에 좀 더 효과적으로 보인다.⁴⁹⁵⁾

수술 후 심방세동의 재발과 관련된 수술 전 위험 요인은 일반적으로 카테터 절제술의 경우와 크게 다르지 않다. 좌심방 크기, 환자 나이, 심방세동 유병기간, 심부전, 좌심실 수축기능, 신기능 저하 등이 이에 속한다.³⁷¹⁾⁵⁰¹⁾⁵⁰³⁻⁵⁰⁹⁾ 현재까지 여러 연구에서 수술적 치료의 울동 조절에 대한 긍정적 효과는 분명해 보이지만, 삶의 질, 뇌졸중 사망률에 대해 미치는 영향에 대해서는 아직 논란이 존재한다.⁴⁹⁷⁾⁴⁹⁹⁾⁵¹⁰⁻⁵¹⁴⁾

합병증으로는 다른 심장 수술 시에 수술적 절제술 치료를 함께 할 때 양측 심방을 모두 치료하면 서맥이 발생하여 심박동기를 삽입할 경우가 6.8~21.5%로 높아지지만,⁴⁹⁶⁾ 다른 합병증의 위험은 크게 높아지지 않는 것으로 보인다.⁴⁹⁶⁻⁴⁹⁹⁾⁵¹⁴⁾⁵¹⁵⁾

10.2.2.4.2 심방세동을 위한 단독 수술 치료: 적응증, 결과, 합병증

흉강경을 통한 고주파 절제술은 구조적 심질환이 없는 심방세동 환자에서 폐정맥과 좌심방 후벽의 절연, 그리고 좌심방이 폐색을 목적으로 한다. 여러 연구에서 수술 이후에 울동 조절의 효과는 잘 입증되어 있으며, 일부 연구들은 삶의 질 향상도 보고하고 있다.⁵¹²⁾⁵¹³⁾⁵¹⁶⁻⁵¹⁸⁾ 최근 3 가지 무작위 대조시험을 메타분석한 연구에서 수술적 치료는 발작성/지속성 심방세동 환자에서 카테터 절제술에 비해 좀 더 좋은 울동 조절 효과를 보이고, 재시술의 필요성도 낮은 것으로 보였다.⁵¹⁹⁾ 심방세동 카테터 절제술의 실패할 위험이 높은 환자들을 대상으로 진행한 FAST 연구에서는 평균 7년을 추적 관찰했을 때 고주파 카테터 절제술에 비해서 낮은 재발률을 보였다. (56 % vs 87 %)⁵¹⁷⁾ 하지만 일반적으로 수술적 치료는 입원 기간이 길고, 합병증의 발생률이 높다.⁴⁹⁴⁾ 흉강경 심방세동 시술의 안정성에 대해 메타분석을 한 연구에 따르면 30 일내 합병증의 빈도가 11.3 %로 보고되고 있고, 대부분 저절로 호전되었다. 한편 다기관 레지스트리 분석에서는 합병증 발생률이 3.6 %로 낮았다.²²⁷⁾ 무작위 대조시험에서는 흉강경을 이용한 심방세동 시술이 카테터 절제술에 비해 좀 더 좋은 울동 조절 효과를 보였지만, 흉강경 시술은 좀 더 침습적이고, 합병증 발생의 위험이 높고, 입원기간이 길다.²³²⁾⁵²⁰⁾ 카테터 절제술과 위험과 이득을 비교하면 흉강경 시술은 카테터 절제술이 실패한 경우나 실패할 확률이 높은 환자들에게 우선적으로 권유하는 것이 합리적이다. 수술적 치료를 할 때 좌심방이를 함께 제거하거나, 폐색시키는 것이 뇌졸중의 위험을 낮추는 낮추는지에 대해서는 아직 뚜렷하지 않으며 그렇기 때문에 뇌졸중 위험에 따라 경구 항응고제 치료를 수술 이후에도 유지해야 한다.

심방세동 수술적 치료의 권고안

권고안	권고등급	근거수준
다른 심장 수술을 진행할 때, 함께 심방세동 수술적 치료를 하는 것을 고려해야 한다. 다만 울동 조절의 이익과 심방 부정맥 재발의 위험성을 따져보아야 한다.	IIa	A
하이브리드 시술을 포함하여 흉강경을 이용한 심방세동 시술은 이전 경피적 심방세동 시술이 실패하였거나 혹은 실패할 확률이 높고, 항부정맥 약제에 불응하는 유증상 발작성, 지속성 심방세동 환자에게 장기간의 울동 조절을 목적으로 고려되어야 한다. 그리고 시술은 부정맥 전문의와 외과의사로 구성된 경험있는 협의체를 통해 결정되어야 한다.	IIa	B
하이브리드 시술을 포함하여 흉강경을 이용한 심방세동 수술적 치료는 항부정맥제 약물치료에 불응하는 재발의 위험성의 높은 유증상 지속성 심방세동 환자에서 울동 조절을 선호하는 경우 고려될 수 있다.	IIb	C

10.2.2.5 하이브리드 수술/카테터 절제술

하이브리드 심방세동 시술은 심폐우회를 하지 않은 상태에서 최소 침습적으로 흉골절개를 하지 않고 심장의 외막에서 절제하는 수술적 치료와 심장 내막 쪽에서 시행하는 카테터 절제술을 합친 방법이다. 수술적 치료 후 바로 이어서 카테터 절제술을 시행할 수도 있고, 수술 후 6개월 이내 시행할 수도 있다.⁵²¹⁾ 아직까지 두 가지 방법을 비교한 연구는 아직 없다.

오래된 지속성 심방세동 환자들을 대상으로 진행된 연구들을 체계적으로 고찰한 연구에서, 하이브리드 시술은 카테터 절제술에 비해서 좋은 율동 조절 효과를 보였다. 합병증 발생률은 두 그룹 모두 낮았지만, 하이브리드 시술이 좀 더 높았다. (13.8% vs 5.9%)⁵²²⁾ 좀 더 좋은 율동 조절 효과를 보이는 이유는 수술적 치료시 양극 고주파 클램핑 후에 폐정맥 전기적 차단이 더욱 공고히 유지되며, 좌심방이의 클리핑, 그리고 고주파 카테터 절제술로 심내막쪽에서 치료부위를 보강하기 때문일 것으로 여겨진다.⁵²³⁾⁵²⁴⁾

10.2.2.6 율동 조절 중재술을 받는 환자들의 시술 전후 뇌졸중 위험 조절

10.2.2.6.1 심율동 전환술을 받는 심방세동 환자에서 뇌졸중 위험 관리 및 항응고치료

심방세동에 대해 심율동 전환술을 받는 환자는 뇌졸중 및 혈전색전증 발생 위험이 증가하는데, 특히 경구항응고제를 복용하지 않고 있고, 심방세동이 12 시간 이상 지속된 상황일 경우 위험하다.⁵²⁵⁾ 심율동 전환술 전 심방세동이 지속된 기간을 정확히 확인하는 것은 어려울 수 있는데 많은 환자들에서 심방세동이 무증상으로 발현하고, 증상 또는 합병증이 발생했을 때에야 병원에 내원하기 때문이다. 만약 심방세동 시작 시점을 정확히 모르는 경우 심율동 전환술 전후 항응고치료는 12-24 시간 정도 지난 심방세동으로 간주하고 한다. 심율동 전환술 전후 혈전색전증이 발생하기 쉬운 기전으로는 기존에 혈전이 존재 (특히, 항응고치료를 하지 않았을 때), 동율동으로 전환된 후 심방의 기계적 기능의 변화, 심율동 전환술 후 심방 기절 상태, 그리고 일시적인 친혈전성 상태 등이 있다.⁵²⁶⁾

심방세동의 지속 시간이 48 시간 이내인 경우 심율동 전환술을 받는 환자에서 항응고치료를 하는 경우와 그렇지 않는 경우를 비교한 무작위대조시험은 없다. 관찰 연구에 따르면 심방세동 지속 시간이 12 시간 이내이고 뇌졸중 위험이 매우 낮을 경우 (남자 CHA₂DS₂-VASc 0, 여자 CHA₂DS₂-VASc 1) 심율동 전환술 후 4 주간의 항응고치료의 이점은 확인되지 않았기에 항응고제 치료는 개인의 특성에 따라 선택적으로 이루어질 수 있다.⁵²⁵⁾⁵²⁷⁾ (그림 13)

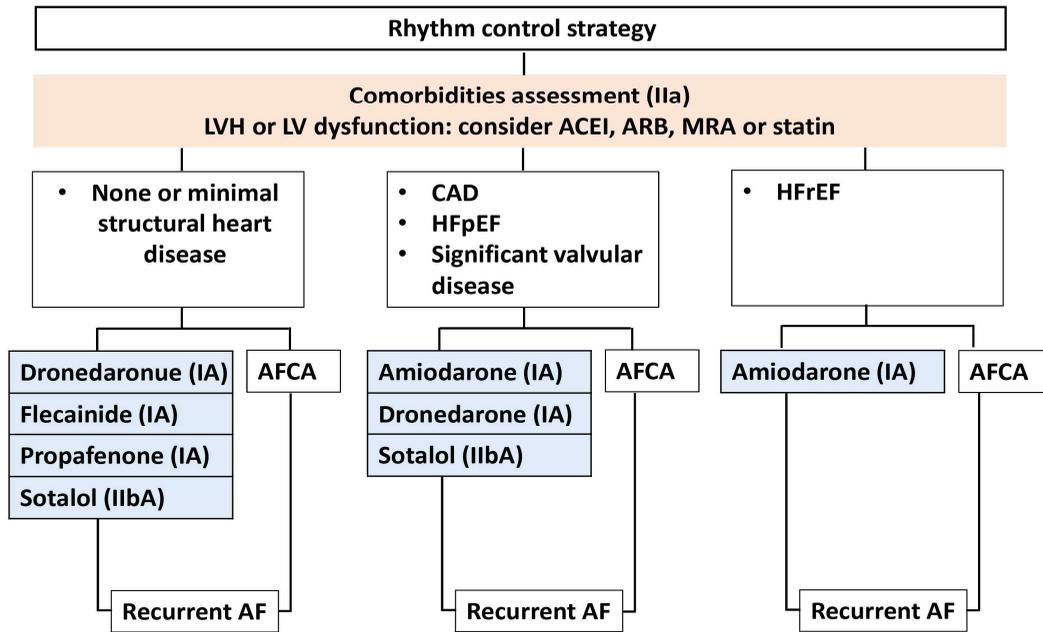


그림 13. 장기적 울동 조절 치료 방법

심율동 전환술 전후 비타민 K 길항제로 항응고치료를 하면 뇌졸중 및 혈전색전증을 유의하게 감소시킨다고 알려져 있으나,⁵²⁶⁾ 심율동 전환술 전 3주만에 치료적 항응고 용량 (INR 2.0-3.0)에 도달하는 것은 어렵다. 3주 기간은 임의적인데 기존에 심방세동에 의한 혈전이 존재한다면 내피화되거나 녹는데까지 걸리는 시간을 가정한 것이다. 이 시간을 줄이기 위해 경식도심초음파 유도 심율동 전환이 도입되었다. 만약 경식도심초음파에서 심방 혈전이 관찰되지 않을 경우 헤파린 주입 후 심율동 전환술이 이루어지고 심율동 전환술 후 경구항응고제를 투여한다.⁵²⁸⁾⁵²⁹⁾

NOAC은 빨리 작용하므로 NOAC 시작 3주 후 심율동 전환술 계획을 세울 수 있다.⁵³⁰⁻⁵³²⁾ 심율동 전환술을 받는 심방세동 환자에서 NOAC은 비타민 K 길항제와 비교하여 최소 동일한 효율성 및 안전성을 보인다.⁵³³⁾ 세 개의 대규모 전향적 연구를 분석한 결과 5,203 명의 환자에서 비타민 K 길항제와 비교하여 NOAC은 일차 목표 (뇌졸중, 전신색전증, 심근경색증, 또는 심혈관 사망)를 유의하게 감소시켰다.⁵³³⁾

심방율동전환 후 장기적인 경구항응고제 치료는 동율동으로 성공적으로 돌아왔는지와 상관없고, 뇌졸중 위험 (CHA₂DS₂-VASc 점수 이용) 및 출혈 위험 (예, HAS-BLED 점수)을 고려하여 이루어져야 한다.

경식도 심초음파에서 혈전이 관찰된 환자에서는 심율동 전환술을 위한 재평가 전 최소 3주간의 효과적인 항응고치료를 추천한다. 심율동 전환술 전 경식도 심초음파를 재시행

하여 혈전이 녹았는지 확인해야 한다.⁵³⁴⁾ 이러한 환자에서 항응고치료는 쉽지 않은데 이전 치료의 효과 여부에 따라 개별적으로 결정한다.

10.2.2.6.2 심방세동 카테터 절제술을 받는 심방세동 환자에서 뇌졸중 위험 관리 및 항응고치료

심방세동 절제술을 받는 환자에서 시술 전후 경구항응고제 관리에 있어 약간의 차이가 있겠으나, 최근 들어 시술자들은 INR수치가 치료 범위 내에 있다는 가정하에 비타민 K 길항제 또는 NOAC 치료를 중단하지 않고 시술을 하는 방식을 취하고 있다. 항응고치료를 하지 않았던 환자들의 경우 절제술 3-4 주 전부터 항응고치료를 시작하는 것을 고려할 수 있다.

12개의 연구 메타분석 결과 심방세동 카테터 절제술에서 무중단 NOAC과 비타민 K 길항제를 비교하였을 때 뇌졸중/일과성뇌허혈은 더 낮았고 (NOAC, 0.08 %; 비타민 K 길항제, 0.16 %), 무중상 대뇌 색전 사건 발생은 비슷했다. (8.0 % vs 9.6 %)⁵³⁵⁾ 반면, 주요 출혈은 비타민 K 길항제 군과 비교하여 (2 %), 무중단 NOAC군에서 (0.9 %) 유의하게 감소하였다.⁵³⁵⁾

시술 전후 NOAC과 비타민 K 길항제를 비교한 대규모 무작위대조시험 [RE-CIRCUIT trial (Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of different periprocedural anticoagulation strategies)] 결과, 절제술 8 주 이내 주요 출혈 발생률이 다비카트란 군에서 비타민 K 길항제 대비 유의하게 감소하였다. (1.6 % vs. 6.9 %)⁵⁷⁶⁾ 다른 무작위대조시험들에서도 (리바룩사반을 이용한 VENTURE-AF,⁵³⁶⁾ 아픽사반을 사용한 AXAFA-AFNET 5,⁵³⁷⁾ 그리고 에독사반을 이용한 ELIMINATE-AF⁵³⁸⁾ 무중단 NOAC과 비타민 K 길항제를 비교했을 때 비슷한 사건 발생률을 보였다. 전체적으로 심방세동 카테터 절제술을 받는 환자들에서 시술 전후 무중단 NOAC 사용은 뇌졸중/일과성뇌허혈 발생률은 낮았고, 무중단 비타민 K 길항제 사용과 비교하여 주요 출혈 발생도 유의하게 줄었다. 반면, 헤파린 브리징은 출혈 위험을 높이므로 피해야 하겠다.

흔히 임상 진료에서는 절제술 전 한 번 또는 두 번 정도의 NOAC 투여를 생략하는 경우도 ‘무중단’ 용어를 사용하지만, 무중단 NOAC과 비타민 K 길항제를 비교한 무작위 대조시험에서는 절제술 전 NOAC 투여가 전혀 중단되지 않는다.⁵³¹⁾⁵³⁹⁾ 따라서, 절제술 전 한 번 또는 두 번 정도의 NOAC 투여를 생략하는 것을 추천할 이유는 없다. 시술 후 당일 저녁 또는 다음날 아침에 (기존 항응고제의 다음 용량 투여 스케줄에 따라) NOAC 투여를 재개하는 것은 안전해 보인다.⁵³⁸⁻⁵⁴⁰⁾

심방세동 카테터 절제술 전후 뇌졸중 위험 관리 관련 권고안

권고안	권고등급	근거수준
뇌졸중 위험 인자가 있는 심방세동 환자에서 절제술 전 경구항응고제를 복용하지 않는 경우 시술 전 뇌졸중 위험 관리로서 항응고치료 시작 및 다음 사항을 권고한다.	I	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 바람직하게는, 절제술 전 적어도 3 주 동안 치료적 경구 항응고제 투여 ▪ 또는, 절제술 전 좌심방 혈전을 배제하기 위해 경식도심초음파 시행 	IIa	C
심방세동 카테터 절제술을 받는 환자에서 비타민 K 길항제, 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반 또는 에독사반으로 항응고치료를 받고 있었을 경우 경구항응고제 중단 없이 절제술을 진행하는 것을 권고한다.	I	A
심방세동 카테터 절제술 후 다음 사항을 권고한다. <ul style="list-style-type: none"> ▪ 절제술 후 적어도 2 개월 동안 비타민 K 길항제나 NOAC으로 전신 항응고치료를 유지한다. ▪ 절제술 후 2 개월이 지난 후 전신 항응고치료를 장기적 유지는 절제술의 확실한 성공 또는 실패가 아니라 환자의 뇌졸중 위험 요소를 기반으로 한다. 	I	C

10.2.2.6.3 심방세동 수술 후 항응고치료

심방세동 수술을 받은 모든 환자에서 절제술에 의한 내막 손상이 발생하기 때문에 수술 후 출혈 위험을 고려하여 가능한 빨리 경구항응고제를 투여할 것을 권장한다. 장기간 경구항응고제 중단에 관한 무작위대조시험은 없다. 오래 기간 추적한 비무작위연구 결과에 따르면 수술 후 지속적으로 동율동인 환자에서 뇌졸중 발생이 적었으나, 좌심방이 절제를 하였더라도 심방세동인 환자들에서는 그렇지 않았다.⁴⁹²⁾ 따라서, 성공적으로 maze 수술을 받았고, 좌심방이 폐색술을 받았더라도 뇌졸중 위험이 있는 모든 환자에서 장기적인 경구항응고제 투여가 추천된다.

10.2.2.7 울동 조절을 위한 장기간 항부정맥 약제 치료

10.2.2.7.1 항부정맥제

항부정맥 치료의 목적은 심방세동과 관련된 증상을 호전시키는 것이다. 따라서 장기적 항부정맥제 치료의 결정은 환자 증상과 약제 부작용, 그리고 환자의 선호도를 고려해서 결정해야 한다. 항부정맥 치료의 원칙은 표 16에 있다.

표 16. 항부정맥 약제 사용의 원칙

항부정맥 약제 사용의 원칙들
항부정맥 치료의 목적은 심방세동과 관련된 증상을 호전시키는 것이다.
항부정맥 약제의 동물동 유지효과는 중등도 정도이다.
항부정맥 치료의 성공 기준은 심방세동을 제거하는 것이 아니라 줄이는 것도 포함할 수 있다.
한가지 항부정맥 약제의 치료가 실패한 경우, 다른 항부정맥제로 교체했을 때 효과가 있을 수 있다.
약제에 의한 부작용이 흔하다. (부정맥 유발 부작용 또는 심장의 부작용 등)
항부정맥 약제의 선택 기준은 효과보다는 안전성이 우선이다.

장기적 율동 조절을 위한 항부정맥제는 표 17에 표시되어 있다. 심방세동 증상 조절을 위한 율동 조절 치료 선택 고려는 그림 13에 표시되어 있다.

표 17. 동물동을 유지하기 위해 사용되는 경구 항부정맥제의 특성

약	용량	금기사항/주의사항/의견
Amiodarone	4주 동안 1일 3회, 200 mg, 그 후 1일 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> 가장 효과적인 항부정맥제. 무작위로 배정된 임상 시험에서, Amiodarone은 sotalol과 dronedarone에 비해 낮은 빈도로 심방세동 재발이 관찰됨. 심부전 환자에게도 안전하여 심박수를 10~12 회/분 정도 낮출 수 있음. 다른 QT 간격을 연장시키는 약물과 함께 사용시 주의가 필요. 비타민 K 항응고제나 디지탈리스와 함께 사용 시 그들의 용량을 줄여야함. 스타틴 약물과 함께 사용 시 근육 문제의 위험이 높아질 수 있음. 간, 폐, 그리고 갑상선 독성을 모니터링하는 정기 검사가 필요. 심장 박출 간격을 늦추는 특성이 있지만 심박 조절을 위한 첫 번째 선택으로 사용해서는 안됨. Amiodarone을 사용하면 QT 간격의 연장이 흔하지만, torsades de pointes와 드물게 관련 (0.5 % 미만). Torsades de pointes은 Amiodarone 치료 중 드물게 발생하며, 이 경우 QT 간격과 TU파 모니터링이 필요. 과도한 QT 간격 연장(> 500 ms)이 발생한 경우 중단. 복용 시점에 심전도를 측정 후 4주 후에 재검사가 필요. 갑상선 기능항진증이 있는 경우 사용이 금지. 빈발한 심장 외 부작용이 발생할 수 있어, 다른 선택 가능할 때 Amiodarone 사용을 중단하는 것이 필요할 수 있음.
Flecainide Flecainide SR	100-200 mg 매일 2회 (200 mg 매일 1회, Flecainide SR)	<ul style="list-style-type: none"> 심방세동 재발 예방에 효과적 CrCl < 35 mL/min/1.73 m² 미만이고 심각한 간 질환을 가진 환자에게 사용해서는 안됨. 허혈성 심장 질환 또는 좌심실 기능(LVEF)이 감소한 환자에게 금기 QRS 간격이 기준치보다 25 % 이상 확장되고, 좌각차단 또는 다른

약	용량	금기사항/주의사항/의견
		<p>전도 블록이 120 ms 이상인 환자에게 사용을 중단.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 동방/방실 전도 이상이 있는 경우 주의가 필요. • CYP2D6 억제제는 농도를 증가시킬 수 있음. • 심방조동 시 주기 빠르게 증가시켜, 1:1 심방심실 전도를 촉진하고 심실 박동 속도를 증가시킬 수 있어, 베타-블로커나 비-다이하이드로피리딘 칼슘 채널 차단제와 같은 방실 전도 차단 약물을 병행 투여하여 위험을 감소시킬 수 있음. • 부정맥 가능성을 올바르게 스크리닝한 환자에게는 다른 부정맥 발생가능성이 낮음. • 복용 시점에 심전도 측정 후 1-2 주 후에 재검사가 필요.
Propafenone Propafenone SR	150-300 mg 1일 3회, (225-425 mg 매일 2회, propafenone SR)	<ul style="list-style-type: none"> • 심각한 신장 또는 간 질환, 허혈성 심장 질환, 좌심실 수축 기능 저하, 또는 천식 환자에게 사용해서는 안됨. • QRS 간격이 기준치보다 25 % 이상 확장되고, 좌각차단 또는 다른 전도 블록이 120 ms 이상인 환자에게 사용을 중단. • 동방/방실 전도 이상이 있는 경우 주의가 필요. • 비타민 K 길항제 및 디곡신과 병용 사용 시 농도를 증가시킬 수 있음 • 심방조동 시 주기 빠르게 증가시켜, 1:1 심방심실 전도를 촉진하고 심실 박동 속도를 증가 시킬 수 있음. • 복용 시점에 심전도 측정 후 1-2 주 후에 재검사가 필요.
Dronedarone	400 mg 매일 2회	<ul style="list-style-type: none"> • Amiodarone에 비해 울동 조절에서 효과가 적지만, 심장 외 부작용이 거의 없음. • 발작성 또는 지속성 심방세동 또는 심방조동 및 심혈관 합병증이 있는 환자에서 심혈관 입원 및 사망률을 감소. • 심부전증 환자 또는 영구적인 심방세동 환자에서 사망률 증가와 관련이 있음. • Dronedarone은 가장 견고한 안전 데이터를 갖고 있으며, 따라서 처음 선택으로 고려될 수 있지만 심부전 및 영구적인 심부전증 환자에게는 권장되지 않음. • NYHA III 또는 IV 또는 불안정한 심부전, QT 간격 연장 약물 또는 강력한 CYP3A4 억제제(예: 베라파밀, 딜티아젬)과 병용 사용해서는 안 되며, CrCl < 30 mL/min인 환자에게 사용해서는 안됨. • 다비가트란과 병용 사용은 금기사항. • 디곡신과의 병용은 디곡신 혈중 농도를 크게 증가시킬 수 있음. • 디지탈리스 또는 베타-블로커와 함께 사용 시 그들의 용량을 줄여야 함. • 과도한 QT 간격 연장 (> 500 ms 또는 > 60 ms 증가)의 경우 사용을 중단. • 혈중 크레아티닌의 적당한 상승은 신장 기능의 감소가 아니라 약물로 인한 CrCl 감소를 반영. • 방실 전도를 늦추는 특성이 있음. • 복용 시점에 심전도 측정 후 4 후에 재검사가 필요.

약	용량	금기사항/주의사항/의견
Sotalol	80-160 mg 매일 2회	<ul style="list-style-type: none"> • 하루 160 mg 이상 투여 시에만 class III 효과를 나타냄. • 안전성과 효과를 고려하고 가능한 대체 약물을 고려하여 소탈롤을 사용할 때 주의. • 심근수축 기능 감소 (HFrEF), 심실비대 (LVH), QT 연장, 천식, 저칼륨증, 또는 CrCl < 30 mL/min 미만인 환자에게 사용해서는 안됨. • 용량 관련된 torsades de pointes이 환자 중 2 % 이상에서 발생할 수 있음. • 과도한 QT 간격 연장(> 500 ms 또는 > 60 ms 증가)의 경우 사용을 중단. • 칼륨 채널 차단 효과는 용량이 증가함에 따라 증가하며, 이로 다른 심실 부정맥의 (torsades de pointes)의 위험이 증가. • 관찰 데이터 및 최근 메타 분석에 따르면 전체 원인 사망률과 관련이 있는 것으로 나타났지만, 국가 등록 데이터 분석 및 두가지 무작위로 배정된 임상 시험에서 소탈롤과 관련된 안전성 문제에 대한 증거가 없음을 밝혀짐. • 복용 시점에 심전도 측정 후, 1일 후와 1~2 주 후에 재검사가 필요.
Disopyramide	100-400 mg 2회 또는 3회 (최대 800 mg/24 시간)	<ul style="list-style-type: none"> • 높은 사망률과 관련이 있으며, 심장 구조 질환 환자에게 사용해서는 안되며, 심방세동의 율동 조절에는 드물게 사용되며, 높은 사망률과 부작용에 대한 빈발한 불내성 때문에 드물게 사용됨. • 운동선수나 수면 중에 발생하는 'vagal' 심방세동에 유용할 수 있음. • 비후성 심근병증 환자의 좌심실 유출 폐쇄 및 증상을 감소시킬 수 있음.

플레카이니드와 프로파페논은 가장 흔하게 사용되는 항부정맥제로서 심율동 전환술에 있어서 효과적으로 사용될 수 있으나,³³⁵⁾⁵⁴¹⁻⁵⁴⁵⁾ 구조적 심질환이 없는 환자에게만 제한적으로 사용될 수 있다. 다음으로 흔히 사용되고 있는 항부정맥제인 아미오다론은 심부전 및 허혈성 심장질환을 가지고 있는 환자에게 사용될 수 있으며,⁵⁴⁶⁾ 정맥주사 이후 8-12 시간 안에 맥박수를 분당 10-12 회 정도를 감소시킬 수 있다.⁵⁴⁶⁾ 아미오다론과 플레카이니드는 모두 동성맥 회복률에 있어서 소탈롤보다 더 효과적으로 알려져 있다.³⁰²⁾⁵⁴⁷⁻⁵⁴⁹⁾

플레카이니드, 프로파페논 및 필시카이니드: Vaughan Williams class IC 약제로 구조적인 심질환이 없는 심방세동 환자에서 심율동 조절을 위해 사용될 수 있다. 다른 나트륨 통로 차단제와 마찬가지로 플레카이니드는 심근경색이 있었던 환자에서 사용시 사망률을 상승시킬 수 있으므로 허혈성 심질환에서 사용을 피해야 하며,⁵⁵⁰⁾⁵⁵¹⁾ 프로파페논과 필시카이니드 또한 심근경색에서 사용을 피해야 한다. 추가적으로 세 가지 약제 모두 심근 수축력을 감소시킬 수 있으므로 좌심실 부전 환자에서도 사용을 피해야 한다. 세 약제 모두 심방 조동 동안에 심방 박동수를 감소시켜서, 1:1 방실전도를 초래하여 심실 박동수를 증가시

킬 수 있으므로 방실전도 차단 약제를 함께 사용해야 한다. 약제 사용에 따른 사용-의존적 (use-dependent) QRS 간격이 증가되어 약제 사용전과 비교하여 QRS 간격이 25 % 이상 증가하면 부정맥 발생과 연관이 있다.⁵⁵²⁾ 그러므로, 심실내 전도장애 또는 각차단을 포함하여 방실전도장애가 있는 경우 특히 심박동기가 없다면 주의해서 약제를 사용을 해야 한다.⁵⁵³⁾ 심장 이외의 부작용은 흔하지 않으나, 어지럼증, 시야장애가 발생할 수 있으며, 프로파페논의 경우 미각 이상을 초래할 수도 있다.⁵⁵⁴⁾ 프로파페논은 베타차단 효과가 있으며, 플레카이니드와 함께 CYP2D6의 기질이 되며, 이것은 7 % 인구에서는 없는 것으로 (poor metabolizer) 알려져 있다. CYP2D6는 퀴니딘, 플루옥세틴 및 삼환계 항우울제로 억제될 수 있으므로 약제 상호작용 또는 유전적 취약성이 있으면 높은 혈중 농도를 초래할 수 있다.⁵⁵⁵⁾ 플레카이니드와 프로파페논은 발작성 심방세동 뿐만 아니라 지속성 심방세동 환자에서도 재발 방지 또는 동율동 유지기간 연장에 도움이 된다.³⁰⁴⁾³²⁶⁾⁵⁵⁰⁾⁵⁵⁶⁻⁵⁵⁹⁾ 총 21,305 명이 포함된 59 개의 연구를 이용한 메타분석에 따르면, Class IA 약제 및 소타롤은 모든 원인 사망률의 증가와 연관이 있으나 플레카이니드와 프로파페논은 사망률의 증가와 관련이 없다고 보고되었으며,³³⁴⁾ 특히 Class IC 약제는 심방세동의 재발률을 상당히 감소시킨 것으로 보고되었다. 플레카이니드와 프로파페논은 드로네다론 및 소타롤과 비교하여 심방세동 재발 감소 효과가 비슷하며, 아미오다론보다는 심방세동 재발 감소 효과가 약하다.⁵⁶⁰⁾⁵⁶¹⁾ 필시카이니드는 일본에서 개발된 Class IC 약제로 삼율동 전환 및 유지 모두에 사용될 수 있으며⁵⁶²⁾ 교차연구에서 필시카이니드가 발작성 심방세동 환자의 재발률과 삶의 질에 있어서 플레카이니드와 차이가 없는 것으로 보고되었다.³⁰³⁾

드로네다론: 드로네다론은 관상동맥 질환 혹은 심비대를 가지고 있는 발작성 또는 지속성 심방세동 환자에서 동리듬을 유지하고 심박수를 감소시켜 심혈관계로 인한 입원 및 사망을 감소시킨다.⁵⁶³⁾⁵⁶⁴⁾ 최근 심방세동 유무와 상관 없이 비대상성 심부전 환자와 영구적 심방세동 환자에서는 오히려 사망률을 증가시키는 것으로 보고되었으며,⁵⁶⁵⁾⁵⁶⁶⁾ 크레아티닌 수치를 증등도로 증가시키는데 이것은 신장기능의 감소라기보다는 배설의 감소로 인한 것으로 보여진다.⁵⁶⁷⁾

소타롤: 소타롤은 Vaughan Williams Class III 약제로서 회귀성 기전을 가진 부정맥을 억제하는 데 효과적인 약물이다. 소타롤은 심율동 전환에는 효과가 없으나, 동리듬으로 전환이 된 환자에서는 심방세동의 재발 방지에는 매우 효과적이며, 심방세동 환자의 30-50 %에서 1년간 동리듬이 유지되는 것으로 알려져 있다.⁵⁶⁸⁾⁵⁶⁹⁾ CTAF연구에서, 16 개월의 관찰 기간 동안 아미오다론 복용군에서는 35 %의 환자에서 재발하였지만 소타롤 복용군에

서는 63%의 환자에서 재발하였다.⁵⁷⁰⁾ 동율동 유지 효과를 비교한 SAFE-T 연구에서도 소타롤이 아미오다론에 비하여 효과가 낮은 것을 확인하였으나,³⁰²⁾ 프로파페논과는 효과가 비슷한 것으로 확인되었다.⁵⁷⁰⁾ 추가적으로 허혈성 심질환을 가진 환자군에서 소타롤 및 아미오다론을 복용하는 경우 허혈성 질환이 없는 환자에 비하여 동율동 유지가 보다 효과적인 것으로 확인되었으며, 허혈성 심질환을 가진 환자에서 아미오다론과 소타롤이 동율동 유지 효과가 비슷한 것으로 확인되었다.³⁰²⁾ 최근 심방세동 및 관상동맥질환을 함께 가지고 있는 환자에서 소타롤을 복용한 군이 아미오다론을 복용한 군에 비하여 생존율이 높았으며, 부작용도 적어 약물에 대한 순응도가 좋았다고 보고하였다.⁵⁷¹⁾ 소타롤은 약물 유발성 긴 QT 증후군을 잘 일으키는 것으로 알려져 있으며, 일부 비교 연구에서는 소타롤 사용군에서 사망률이 증가하는 경향도 확인되었다.⁵⁶⁰⁾ 소타롤은 간에서 거의 대사되지 않고 신장에서 배설되므로, 만성 콩팥병이 있거나 콩팥기능이 불안정한 환자에서 약물 유발성이 긴 QT 증후군의 발생 여부에 주의를 기울여야 한다.⁵⁷²⁾ 소타롤을 안전하게 사용하기 위해서는, 심전도상에서 QTc 간격이 450 ms 이하일 경우 약물을 시작하여야 하며, 최소한 3일간 심전도를 시행하여, QTc 간격이 500 ms 이상으로 증가할 경우 감량하여야 한다. 한편, 소타롤은 활동 전위 기간 (action potential duration)을 증가시키는데, 이는 맥박수가 감소할수록 QTc 간격이 길어지게 되는, “reverse use dependence”라는 현상을 유발한다.⁵⁷³⁾ 따라서 소타롤을 복용하는 환자에서 서맥이 발생할 경우 서맥으로 인한 Torsades de pointes가 발생할 수 있다는 점을 유념하여야 한다.

아미오다론: 아미오다론은 다양한 이온 채널을 차단하고, 심박수를 줄이며 심부전 환자에게도 안전하게 사용할 수 있다.³³⁵⁾⁵⁷⁴⁾ 하지만, QT가 연장되면서 Torsades de pointes와 같은 부정맥을 일으킬 수 있으므로 심전도상에서 QT 간격, T 및 U 파를 주의 깊게 관찰해야 한다.⁵⁷⁵⁾ 아미오다론은 특히, 장기적으로 사용할 때 심장 이외의 조직에 여러 부작용을 일으킬 수 있어, 다른 항부정맥제를 사용할 수 있는 경우라면 2차 약제로 교체 사용하는 것을 권장한다.⁵⁷⁶⁾

베르나칼란트 (vernakalant): 다른 항부정맥제에 비해 심방 선택적이며 초기 활성 칼륨 통로 및 박동수 의존 나트륨 통로를 선택적으로 차단하며 사용-의존성 (use-dependency)을 보인다라는 점에서 특이한 약제이다.⁵⁷⁷⁾⁵⁷⁸⁾ 구조적 심질환이 없는 환자에서 3시간 ~ 7일 내 급성으로 발생한 혈액학적으로 안정된 심방세동의 빠른 심율동 전환을 기대해볼 수 있는 정맥주사제로, 위약과 비교한 연구나 아미오다론, 이부틸라이드와 비교한 무작위 연구에서도 대조군 대비 강력한 동율동 전환율을 보여 주었다.⁵⁴²⁾⁵⁷⁸⁾⁵⁷⁹⁾ 유럽에서는 승인

되었고, 미국과 국내에서는 아직 승인되지 않고 있다.

10.2.2.7.2 항부정맥제의 부정맥 유발 위험성을 구별하기 위한 심전도 소견

항부정맥제 사용 시 심장 내 전기 생리학적 변화가 나타나게 되므로,⁵⁸⁰⁾ 오히려 부정맥을 유발시킬 수 있다. 고위험군을 예측할 수 있는 소견은 12 유도 심전도의 변화로부터 감지할 수 있기 때문에 항부정맥제 사용 전 반드시 기저 12 유도 심전도를 확인해두는 것이 필요하다. 만일 기저 심전도에서 심각한 동기능 부전 혹은 전도장애가 있거나 QT 간격이 500 ms 이상으로 이미 길어져 있는 심박동기가 없는 환자에서는 항부정맥제 처방 시 더욱 주의가 필요하다.⁵⁵³⁾ 약제 사용 중에는 심전도상 PR 길이,⁵⁵²⁾⁵⁸¹⁾ QT 간격,⁵⁸²⁾ 및 QRS 간격⁵⁵²⁾, U파의 발생⁵⁷⁵⁾ 등이 중요한 변화 소견인데, 플레카이니드, 프로파페논 및 필시카이니드는 주로 나트륨 통로를 억제시켜 심장 내 전도 속도를 늦추므로 PR 길이 및 QRS 간격이 연장된다.⁵⁸³⁾ 이는 정상적인 약제 반응이지만 만일 기저 심전도에 비해 간격이 25% 이상 증가하게 되면 약제 감량 또는 중단이 필요하다.⁵⁵²⁾⁵⁸⁴⁾ 소타롤, 드로네다론 및 아미오다론은 주로 칼륨 통로를 억제하므로 재분극 이상이 두드러지게 나타난다.⁵⁸³⁾ 즉, 이러한 약제 복용 중 QTc 간격이 500 ms 이상 또는 기저 심전도보다 60 ms 이상 증가하거나 새로운 U파 발생시 Torsades de pointes 발생의 위험신호이므로 항부정맥제 감량 또는 중단을 고려해야 한다.⁵⁷⁵⁾⁵⁸⁵⁻⁵⁸⁷⁾ 따라서 항부정맥제를 복용하는 환자는 심전도를 주기적 추적 관찰 하는 것이 필수적인데 약제 사용 초기에 심전도 변화가 가장 뚜렷하므로 Class IC 약제 및 소타롤은 시작 후 3 일째 까지는 매일 측정, 드로네다론 및 아미오다론은 시작 후 1 주일 째 확인이 필요하며, 이후로는 최소 6 개월에 한 번씩의 심전도 추적 관찰이 권고된다.⁵⁸⁶⁾⁵⁸⁸⁾⁶²³⁾⁶²⁵⁾

10.3 심혈관계 위험 인자 관리 지침

생활 습관을 포함한 심혈관계 위험 인자 및 동반 질환은 심방세동 발생 위험 및 예후에 영향을 미친다.³⁰⁾ 나쁜 생활 습관, 위험 인자 및 동반 질환의 세 가지 인자 간 상호 작용의 결과가 심방 리모델링/심근병증 및 심방세동의 발생에 기여한다. 심방세동 환자의 포괄적 관리 지침인 ABC (Atrial fibrillation Better Care) 경로의 3가지 구성 요소 중 하나인 'C' 구성 요소는 동반질환, 심장 대사 위험인자, 건강하지 않은 생활 습관 요인의 발견 및 관리를 포함한다. 또한 위험 인자와 심혈관 질환 관리는 뇌졸중 예방 및 심방세동 부담과 증상 중증도 감소 전략에 도움이 된다. 최근 행해진 무작위 배정 임상연구에 따르면, 기저 질환에 대한 표적 치료는 지속성 심방세동이 있는 심부전 환자의 심방세동 시술 후 재발

을 감소시키는 결과를 보였다.⁵⁸⁹⁾ 기저 동반 질환과 위험인자에 대한 포괄적인 관리는 심방세동 부담과 재발을 감소시키는 효과를 보였으나 단일 인자에 대한 관리는 일관적이지 않은 결과를 도출하기도 하였는데⁵⁹⁰⁾ 이는 심방세동의 원인이 어느 한 인자에만 국한되지 않기 때문으로 생각된다.

10.3.1 생활 습관 교정

10.3.1.1 비만과 체중 감소

비만은 체질량 지수의 증가에 따라 점차적으로 심방세동의 위험을 증가시킨다.¹⁵⁵⁾⁵⁹¹⁻⁵⁹⁵⁾ 모든 원인에 의한 사망과 심혈관계 사망에 대해 비만 역설 가설이 제시된 바는 있으나,⁵⁹⁶⁾ 연구에 따르면 비만은 장기 추적관찰에서 심방세동 환자의 허혈성 뇌졸중, 혈전색전 및 사망 위험을 증가시킬 수 있는 것으로 생각된다.⁵⁹¹⁾⁵⁹⁶⁾⁵⁹⁷⁾ 기저 동반 질환과 위험 인자에 대한 통합적 관리와 병행한 적극적인 체중 감소는, 일반적인 관리만 시행한 비만 심방세동 환자와 비교하여 더 낮은 심방세동 재발과 증상 부담을 보였다.³⁷¹⁾⁵⁹⁸⁾⁵⁹⁹⁾ 건강한 체중 달성은 혈압, 이상지질혈증, 제2형 당뇨병 발병 위험을 감소시켜 심혈관 위험 프로파일을 개선할 수 있다.⁶⁰⁰⁾ 비만은 심방세동 카테터 절제술 후 심방세동 재발을 증가시킨다.³⁷³⁾³⁷⁵⁾⁶⁰¹⁾⁶⁰²⁾ 체중 감소로 심방세동 증상 부담 및 재발을 감소시킬 수 있는 효과를 고려할 때, 비만 환자에서 심방세동 카테터 절제술은 체중 감소를 위한 적절한 생활 습관 교정과 함께 시행되어야 한다.

10.3.1.2 음주와 카페인

과도한 음주는 심방세동 발생⁶⁰³⁻⁶⁰⁶⁾ 및 항응고 치료 중인 환자에서 출혈²⁵⁶⁾의 위험 인자이고, 또한 혈전색전 및 사망과도 관련이 있다.⁶⁰⁷⁾ 최근 무작위 배정 임상시험에서 금주는 심방세동이 있는 일반 음주자의 부정맥 재발을 감소시키는 것이 증명되었다.⁶⁰⁸⁾ 최근 국내 건강보험공단 데이터를 바탕으로 시행된 연구 결과에 따르면 심방세동 진단 후 금주하는 것이 음주를 유지하는 것에 비해 5년 추적관찰 시점의 뇌졸중 위험도를 17% 감소시키는 것으로 알려졌다.⁶⁰⁹⁾ 반면, 카페인 섭취는 심방세동 발생에 기여하는 것으로 생각되지는 않으며⁶¹⁰⁾ 심방세동과 무관한 두근거림 발생과는 관련이 있을 것으로 보인다.⁶¹¹⁾

10.3.1.3 운동 및 신체 활동

적당량의 운동/신체 활동은 심혈관 건강에 유익한 효과를 미친다.⁶¹²⁻⁶¹⁴⁾ 그러나 일부 소

규모 연구에서 운동선수에서 심방세동 발생이 증가한다거나 활발한 신체 활동 - 주로 장거리 또는 지구력 스포츠 참여 - 과 심방세동 간의 연관성을 보고한 바는 있다.⁶¹⁵⁻⁶¹⁸ 심방세동 발생이나 재발을 방지하기 위해 적당한 강도의 운동을 하고 신체 활동을 유지할 것을 환자들에게 권장해야 하지만, 물리적 활동과 심방세동 사이의 비선형 관계가 있을 수 있기 때문에 특히 50 세 이상의 환자의 경우 만성적인 과도한 지구력 운동 (마라톤, 장거리 3 종 경기 등)은 피하는 것이 추천된다. 무작위 임상연구의 결과가 거의 보고된 것이 없기 때문에 심방세동 환자에서 운동 기반 심장 재활이 사망률과 주요 임상 사건에 미치는 영향에 대해서는 아직 추가 연구가 더 필요하다.⁶¹⁹ 최근 국내 건강보험공단 데이터를 바탕으로 제시된 결과에 따르면 심방세동 진단 후 운동을 새롭게 시작하거나 기존 해오던 운동을 지속하는 경우 운동을 지속적으로 시행하지 않는 그룹에 비해 심부전 및 전체 사망률의 위험이 낮으며 정기적인 적당량의 운동 (중등도의 운동, 170-240 분/주)은 뇌졸중, 심부전, 모든 원인에 의한 사망률을 유의하게 낮추었다.⁶²⁰ 심방세동 환자에서 적정 운동량을 제시하기 위해서는 추가적인 전향적 임상연구가 필요하겠다.

10.3.2 특정 심혈관 위험 인자 및 동반질환

10.3.2.1 고혈압

고혈압은 심방세동의 발생과 관련된 가장 흔한 원인 인자이며 고혈압 환자는 혈압이 정상인 사람과 비교했을 때 심방세동 발생 위험이 1.7-1.8 배 더 높다.⁶²¹⁾⁶²² 국내 고혈압 치료 지침의 정의인 140/90 mmHg 이상을 기준으로 했을 때 국내 심방세동 환자의 62.2%가 고혈압을 가지고 있다.²⁵⁴ 또한 고혈압은 심방세동의 합병증, 특히 뇌졸중, 심부전 및 출혈의 위험을 증가시킨다. 심방세동 환자의 고혈압 유병기간이 길거나 수축기 혈압 수치가 잘 조절되지 않는다면 ‘고위험군’으로 분류되어야 하며, 항응고요법과 함께 혈압을 엄격하게 조절하는 것이 허혈성 뇌졸중 및 두개 내 출혈의 위험을 줄이는 데 중요하다.⁶²³

심방세동도 고혈압에 의한 표적-장기 손상의 징후로 여겨야 하며 심방세동의 촉진 인자로서 고혈압은 매우 중요하다. 따라서 심방세동 환자에서 합병증의 발생을 감소시키기 위해 현재의 고혈압 치료 지침에⁶²⁴ 맞추어 혈압을 130/80 mmHg 이하로 조절하는 것은 반드시 필요하다.²⁵⁴⁾⁶²³⁾⁶²⁵ 고혈압을 가진 발작성 심방세동 환자를 대상으로 한 최근의 무작위 대조연구에서는 폐정맥 격리술만 받은 환자에 비해 폐정맥 격리술과 함께 고혈압 조절을 위한 신장 신경 차단술 (renal denervation)을 같이 받은 환자에서 심방세동 재발이 더 적었다.⁶²⁶

스타롤은 고혈압성 좌심실 비대가 있거나 신기능 장애가 있는 경우에는 심각한 심실부 정맥을 유발할 위험이 있기 때문에 사용해서는 안 된다.⁶²⁷⁾⁶²⁸⁾ 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제의 사용이 심방세동의 예후를 개선하거나 심방세동의 진행을 늦춘다는 증거가 일부 있었다.⁶²¹⁾ 비만을 관리하고, 알코올 섭취를 줄이며, 수면무호흡증에 주의를 기울이는 등의 생활습관 교정이 고혈압을 동반한 심방세동 환자에게도 도움이 될 수 있다.

10.3.2.2 심부전

심부전과 심방세동은 서로를 유발하거나 악화시킬 수 있다. 심부전 환자는 심방세동 발병 위험이 더 높으며 심방세동은 심부전에 의한 입원 및 사망률 증가와 관련이 있다.²⁷⁾⁶²⁹⁻⁶³¹⁾ 심근병증은 심방세동 발생의 소인이 될 수 있는 심방 리모델링을 유발할 수 있다.⁶³²⁾⁶³³⁾

심부전 연구의 여러 후향적 분석을 보면 심부전 치료 약제인 베타차단제,⁶³⁴⁾ 안지오텐신 전환효소 억제제,⁶³⁵⁾ 안지오텐신 수용체 차단제,⁶³⁶⁾⁶³⁷⁾ 그리고 미네랄 코르티코이드 수용체 길항제의 사용은⁶³⁸⁾ 심부전 환자에서 심방세동의 발생률을 낮추었다. 심부전 환자에서 비교적 최근에 도입되어 효과적인 치료 약제로 쓰이고 있는 neprilysin 억제제의 사용은 3상 연구에서는 안지오텐신 전환효소 억제제인 enalapril 과 비교했을 때 새롭게 진단되는 심방세동 발생률을 더 낮추어 주지는 않았으나,⁶³⁹⁾ 이후 발표된 후향적 연구에서는 심방세동 카테터 절제술 후 재발률 감소나 발작성에서 지속성 심방세동으로의 진행 정도의 감소에 효과적임을 보고한 바 있다.⁶⁴⁰⁾⁶⁴¹⁾

심부전을 동반한 심방세동 환자를 대상으로 한 무작위 임상 시험에서 심방세동에 대한 카테터 절제술의 시행은 항부정맥제만 사용한 경우보다 더 좋은 임상결과를 보였다.³⁸⁶⁾⁶⁴²⁾⁶⁴³⁾ 또한 초기 지속성 심방세동과 심부전을 모두 가진 환자를 대상으로 진행된 RACE 3 연구에서는, 일반적인 치료에 추가해서 보다 적극적으로 기저 위험 인자 및 생활습관 중재를 하는 경우가 대조군보다 동율동 유지 비율이 더 높았다.³¹³⁾ 따라서 심부전을 동반한 심방세동 환자에서는 치료 지침에 따른 적절한 심부전 치료, 심방세동 카테터 절제술을 통한 적극적인 율동 조절 치료, 그리고 기저 위험인자에 대한 적절한 약물치료 및 생활습관 중재의 통합적인 관리가 치료에 매우 중요하겠다.

10.3.2.3 관상동맥 질환

관상동맥 질환과 심방세동은 많은 위험인자들을 공유한다.⁶⁴⁴⁾⁶⁴⁵⁾ 심방의 허혈이 심방

리모델링을 촉진할 수 있으며,⁶⁴⁶⁻⁶⁴⁸⁾ 높은 관상동맥 칼슘 점수가 심방 및 폐정맥의 확장
과 관련 있음이 보고되었다.⁶⁴⁹⁾ 하지만 베타차단제 사용을 제외하면 관상동맥 질환을 치
료하는 것이 직접적으로 심방 리모델링을 개선하고 심방세동을 예방해 준다는 데이터는
없다. 베타차단제는 관상동맥 질환과 심방세동 모두에 효과적으로 사용될 수 있겠다.⁶⁵⁰⁾

급성 관상동맥 증후군에서 심방세동 유병률은 2-23 %이며,⁶⁵¹⁾ 급성 심근경색 환자에서
심방세동이 새롭게 발생할 위험은 더 증가된다.⁶⁵²⁾ 심방세동 환자 중 10-15 %는 관상동맥
질환으로 인한 경피적 스텐트 삽입술을 시행하게 되며,⁶⁵³⁾ 심방세동 자체만으로도 ST분
절 상승 심근경색이나 비ST분절 상승 급성 관상동맥 증후군의 위험이 증가된다.⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁶⁾ 심
방세동 환자에서 급성 심근경색의 발생률은 항응고제 및 스타틴 치료를 받는 경우 더 낮
았다.⁶⁵⁴⁾ 하지만 관찰연구에서, 심방세동이 동반된 급성관동맥 증후군 환자들은 적절한 항
응고 요법을 받는 비율이 낮았으며,⁶⁵⁷⁾ 심방세동이 없는 급성 관상동맥 환자들보다 예후
가 좋지 않았다.⁶⁵⁸⁾

심방세동 환자의 빠른 맥 조절이 잘되지 않을 경우 관상동맥 질환에 의한 심근 허혈이
더 악화될 수 있으며 심장 박동수의 적절한 조절을 위해 베타차단제나 non-dihydropyridine
계열의 칼슘채널 차단제를 사용할 수 있다. 심방세동 환자에서 관상동맥 질환이 동반되어
있는 경우에는 심율동 전환을 위한 항부정맥제로 vernakalant, 플레카이니드, 프로파페논
을 사용해서는 안 된다. 관상동맥질환이 동반된 모든 심방세동 환자에서는 급성기 증상이
안정되면 혈압조절,²⁵⁴⁾ 이상지질혈증 치료, 그 외 여러 심혈관질환 예방 치료를⁶⁰⁰⁾ 포함한
최적화된 위험인자 관리를 병행해야 한다.

10.3.2.4 당뇨

당뇨와 심방세동은 고혈압과 비만과 같은 위험인자들을 공유하고 있을 뿐만 아니
라,⁵⁹⁵⁾⁶⁵⁹⁾ 당뇨 자체가 특히 젊은 환자에서 심방세동의 독립적인 위험인자가 될 수 있
다.⁶⁶⁰⁾ 당뇨 환자에서는 동반되는 자율신경 기능 장애로 인해 무증상의 심방세동 사건이
발생할 가능성이 높기 때문에,⁶⁶¹⁾ 당뇨 환자들에게 정기적인 심방세동 선별 검사의 기회
를 제공하는 것이 필요할 수 있다. 당뇨 환자의 심방세동 유병률은 당뇨가 없는 사람에
비해 최소 2배 이상 높으며,⁶⁶²⁾ 당뇨의 미세혈관 합병증(망막병증, 신장병)이 더 심할수
록 심방세동의 발생률도 더 높아진다.⁶⁶³⁾ 제1형과 제2형 당뇨 모두 심방세동 환자의 뇌졸
중 발생에 대한 위험인자이다.⁶⁶⁴⁾

이전 연구에서 적극적인 혈당 조절이 새롭게 진단되는 심방세동의 발생률을 감소시
키지는 않았지만,⁶⁶⁵⁾ 당뇨병 환자에서 metformin, pioglitazone, SGLT2 (sodium glucose
co-transporter 2) 억제제 및 DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) 억제제의 사용이 심방세동

발생을 낮춘다는 보고가 있다.⁶⁶⁶⁻⁶⁶⁸⁾

기존 메타분석 결과들을 보면 심방세동 환자에서 당뇨와 NOAC 효과 사이에 유의미한 상호작용은 없었다.¹⁸⁶⁾⁶⁶⁹⁾ 하지만 비타민 K 길항제로 치료한 당뇨 환자 보다 NOAC으로 치료한 당뇨 환자에서 혈관질환 관련 사망률이 더 낮았다.⁶⁶⁹⁾ NOAC을 사용했을 때 비타민 K 길항제 대비 출혈 위험 감소는 당뇨가 있든 없든 유사했으나, 아픽사반의 경우에는 당뇨가 없는 심방세동 환자에 비해 당뇨가 있는 심방세동 환자에서 더 큰 출혈 관련 합병증 감소가 보고되었다.⁶⁷⁰⁾ 당뇨 및 당뇨 망막증을 가진 심방세동 환자에서 항응고제를 사용했을 때 잠재적인 부작용으로 고려될 수 있는 망막내 출혈 위험이 더 증가한다는 증거는 없다.⁶⁷¹⁾

심방세동 카테터 절제술 전 12개월 동안의 적극적인 혈당 조절은 절제술 이후 심방세동 재발의 현저한 감소와도 관련 있었다.⁶⁷²⁾

10.3.2.5 폐쇄성 수면무호흡증

가장 흔한 형태의 수면 호흡 장애인 폐쇄성 수면무호흡증은 심방세동, 심부전 및 고혈압 환자에게 매우 흔하게 보이고, 사망률 및 주요 심혈관 사건의 위험 증가와 관련이 있다.⁶⁷³⁾ 한 전향적 분석에서는 대조군은 32%가 폐쇄성 수면무호흡증을 가진 것에 비해 심방세동 환자의 경우에는 약 50%가 폐쇄성 수면무호흡증을 가진 것으로 보고하였다.⁶⁷⁴⁾

폐쇄성 수면무호흡증이 심방세동을 유발하는 기전에는 간헐적 야간 저산소혈증/고탄산혈증, 흉부내 압력 변동, 자율신경 불균형, 산화 스트레스, 염증 및 신경호르몬 활성화 등이 포함될 수 있다.⁶⁷⁵⁾ 폐쇄성 수면무호흡증은 항부정맥제, 전기적 심율동 전환술, 심방세동 카테터 절제술 등의 치료 성공율을 감소시키는 것으로 나타났다.⁶⁷⁵⁾

지속형 양압기 치료 (Continuous positive airway pressure; CPAP)는 폐쇄성 수면무호흡증 개선을 위한 1차 치료 방법이며, 심방세동 재발에 대한 폐쇄성 수면무호흡증의 부정적 효과를 개선할 수 있다.⁶⁷⁶⁾⁶⁷⁷⁾ 관찰 연구와 메타 분석에 따르면 폐쇄성 수면무호흡증에 대한 적절한 지속형 양압기 치료는 심방세동 환자의 율동 조절을 개선할 수 있었다.³⁷⁹⁾³⁸⁰⁾⁶⁷⁷⁾⁶⁷⁸⁾

증상이 있는 심방세동 환자에서 증상 관련 심방세동 재발을 줄이기 위해 율동 조절 치료를 시작하기 전에 폐쇄성 수면무호흡증 여부를 검사하는 것은 충분히 의미 있을 수 있다. ARREST-AF (Aggressive Risk Factor Reduction Study Implication for AF) 및 LEGACY (Long-term Effect of Goal-directed weight management on an Atrial fibrillation Cohort: a 5-Year follow-up study) 연구에서 체중 조절, 고지혈증, 폐쇄성 수면무호흡증, 고혈압, 당뇨, 금연 및 알코올 섭취 감소에 초점을 맞춘 매우 적극적인 위험인자 감소 프

로그랩은 심방세동 카테터 절제술 이후 심방세동의 부담을 크게 감소시켰다.³⁷¹⁾⁶⁷⁹⁾ 그러나 심방세동 환자의 표준 평가 과정 중 어떻게 그리고 언제 폐쇄성 수면무호흡증을 검사하고 관리하는 것을 포함시켜야 할지는 아직 불분명하다.

심혈관계 위험 인자 관리에 대한 권고안

권고안	권고등급	근거수준
위험 인자 및 동반질환에 대한 평가 및 치료는 심방세동 치료의 일환으로 관리되어야 한다.	I	B
나쁜 생활습관의 교정과 동반 질환의 치료는 심방세동 정도 및 증상을 개선시키기 위해 반드시 필요하다.	I	B
고혈압 환자는 심방세동에 대한 기회적 선별검사가 추천된다.	I	B
고혈압이 동반된 심방세동 환자는 심방세동 재발, 뇌졸중 및 출혈 위험을 낮추기 위해 혈압을 잘 조절해야 한다.	I	B
비만이 동반된 심방세동 환자에서 체중 조절은 심방세동 발생, 악화, 재발 및 증상을 감소시키기 위해 필요하다.	IIa	B
음주는 심방세동을 예방하고 특히 항응고제 치료를 계획한 심방세동 환자에서 제한이 고려되어야 한다.	IIa	B
지나친 지구력 스포츠를 제외하고 적절한 신체 활동은 심방세동의 발생 및 재발을 막는 데 도움이 된다.	IIa	C
폐쇄성 수면무호흡증 환자는 심방세동에 대한 기회적 선별검사가 고려되어야 한다.	IIa	C
폐쇄성 수면무호흡증 치료는 심방세동의 발생, 악화, 재발 및 증상을 감소시키기 위해 고려할 수 있다.	IIb	C

특수 임상 상황 환자군에서 ABC pathway 치료 지침

이 부분에서는 특수한 상황의 환자에서 심방세동 관리에 대해 설명할 것이다. ABC pathway의 기본 원칙은 여기에서도 적용된다. 아울러 특별한 상황과 특수한 환자에서 고려할 사항에 대해서도 다루게 될 것이다.

11.1 혈액학적으로 불안정한 심방세동 환자

급성 혈액학적 불안정성(실신, 급성 폐 부종, 진행하는 심근 허혈, 증상을 동반한 저혈압 혹은 심인성 쇼크)을 동반한 빠른 맥을 보이는 심방세동 환자에서는 즉각적인 조치가 필요하다. 상태가 위중한 환자에서는 응급 전기적 심율동 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.⁶⁸⁰⁾ 베타 차단제와 non-dihydropyridine 계열의 칼슘 채널 차단제는 혈압과 심박동수를 떨어뜨리는 경향이 있다. 칼슘채널 차단제는 박출률 저하 심부전 환자에서는 금기이다. 또한 교감 신경이 항진 되어 있는 경우 인해 디곡신은 효과가 없는 경우가 있다.

일반적인 치료가 효과적이지 않거나, 환자가 견디지 못하는 경우가 있으므로,⁶⁸⁰⁾ 전기적 심율동 전환은 첫 번째 치료 시에도 고려되어야 한다. 아미오다론 정주 요법은 심박동수 조절을 위해, 또는 심율동 전환의 가능성을 염두에 두고 사용될 수 있다.⁶⁸¹⁾ 고용량의 아미오다론 정주 요법은 혈압 감소를 초래할 수 있다.

혈역학적 불안정성을 동반한 심방세동의 처치에 대한 권고안

권고안	권고등급	근거수준
급성기 혹은 악화되는 혈역학적 불안정성을 보이는 심방세동 환자에서는 전기적 심율동 전환술을 권고한다. ⁶⁸²⁾⁶⁸³⁾	I	B
혈역학적 불안정성을 보이는 심방세동 환자에서 맥박 조절을 위해 아미오다론 투여를 고려할 수 있다. ⁶⁸⁴⁻⁶⁸⁶⁾	IIb	B

11.2 처음 진단된 심방세동

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 유사하며, 발작성 심방세동보다 예후가 더 불량함에도 불구하고,⁶⁸⁷⁾⁶⁸⁸⁾ 항응고제 처방률은 가장 낮았다.⁶⁸⁹⁾ 따라서 처음 진단된 심방세동에서도 ABC pathway를 바탕으로 치료하여야 한다.

11.3 급성 관동맥 증후군, 경피적 스텐트 삽입술, 만성 관상동맥질환을 가진 심방세동 환자

급성 관동맥 증후군에서 심방세동 유병률은 2-23%이며,⁶⁵¹⁾ 급성 심근경색 환자에서 처음 진단된 심방세동의 위험은 60-77%로 증가되고,⁶⁵²⁾ 심방세동 자체만으로도 ST분절 상승 심근경색이나 비ST분절 상승 급성 관동맥 증후군의 위험이 증가된다.⁶⁵⁵⁾⁶⁵⁶⁾⁶⁹⁰⁾⁶⁹¹⁾ 전체적으로, 심방세동 환자 중 10-15%는 관상동맥 질환으로 인한 경피적 스텐트 삽입술을 시행하게 된다.⁶⁵³⁾ 관찰연구에서, 심방세동이 동반된 급성관동맥 증후군 환자들은 적절한 항응고 요법을 받는 비율이 낮았으며,¹⁷¹⁾⁶⁵⁷⁾ 심방세동이 없는 급성관동맥 환자들보다 예후가 좋지 않았다.⁶⁵⁸⁾

급성관동맥 증후군 환자 혹은 경피적 스텐트 삽입술 시행 시에 시술 전후의 환자 관리에 대해서는 심근 재관류⁶⁹²⁾와 만성 관상동맥질환 권고안⁶⁹³⁾ 등에 세부적으로 언급이 되어 있다. 심방세동이 동반된 급성관동맥 증후군 환자에서 관상동맥 시술을 받는 환자에서 항응고 요법 선택이나 항응고 요법 기간 결정을 할 때는 허혈성 뇌경색/전신 색전증, 관상동맥 허혈, 항응고제 사용과 관련된 출혈 위험 등이 모두 조심스럽게 검토되어야 한다.⁶⁹⁴⁾

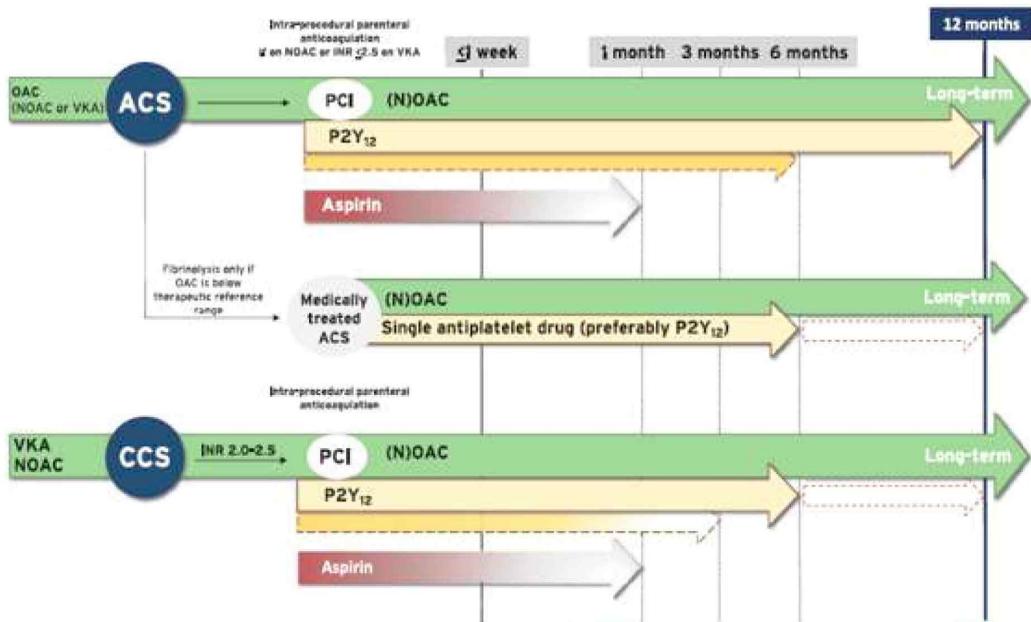
일반적으로, 삼제요법(항응고제 + 이중 항혈소판제)의 사용보다는 항응고제(그 중에서

도 NOAC이 선호된다)와 단일 P2Y12 inhibitor (클로피도그렐이 선호된다)로 구성된 이 제 요법이 유의하게 주요 출혈 위험도가 낮다. 하지만 허혈성 위험이 높은 최근에 급성관 동맥 증후군을 경험한 환자 혹은 경피적 스텐트 삽입술을 시행한 심방세동 환자에서는 최소한의 기간으로 (일주일 이내) 삼제 요법을 유지 하는 것이 도움이 될 수 있다.⁶⁹⁵⁾⁶⁹⁶⁾ 초기 치료로 어떤 치료를 하던, 항응고제와 단일 항혈소판제 (클로피도그렐이 선호)가 급 성 관동맥 증후군 환자에서는 경피적 스텐트 삽입술 후 12 개월간 권장되고, 만성 관상동 맥 질환 환자에서는 6 개월간 권장된다.⁶⁹²⁾ 그 이후로 재발성 허혈 사건이 없는 경우에는 스텐트 종류와 상관없이 단독 항응고제 치료가 권장된다. 경피적 스텐트 삽입술을 시행받 지 않은 관상동맥 질환을 가진 심방세동 환자에서도 단독 항응고제 치료가 권장된다.⁶⁹⁷⁾ (그림 14)

Prasugrel이나 ticagrelor는 클로피도그렐과 비교하여 주요 출혈사건 위험이 증가하므로,⁶⁹⁸⁻⁷⁰²⁾ 심방세동이 동반된 급성 관동맥 증후군 환자에서는 피해야 한다. RE-DUAL PCI 연구에서 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 환자에서 는 프로톤 펌프 억제제를 병용 투약하는 것이 합리적이다.⁷⁰³⁾

수술적 재관류 치료를 받은 심방세동 환자에서는 지혈이 되는 대로 항응고 치료가 가 급적 빨리 재개되어야 하고, 이 때 클로피도그렐과 병용을 할 수 있으나, 삼제요법은 피하 도록 해야 한다.

심방세동의 빠른 맥 조절이 잘 되지 않을 경우, 심근 허혈이나 심부전이 악화될 수 있 다. 심박동수수 조절을 위한 적절한 치료로 베타 차단제나 non-dihydropyridine 계열의 칼슘 채널 차단제를 사용할 수 있다. 혈액학적 불안정 시에는 전기적 심율동 전환술을 고려 할 수 있다. 관상동맥 질환이 있는 환자에서는 vernakalant, 플레카이니드, 프로파페논은 심율동 전환을 위해 사용해서는 안 된다. 관상동맥질환이 동반된 모든 심방세동 환자에서 는 급성기 증상이 안정되는 즉시, 최적화된 위험인자 조절 (혈압관리,²⁵⁴⁾ 이상지혈증 관 리, 다른 심혈관계 위험인자에 대한 관리⁶⁰⁰⁾)이 병행되어야 한다.



혈전색전증 위험인자

- 치료를 요하는 당뇨병
- 급성관동맥증후군/재발성 심근경색의 병력
- 다혈관 질환
- 동반된 말초 혈관 질환
- 45 세 미만에서 발생한 조발성 관상동맥질환 혹은 2 년 이내 새로운 병변이 발생한 촉발성 관상동맥 질환
- 만성 신장 질환 (eGFR < 60 mL/min)
- 다혈관 스텐트 시술
- 복잡한 재관류 시술 (left main, bifurcation, CTO, last patent vessel stenting)
- 항혈소판제 사용 중 스텐트 혈전증 발생의 기왕력
- 시술과 관련된 인자들 (스텐트, expansion, dissection 유무, 스텐트 길이 등)

출혈 위험인자

- 고혈압
- 신기능 혹은 간기능 이상
- 뇌경색 혹은 뇌출혈 병력
- 출혈 병력이나 출혈 경향성
- 불안정한 INR 조절
- 고령 (> 65세)
- 병용 약제 (항)혈전제와 항혈소판제, NSAIDs), 과도한 음주

경피적 스텐트 삽입술과 관련하여 출혈 위험을 낮추기 위한 방법

- 요골동맥을 통한 시술
- 출혈 위험이 높은 환자 (고령, 위장장애, 위식도 역류증, H. pylori양성, 만성 음주자)에서 프로톤 펌프 억제제 투약
- 전처치로 aspirin만 투약, 스텐트 시술 시에 P2Y₁₂ inhibitor 추가
- 특수한 경우에만 한정적으로 GP IIa/IIIa inhibitor 사용
- 항응고제와 항혈소판제의 병용 기간을 짧게 유지

그림 14. 급성관동맥 증후군 이후 / 경피적 스텐트 삽입술 시행 후 심방세동 환자의 관리

심방세동이 동반된 급성 관동맥 증후군, 경피적 스텐트 삽입술, 만성 관상동맥 질환자에 대한 권고안

권고안	권고등급	근거수준
병용하는 항혈소판제거 있을 경우 심방세동 환자에 대한 일반적인 치료지침사항		
NOAC 사용이 가능한 환자에서는 비타민 K 길항제 대신 NOAC과 항혈소판제를 병용하는 것이 권고된다. ⁷⁰⁴⁾⁷⁰⁵⁾	I	A
출혈의 위험이 큰 환자 (HAS-BLED \geq 3)에서 단독 혹은 두가지 항 혈소판제를 병용하는 동안 출혈의 위험을 줄이기 위해 리바록사반 20 mg q.d 대신 리바록사반 15 mg q.d을 고려한다. ⁷⁰⁶⁾	IIa	B
출혈의 위험이 큰 환자 (HAS-BLED \geq 3)에서 단독 혹은 두가지 항 혈소판제를 병용하는 동안 출혈의 위험을 줄이기 위해 다비가트란 150 mg bid 대신 다비가트란 110 mg bid를 고려한다. ⁷⁰⁷⁾	IIa	B
비타민 K 길항제의 적응증이 되는 심방세동 환자에서 항 혈소판제를 병용하는 경우, 비타민 K 길항제의 용량이 목표 INR 2.0-2.5 면서 TTR > 70 %로 조절되어야 한다. ⁷⁰⁸⁻⁷¹¹⁾	IIa	B
급성 관동맥 증후군이 있는 심방세동 환자에서의 치료 지침 사항		
복잡하지 않은 경피적 스텐트 삽입술을 시행 받은 급성 관동맥 증후군을 동반한 심방세동 환자에서 스텐트 혈전증의 위험이 낮거나 스텐트 혈전증의 위험보다 출혈 위험이 높다면, 스텐트 종류와 무관하게 아스피린을 조기 중단 (\leq 1 주)하고, 12 개월까지 항응고제와 단독 P2Y12 inhibitor (클로피도그렐이 선호된다)를 유지하는 것이 권고된다. ⁷⁰⁸⁾⁷⁰⁹⁾⁷¹²⁻⁷¹⁴⁾	I	A
항응고제와 아스피린, 클로피도그렐의 삼제요법을 1 주일 이상 유지하는 것은 스텐트 혈전증의 위험이 출혈 위험보다 높은 경우 최대 1 개월 이내로 고려해야 있다.	IIa	C
만성 관상동맥 질환이 있는 심방세동 환자에서 경피적 스텐트 삽입술을 시행하는 경우의 치료 지침 사항		
복잡하지 않은 경피적 스텐트 삽입술을 시행 받은 급성 관동맥 증후군을 동반한 심방세동 환자에서 스텐트 혈전증의 위험이 낮거나 스텐트 혈전증의 위험보다 출혈 위험이 높다면, 스텐트 종류와 무관하게 아스피린을 조기 중단 (\leq 1 주) 하고, 6 개월까지 항응고제와 클로피도그렐을 유지하는 것이 권고된다. ⁷⁰⁴⁻⁷⁰⁶⁾⁷¹⁵⁾⁷¹⁶⁾	I	A
항응고제와 아스피린, 클로피도그렐의 삼제요법을 1 주일 이상 유지하는 것은 스텐트 혈전증의 위험이 출혈 위험보다 높은 경우 최대 1 개월 이내로 고려해야 있다.	IIa	C

11.4 심방 세동 환자의 급성 뇌졸중 또는 두개 내 출혈

11.4.1 원인불명의 색전성 뇌졸중 (Embolic Stroke of Undetermined Source)

최근에 발표된 두개의 무작위 대조군 연구를 포함한 현재까지의 모든 연구에서 원인불명의 색전성 뇌졸중 환자 (특히, 뇌경색의 원인이 심방세동으로 진단되지 않은 환자)에서 일상적인 NOAC 사용은 권고되지 않는다.⁷¹⁷⁾⁷¹⁸⁾

참고로, 이 두 무작위 대조군 연구의 하위 그룹 분석은 특정 하위 그룹 (예를 들어 75세 이상, 신장 기능 장애,⁷¹⁷⁾ 또는 확장된 심방⁷¹⁹⁾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. 최근에 일부 결과가 발표된 ATTICUS (Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source) (NCT02427126)]⁷²⁰⁾ trial에서는 352명의 분석된 환자에서 아스피린과 아픽사반 사용 두 그룹에서 새로운 허혈성 병변의 발생의 유의미한 차이를 보이지 않았다.⁷²¹⁾ 다만, 추가적인 분석이 진행중에 있으며, 다른 진행중인 ARCADIA 연구 [(AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke) (NCT03192215)]의 결과 또한 확인이 필요하겠다.

원인불명의 색전성 뇌졸중 환자에게는 심방세동 발견을 위한 노력이 더욱 요구된다. 예를 들어, C2HEST [관상동맥질환/만성폐쇄성 폐질환 (각 1 점), 고혈압 (1 점), 노인 (75세 이상, 2 점), 수축기 심부전 (2 점), 갑상선 질환 (갑상선 기능 항진증, 1 점)] 임상 위험 점수를 통해 심방세동 진단을 위해 ‘고위험’ 환자를 식별하고, 장기간 모니터링을 장려하는 연구도 제안되었다.⁷²²⁾

원인불명의 색전성 뇌졸중의 원인 규명을 위한 권고안

권고안	권고등급	근거수준
심방세동이 진단된 적 없이 발생한 뇌졸중 및 일과성 허혈 발작을 가진 환자에서, 24~72 시간의 심전도를 시행한다. ³⁷⁾⁷²³⁻⁷²⁵⁾	I	B
일부 심방세동이 진단된 적 없이 발생한 뇌졸중 환자 중, 심방세동을 진단하기 위해 장기간 비침습적 심전도 모니터 또는 이식형 심장 모니터를 시행한다. ⁷²⁶⁾	IIa	B

11.4.2 심방세동이 진단되지 않은 뇌졸중 후 환자

뇌졸중 후 이전에 알려지지 않은 심방세동을 진단하기 위한 노력은 2 차 예방에 중요한

의미가 있다. 이러한 환자를 대상으로 한 여러 무작위 대조군 연구는 해 최소한 8-14 회 회량의 심전도를 시행하여 심방세동의 스크리닝이 필요하다는 것을 확인하였다.

정교하고 세밀한 모니터링을 통해 심방세동 진단율이 향상될 수 있다. 50 건의 뇌졸중 후 환자에 대한 메타 분석에서 심전도를 통한 모니터링 방법과 기간에 따라 심방세동의 진단율이 향상될 수 있음이 확인되었다. 심전도만으로 응급실에서 7.7%, 연속 심전도, 지속적인 입원 환자 심전도 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 상승했다.⁷²⁷⁾

허혈성 뇌졸중/일과성 뇌 허혈증 환자의 경우, 심방세동 진단을 위해 단기 심전도 기록 후 최소 72 시간 동안 지속적인 심전도 모니터링이 권장되며, 또한 계층화된 더 긴 심전도 모니터링 접근 방식⁷²³⁾ 및 원인불명의 색전성 뇌졸중의 경우 이식형 사건 기록기 삽입을 고려되어야 한다.⁷²⁴⁾⁷²⁸⁾ 뇌졸중 후 심전도 모니터링 방법에 대해서는 비용 효율성에 대한 평가가 필요하다. 그러나 심방세동이 확인된 환자의 뇌졸중 또는 사망률에 대한 장기적인 심전도 모니터링에 따른 항응고제 처방의 효과를 평가할 수 있는 무작위 대조군 연구는 현재까지 계획되지 않았다.⁷²⁹⁾⁷³⁰⁾

11.4.3 뇌내 출혈

항응고제로 인한 뇌내 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 뇌내 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, 심방세동 환자의 뇌내 출혈의 원인과 뇌 전산화 단층촬영 및 자기공명영상의 결과에 따라 항응고제의 (재)사용은 이득을 주는 것으로 추정된다.

따라서, 뇌내 출혈 이후 심방세동 환자에서 항응고제를 재시작하기 위한 치료 결정에는 심장 전문의, 뇌졸중 전문가, 신경 외과 의사, 환자 및 가족/간병인의 여러 분야를 총괄한 의사 소통과정이 필요하다. 급성 자발성 뇌내 출혈(경막외, 경막하, 지주막하 또는 뇌내 출혈 포함) 후 위험과 이점을 신중하게 평가한 후 항응고제 재시작을 결정하여 하며, 이러한 판단 과정에 뇌 영상이 도움이 될 수 있다. 재발성 뇌내 출혈의 위험은 특정 위험 요소

가 있는 경우 증가할 수 있다. 특히 아시아 인 환자에서 NOAC 관련 뇌내 출혈의 위험이 증가한다.⁷³¹⁾

비타민 K 길항제와 비교할 때, 이전 뇌내 출혈이 없는 환자에서 NOAC을 사용하면 뇌내 출혈 위험이 약 50% 낮아지는 반면,¹⁸⁶⁾ NOAC 관련 뇌내 출혈의 크기와 결과는 NOAC 및 비타민 K 길항제와 유사하다. 현재까지 이를 증명할 무작위 대조군 연구는 없지만, 심방세동이 있는 비타민 K 길항제 복용 환자에서 뇌내 출혈이 발생하였을 경우 NOAC으로의 전환을 고려하는 것이 타당하다.⁷³²⁾

뇌내 출혈 후 항응고요법의 재시작 시기는 알려져 있지 않지만, 뇌출혈 발생 4주 경과 후 재시작을 고려하여야 한다. 재발성 뇌내 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. (그림 15)

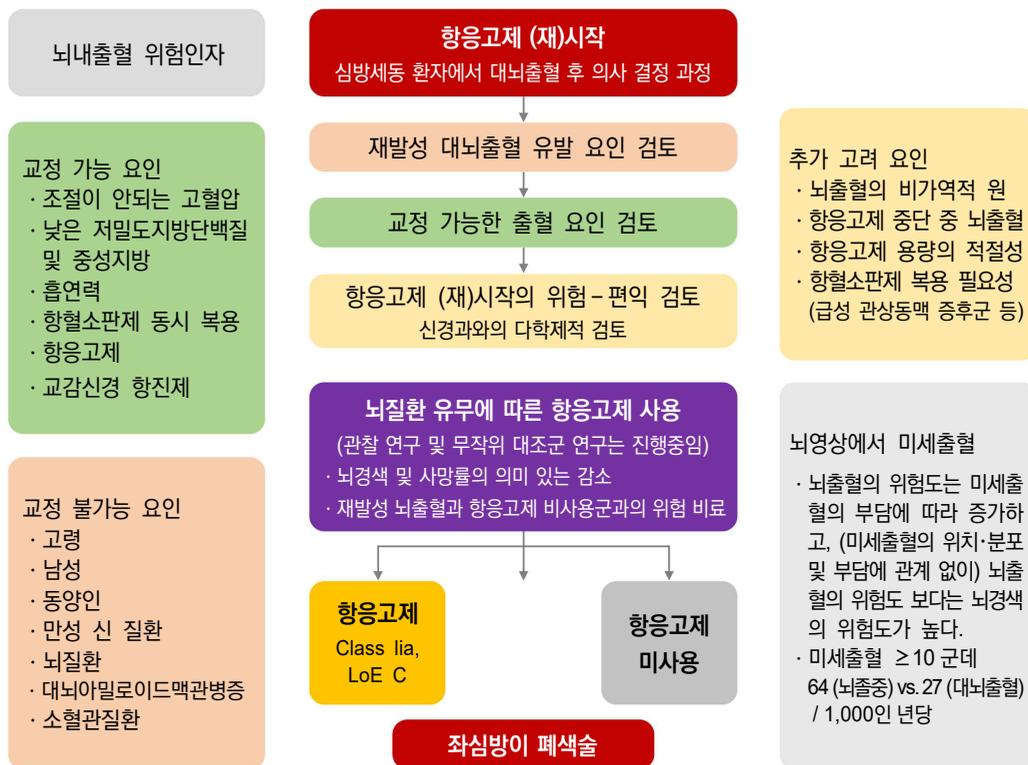


그림 15. 뇌 내 출혈 후 항응고제의 (재)시작

뇌졸중과 뇌출혈 후 뇌졸중 재발 예방을 위한 권고안

권고안	권고등급	근거수준
급성 뇌졸중 후 심방세동 환자에서 뇌졸중 재발 예방 지침 사항		
허혈성 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈 발작이 있는 심방세동의 환자에서 항응고제 금기가 아닌 경우 뇌졸중 2 차 예방이 권장되며, NOAC이 사용가능한 환자에서 비타민 K 항응고제보다 NOAC이 선호된다. ⁷¹⁷⁾	I	A
급성 허혈성 뇌졸중을 가진 심방세동 환자에서 뇌경색 48 시간 이내에는 저분자량 헤파린, 비분획 헤파린, 비타민 K 항응고제는 적용되지 않는다. ⁷³³⁾	III	B
뇌내 출혈 후 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방 지침 사항		
허혈성 뇌졸중 위험이 높은 심방세동 환자는 다음의 경우 비타민 K 항응고제보다는 NOAC을 적용하여야 한다. 이때는 출혈의 위험성에 대한 위험편익이 고려되어야 한다. • 외상성 뇌내 출혈 급성 자발성 뇌출혈(경막하, 지주막하 또는 뇌내 출혈)	IIa	C

11.5 항응고치료 중 출혈 : 관리 및 역전제

항응고제를 사용하는 동안 출혈이 발생하는 환자의 관리는 그림 16에 제시하였다. 출혈 부위 감지, 출혈의 중증도, 마지막으로 항응고제를 복용한 시점에 대한 평가가 일반적인 평가에 포함되어야 한다. 동시에 복용중인 다른 항혈전제와 출혈의 위험에 영향을 미치는 다른 요인들(알코올 남용, 신장기능)에 대해 조사해야 한다. 비타민 K 길항제를 사용하는 경우 INR과 같은 혈액 검사가 유용하다. NOAC에 대한 보다 구체적인 검사로는 다비가트란에 대해서는 희석된 트롬빈 시간, 리바룩사반, 아픽사반, 에독사반에 대해서는 anti-factor Xa 분석이 있다.⁷³⁴⁾ 그러나 이런 검사나 NOAC의 혈장 수준 측정은 실제로는 쉽게 사용할 수 있는 것이 아니며, 출혈 관리 시 반드시 필요한 것은 아니다.⁷³⁵⁾

무엇보다도 적절한 임상적 결정을 내리기 위해서는 신장 기능, 헤모글로빈, 헤마토크리트 그리고 혈소판 수의 평가와 마지막 약제 섭취 시간을 아는 것이 중요하다. 경미한 출혈은 지혈을 위해서 물리적 압박이나 간단한 수술로 치료한다. 비타민 K 길항제는 중단하더라도 즉각적인 효과 감소를 기대하기 힘든 반면 NOAC은 반감기가 짧아 투여 중단 후 12-24 시간이면 지혈이 이루어질 수 있다.

중증도의 출혈을 치료하려면 수혈이나 수액 보충이 필요할 수 있다. NOAC을 마지막으로 섭취한 시간이 평가 전 2-4 시간 미만이면 경구 활성탄을 사용하거나 위 세척을 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 농도

를 줄이는데 효과적이며 관련된 출혈의 기간 및 중증도의 감소와 연관이 있다.⁷³⁶⁾

중증 또는 치명적인 출혈은 항응고제의 항응고 효과를 즉시 역전시켜야 한다. 비타민 K 길항제의 경우 신선 동결 혈장을 투여하면 비타민 K 보다 더 빠르게 응고 기능을 회복할 수 있지만, 프로트롬빈 복합 농축액은 혈액 응고 속도가 더 빠르기 때문에,⁷³⁷⁾ 이것이 비타민 K 길항제의 항응고 효과 역전을 위한 1차 요법이다.⁷³⁸⁾ 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.⁷³⁹⁾⁷⁴⁰⁾ 그러나 이러한 역전제의 사용 이후 항응고제 중단 및 이로 인한 혈전 관련 사건 발생의 증가에 유의해야 한다. 이러한 약들은 생명을 위협하는 심각한 출혈이나 응급 수술시에 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.⁷⁴¹⁾⁷⁴²⁾

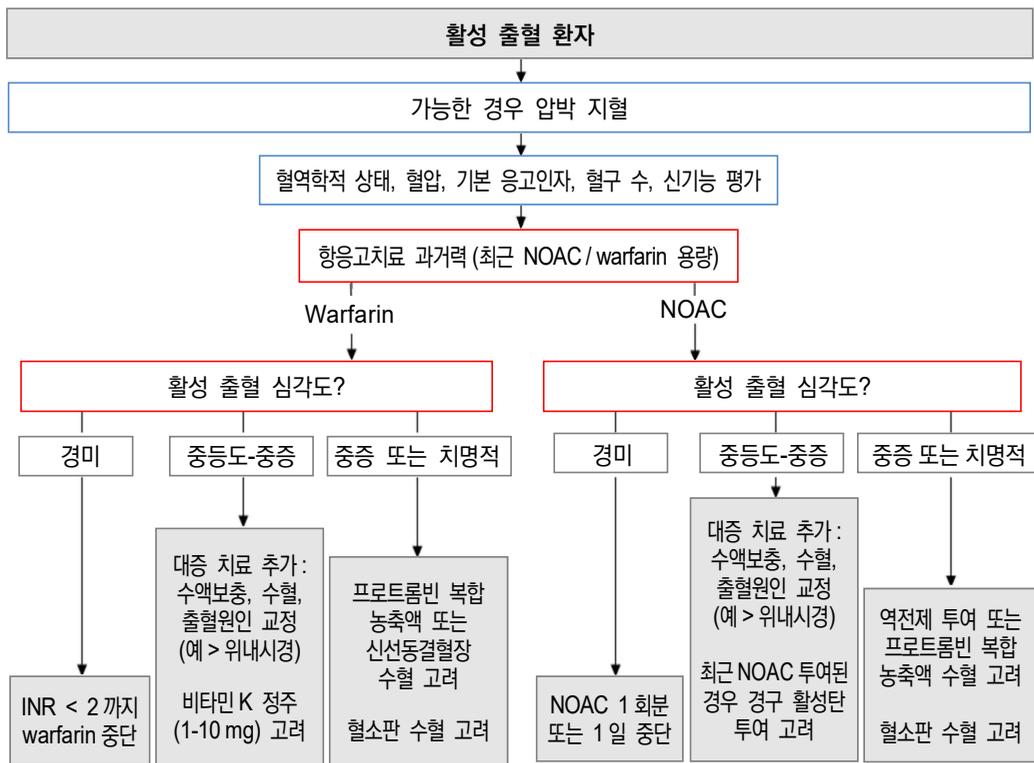


그림 16. 항응고제 투여 환자 출혈시의 처치

항응고치료 중 출혈 관리에 대한 권고안

권고안	권고등급	근거수준
중증 출혈이 발생한 심방세동 환자에서는 다음이 권고된다. 심각한 출혈이 멈추고 출혈의 원인이 확인될 때까지 항응고제를 중단한다. 출혈의 원인을 확인하고 관리하기 위한 진단 및 치료 개입이 즉시 시행되어야 한다.	I	C
중증 출혈 합병증이 발생한 비타민 K 길항제 복용 환자에서는 프로트롬빈 복합 농축액 사용을 고려한다.	IIa	C

11.6 심방세동과 심부전

심방세동과 심부전은 서로의 발생을 촉진시키고 예후를 악화시킬 뿐만 아니라, 자주 동반된다 (4.2장과 5.3장 참조); 심부전은 심방세동의 혈전색전증 위험 인자이다. NOAC의 효능과 안전성은 심부전이 있는 환자와 없는 환자에서 차이가 없는 것으로 보인다.⁷⁴³⁾⁷⁴⁴⁾

심방세동과 심부전이 있는 환자 관리는 종종 어려운 일이다. (10.2장 참조) 심부전이 동반된 심방세동 환자의 최적 목표 심박수는 불분명하지만 일반적으로 <100~110 회/분의 속도를 권장한다.⁷⁴⁵⁻⁷⁴⁷⁾ 심박수 조절 약물치료 전략은 박출률이 보존된 심부전 환자의 경우 (Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)와 박출률이 감소된 심부전 환자의 경우 (Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 다르다. 박출률이 보존된 심부전 환자에서는 베타 차단제, 딜티아젠프, 베라파밀, 디곡신은 모두 사용 가능하지만, 박출률이 감소된 심부전 환자에서는 베타 차단제와 디곡신만 사용 가능하다. 아미오다론은 두 가지 형태의 심부전 모두에서 급성 상황에서만 심박수 조절에 사용을 고려해볼 수 있다.

약물 치료로 심박수 조절에 실패할 경우, 방실결절 절제술 및 박동기 치료로 심박수를 조절할 수 있다. (10.2.1 참조) 그러나, 박출률이 보존된 심부전이 동반된 65 세 이상의 환자를 대상으로 한 관찰 연구에서 울동 조절 전략은 1 년 총 사망률이 낮은 것으로 나타났다.⁷⁴⁸⁾

혈역학적 불안정성 또는 심부전의 악화 시에는 심방세동의 응급 또는 즉각적인 전기적 심율동 전환술이 필요할 수 있지만 임상적인 상황이 심율동 전환술을 연기할 수 있는 경우 아미오다론 정주를 통한 약물 심율동 전환술을 시도해볼 수 있다. (10.2.2.2 참조) CASTLE-AF 무작위 대조군 연구에서는 좌심실 박출률이 감소된 심부전이 동반된 심방세동 환자에서 카테터 절제술 후 총 사망률과 심부전 악화로 인한 입원이 감소한 것으로 나타났고, (10.2.2.3 참조)³⁸⁶⁾ 심방세동의 카테터 절제술은 심부전이 동반된 심방세동 환자의 증상, 운동 능력, 삶의 질 및 좌심실 박출률을 개선하는 것으로 밝혀졌다.⁷⁴⁹⁾

심부전과 심방세동이 동반된 모든 환자에게는 가이드라인에 따른 심부전 치료가 제공되어야 한다.⁷⁴⁷⁾ 박출률 감소 심부전이 동반된 심방세동 환자에서 베타 차단제 치료의 사망률 감소 효과는 메타 분석에서 의문이 제기되었지만,³³⁾ Real-world 데이터를 기반으로 한 몇몇 연구들에서 예후를 개선시켰다는 보고도 있으므로 이것은 아직 일반화할 수 없다.⁷⁵⁰⁾⁷⁵¹⁾

11.7 심방세동과 심장판막질환

심장판막질환은 심방세동과 독립적으로 연관되어 있으며,⁷⁵²⁾ 심방세동 환자의 3분의 1 이상에서 다양한 정도의 심장판막질환이 동반되어 있다.⁶⁸⁶⁾ 외과적인 수술이나 경피적인 대동맥판막 또는 승모판 증재술을 받는 중증 심장판막질환을 앓고 있는 환자들 중 심방세동이 동반된 경우에는 더욱 안 좋은 임상적인 예후와 연관되어 있다.⁷⁵³⁻⁷⁵⁸⁾ 심장판막질환이 동반되지 않은 심방세동 환자들과 비교해 보았을 때, 혈전색전증과 뇌경색의 위험은 승모판 협착증과 기계판막 이외의 심장판막질환을 동반한 심방세동 환자에서는 대부분 고령과 동반 질환들과 더 밀접한 연관이 있었다.⁷⁵⁹⁾⁷⁶⁰⁾ 중등도 이상의 승모판막 협착증과 기계판막 치환술을 받은 환자들에게는 비타민 K 길항제를 사용하는 것이 권고되지만,⁷⁶¹⁾ 대동맥판막 협착증/폐쇄부전, 승모판막 폐쇄부전, 조직판막, 판막 성형술 등의 심장판막질환에서는 항응고제를 변경해야 할 증거는 없었다.⁷⁵⁹⁾⁷⁶²⁾ 4종류의 NOAC을 비타민 K 길항제와 비교한 무작위 대조군 연구들의 메타분석 결과, 뇌졸중과 전신성 혈전색전증, 출혈 위험도의 측면에서 승모판막 협착증과 기계판막 이외의 심장판막질환에서는 주요 무작위 대조군 연구의 결과와 같은 것으로 나타났다.⁷⁶³⁾ 한 관찰연구에서는 승모판 협착증이 동반된 심방세동 환자에서 NOAC이 비타민 K 길항제보다 뇌경색과 주요 출혈을 줄여 주고 좋은 결과를 보고한 것도 있다.⁷⁶⁴⁾

최근 심장판막질환의 항응고치료에 관한 기능적인 분류법이 소개되었는데, 중등도-중증 승모판막 협착증이거나 류마티스성 승모판 협착증을 1 형으로 분류하고, 나머지 모든 심장판막질환을 2 형으로 분류하였다.⁷⁶⁰⁾⁷⁶⁵⁾⁷⁶⁶⁾ 류마티스성 승모판막 질환과 경피적 대동맥판막 치환술 후 첫 3 개월 동안 NOAC 사용에 대해서는 아직 근거가 부족하다.⁷⁶⁷⁾ 심방세동이 동반되지 않은 경피적 대동맥판막 치환술을 받은 환자군에서 아스피린과 리바록사반 10 mg를 비교하는 무작위 대조군 연구는 리바록사반 치료군에서 높은 사망 위험과 혈전성 합병증과 출혈 위험으로 조기에 종료되었다.⁷⁶⁸⁾

심장판막질환을 동반한 심방세동 환자들을 위한 권고안

권고안	권고등급	근거수준
NOAC는 기계판막을 이식 받은 환자에서는 금기이다. ⁷⁶⁹⁾	III	B
중등도 이상의 승모판막 협착증이 동반된 심방세동 환자에서 NOAC의 사용은 권고되지 않는다.	III	C

11.8 심방세동과 만성신부전

심방세동과는 별도로 만성 콩팥병은 혈전성 및 출혈성 질환이다.⁷⁷⁰⁻⁷⁷²⁾ 심방세동은 만성 콩팥병 진행을 가속화할 수 있다. 만성 콩팥병 환자의 15~20%에서 심방세동을 함께 앓고 있으며,⁷⁷³⁾ 심방세동은 사망률 증가와 관련이 있으며,⁷⁷⁴⁾ 만성 콩팥병은 심방세동 환자의 40~50%에서 존재한다.⁷⁷⁵⁾ 심방세동 환자의 경우 시간이 경과함에 따라서 신장 기능이 악화될 수 있으며⁷⁷⁶⁾ 크레아티닌 청소율 악화는 신장 손상 자체보다 허혈성 뇌졸중/전신 색전증 및 출혈에 대한 더 나은 독립적인 예측 인자이다.⁷⁷⁶⁾ 심방세동에서의 뇌졸중 예방에 대한 항응고치료의 무작위 대조군 연구에서 신장 기능은 크레아티닌 청소율에 대한 Cockcroft-Gault 공식을 사용하여 평가하며 NOAC 용량 조절을 위한 크레아티닌 청소율 기준 값은 < 50 mL/min 을 사용하였다.

경증~중등도 만성 콩팥병 환자(크레아티닌 청소율 30~49 mL/min)의 경우, NOAC 와 비타민 K 길항제의 안전성과 효능은 랜드마크 NOAC 시험들에서 만성 콩팥병이 없는 환자에서와 같았다.⁷⁷⁷⁻⁷⁸⁰⁾ 따라서 뇌졸중 위험 평가 및 경구항응고제 선택에 대해 같은 기준을 적용할 수 있다.

크레아티닌 청소율 15~29 mL/m 환자의 경우 무작위 대조군 연구를 통해 비타민 K 길항제 또는 NOAC 의 효과에 대한 근거가 부족하다. 이 환자들은 본질적으로 주요 무작위 대조군 연구에서 제외되었다. 크레아티닌 청소율 ≤ 15 mL/min 인 말기 콩팥병이거나 투석 유지 중인 환자의 항응고 치료에 대한 근거는 더욱 제한적이며, 어느 정도 논란의 여지가 있다. 무작위 대조군 연구는 없지만 관찰 연구 데이터는 이 환자 집단에서 비타민 K 길항제와 비교하여 비-비타민 K 길항제 경구 항응고제를 복용하는 말기 콩팥병 환자의 출혈 위험이 감소할 수 있다고 제안하지만²⁰²⁾⁷⁸¹⁾ 최근 체계적인 고찰 연구에서 나타난 바와 같이 혈전색전증 사건의 감소에 대한 확실한 증거는 없다. 특히, 크레아티닌 청소율 ≤ 15 mL/min 이거나 투석 중인 환자에서 비-비타민 K 길항제 경구 항응고제는 유럽에서 승인 되지 않았다.

여러 무작위 대조군 연구를 통해서 말기 신장 질환 환자에서 비-비타민 K 길항제 경구 항응고제의 비교가 진행 중이다. (NCT02933697, NCT03987711) 혈액투석 중인 심방세동 환자에 대한 아픽사반 대 비타민 K 길항제 투여를 비교한 RENAL-AF 임상시험은 뇌졸중 및 출혈률에 대한 상대적이고 불완전한 결과만을 보여주고 조기에 종료되었다.⁷⁸²⁾

심방세동 환자가 신장 이식을 받은 후 항응고제 사용에 대한 무작위 대조군 연구 데이터는 없다. 이식된 신장의 추정 사구체 여과율과 병용 약물과의 잠재적인 상호작용을 고려하여 비-비타민 K 길항제 경구 항응고제의 처방과 용량을 결정한다.

11.9 심방세동과 말초동맥질환

심방세동 환자는 종종 죽상경화성 혈관 질환을 앓고 있다. 말초 동맥질환의 정의에 무증상 발목-상완 지수 ≤ 0.90 이 포함되면 혈관 질환의 유병률이 유의하게 증가한다.⁷⁸³⁾ 체계적인 고찰과 메타 분석에서 말초동맥질환이 동반되면 뇌경색의 위험을 1.3~2.5 배 유의하게 증가시키는 것이 확인되었다.⁷⁸⁴⁾ 경식도 심장초음파에서 확인된 하행 대동맥의 복잡 죽상경화반도 중요한 혈관성 뇌졸중 위험 요소이다. (10.1.1 참조)

무증상 말초동맥질환 환자의 경우 혈관 질환이 증가함에 따라 심혈관계 질환 사건의 발생 위험이 점진적으로 증가한다.²⁴⁶⁾ 그러므로 말초동맥질환 환자들은 심방세동에 대하여 간헐적으로 선별검사를 받아야 한다. 말초동맥질환을 동반한 심방세동 환자에게는 금기가 아닌 한 경구 항응고제를 처방해야 한다. 안정적인 혈관질환이 있는 환자 (지난 12개월 동안 새로운 혈관 사건이 없는 것으로 임의로 정의함)는 항혈소판제를 함께 사용할 경우 뇌졸중이나 심혈관 사건을 감소시키지 못하고 오히려 뇌출혈을 포함한 심각한 출혈을 증가시킬 수 있으므로, 경구 항응고제 단독요법으로 관리해야 한다. (11.3 참조)

10.2장에 설명된 심박수 조절 및 울동 조절의 원칙은 말초동맥질환이 동반된 심방세동 환자에게도 적용된다. 특별 고려사항은 다음과 같다. 간헐적인 파행으로 인해 말초동맥질환을 동반한 심방세동 환자의 운동 능력이 제한될 수 있다. 베타 차단제는 일부 환자에서 PAD 증상을 악화시킬 수 있으며, 이들에서는 non-dihydropyridine 계열 칼슘채널 차단제가 심박수 조절에 더 적합할 수 있다.

11.10 심방세동과 내분비질환

갑상선 질환, 말단 비대증, 갈색 세포종, 부신 피질 질환, 부갑상선 질환과 같은 내분

비 질환이나 당뇨병을 포함한 췌장 기능 장애로 인한 전해질 불균형 및 변화된 포도당 및/또는 호르몬 수치가 원인이 되어 심방세동이 발생할 수 있다. 이런 상황에서의 심방세동의 관리에 대한 데이터는 제한적이다.⁷⁸⁵⁾ 뇌졸중 예방도 다른 심방세동 환자와 같이 CHA₂DS₂-VASc 점수를 사용한 위험도 평가 원칙을 적용한다.⁷⁸⁵⁾⁷⁸⁶⁾ 갑상선 기능 항진증을 동반한 심방세동 환자의 경우 갑상선 호르몬이 정상상태가 되면 심방세동의 자발적인 전환이 자주 발생한다.⁷⁸⁷⁾ 아미오다론을 중단하는 것은 갑상선 기능 항진증에 필수적이다. 심방세동의 고주파 카테터 절제술은 안정적인 전해질 및 대사 조건에서 진행되어야 하며, 갑상선 기능 항진증 중에는 진행하지 말아야 한다.

11.11 심방세동과 소화기질환

항응고 치료 중인 심방세동 환자에서 위장관 병변은 출혈 사건으로 이어질 수 있지만, 일부 활동성 염증성 장질환에서는 심방세동과 뇌졸중의 위험을 증가시킨다.⁷⁸⁸⁾ 위장관 출혈은 경구항응고제의 잘 알려진 합병증이다. 전반적으로 NOAC의 사용은 위장 출혈 위험 증가와 관련이 있지만,⁷⁸⁹⁾⁷⁹⁰⁾ 아픽사반 또는 다비가트란 110 mg을 복용하는 환자의 출혈 위험은 비타민 K 길항제와 유사하다.¹⁸²⁾¹⁸⁴⁾ 주요 위장관 출혈 사례의 50% 이상에서 병변을 확인할 수 있다.⁷⁹¹⁾ 출혈 원인을 교정한 후 뇌졸중과 사망위험을 낮추기 위해서 경구 항응고제를 다시 시작해야 한다.⁷⁹²⁾

다비가트란으로 치료받은 환자는 소화불량을 경험할 수 있다. (RE-LY 연구에서는 11%가 소화 불량을 경험하였고, 위장 증상으로 인해 2%가 약물을 중단했다.¹⁸²⁾ 식후 복용이나 양성자 펌프 억제제를 첨가하면 증상이 호전된다.⁷⁹³⁾

간 기능 장애가 있는 심방세동 환자는 일반적으로 출혈 위험 증가(진행성 간 질환, 혈소판 감소증 및 위장관 정맥류 병변에서 간 합성 기능 저하와 관련됨) 및 허혈성 위험 증가 때문에 관리가 어렵다.⁷⁹⁴⁾⁷⁹⁵⁾ 간기능 장애가 있는 환자들은 무작위 대조군 연구에서 제외되는데,⁷⁹⁶⁾ 특히 응고 검사 결과 상 비정상적인 소견이 있는 경우 이러한 환자는 비타민 K 길항제를 사용할 때 출혈 위험이 더 높을 수 있고 NOAC를 사용할 경우, 출혈 위험이 낮을 수 있다. 데이터가 부족함에도 불구하고 진행된 간질환을 동반한 환자들의 관찰 연구에서는 NOAC 경구 항응고제 사용에 대한 우려가 제기되지 않았다.⁷⁹⁷⁾ 최근 연구에서는 간섬유화가 있는 심방세동 환자에서 비타민 K 길항제 대비 NOAC 경구 항응고제를 복용하는 경우 출혈이 증가하지 않았다.²⁴⁶⁾ NOAC 경구 항응고제의 안전성에 대한 대규모 전국 코호트 자료에서 뒷받침되고 있다.²⁴⁸⁾ 다수의 환자가 인지하지 못한 유의한 간손상이 있거나 간경변증이 있는 상태에서 NOAC 투약을 시작할 수 있는데 허혈성 뇌졸중

감소 이득이 출혈 위험보다 더 클 수 있다.²⁴⁷⁾ NOAC는 Child-Turcotte-Pugh C 등급인 간 기능 장애 환자에게는 금기이며, 리바록사반은 Child-Turcotte-Pugh B 또는 C 등급의 환자에게는 권장되지 않는다.⁷⁹⁸⁾

11.12 심방세동과 혈액질환

빈혈은 경구 항응고제 관련 주요 출혈의 독립적인 예측 인자이다.¹⁶⁸⁾⁷⁹⁹⁾ 인구 기반 심방세동 코호트에서 빈혈은 주요 출혈과 낮은 치료농도 유지시간이 관련이 있었고 반면, 중등도 또는 중증 빈혈이 동반된 심방세동 환자에서는 경구 항응고제 사용이 더 큰 출혈 사건과 관련이 있었으나, 혈전색전증 위험은 감소시키지 못했다.⁷⁹⁸⁾ 혈소판 감소증은 출혈 위험 증가와 관련이 있다. 항응고제 치료 전과 치료 중 빈혈과 혈소판감소증의 원인을 찾고 교정해야 한다. 혈소판 수가 $<100/\mu\text{L}$ 인 환자의 경구 항응고제 사용에 대한 결정 과정에는 혈액학자를 포함한 다학제적 접근을 통해서 혈전증 및 출혈 위험의 균형을 맞추고 교정 가능한 문제 해결하는 과정이 필요하다. 일부 항암 화학요법 약물은 심방세동 발생 위험을 증가시키거나 (예: 이브루티닙, 멜팔란, 안트라사이클린)⁸⁰⁰⁻⁸⁰²⁾ 혈소판 기능을 손상시켜 출혈 위험을 증가시킨다. (예: 이브루티닙)⁸⁰³⁾⁸⁰⁴⁾

11.13 심방세동을 동반한 노약자

심방세동의 유병률은 연령이 증가함에 따라 점진적으로 증가하며,¹³⁾¹⁶⁾²⁶⁾⁸⁰⁵⁻⁸⁰⁹⁾ 나이는 부정적인 결과에 대한 독립적인 위험 인자이다.⁸⁰⁵⁾⁸¹⁰⁻⁸¹²⁾ 노인 환자들에서 경구 항응고제 사용을 뒷받침하는 충분한 증거들에도 불구하고 경구 항응고제를 처방 받을 가능성이 낮다.⁸¹³⁻⁸²⁰⁾ 경구 항응고제를 사용하는 고령 환자들에서 출혈의 절대 위험 증가를 감안하더라도 노쇠함, 동반질환 및 낙상 위험 증가는 경구 항응고제 사용의 이득을 초과하지 않는다.¹⁶¹⁾⁸²¹⁻⁸²⁶⁾ 무작위대조군연구²¹⁵⁾⁸²⁷⁾ 메타 분석¹⁸⁶⁾⁸²⁸⁾ 및 대규모 등록 연구²³⁴⁾⁸¹³⁾⁸²¹⁾⁸²⁹⁾의 증거가 고령환자에서의 경구 항응고제 사용을 뒷받침한다. 고령에서 항혈소판제는 비타민 K 길항제보다 더 효과적이지도 안전하지도 않거나 더 해로울 수도 있지만²³⁴⁾ NOAC은 비타민 K 길항제 대비 전반적으로 더 나은 위험-이익 프로필을 보여준다.¹⁸⁶⁾²¹⁵⁾²³⁴⁾⁸²⁸⁾⁸³⁰⁻⁸⁴⁰⁾ 감량된 용량으로 경구 항응고제를 처방할 경우 심방세동의 혈전 사건 예방에 덜 효과적이다.⁸¹⁵⁾⁸⁴¹⁻⁸⁴³⁾

심박수 조절은 전통적으로 선호되는 치료 전략이지만 고령환자에서 심박수 조절과 울

동 조절 중 어느 것을 선택할 지에 대한 근거는 불충분하다.⁸⁴⁴⁻⁸⁴⁷⁾ 제한된 근거이지만 심방세동 치료를 위한 심율동 전환술, 심박동기 이식술, 카테터 절제술 등 모든 심박수 조절 및 울동 조절 옵션의 선택에 있어서 어떠한 나이 제한도 없음을 뒷받침했다. 고령 환자에서도 선택적으로 심방세동의 카테터 절제술을 시행하는 것은 젊은 환자와 비슷한 수준의 성공률⁸⁴⁸⁻⁸⁵⁹⁾과 납득 가능한 수준의 합병증 발생률⁸⁴⁹⁻⁸⁵¹⁾⁸⁵³⁻⁸⁶⁵⁾을 보이면서도 효과적이고 안전할 수 있다. 그럼에도 불구하고 일부 연구들⁸⁶⁶⁻⁸⁶⁸⁾에서 연령은 심방세동의 카테터 절제술의 합병증 예측 인자였으며, 카테터 절제술의 장기간 추적 연구에서는 심방세동/조동의 재발, 사망, 주요 심장 사건 발생이 증가가 연령과 관련이 있었다.⁸⁶²⁾ 또한, 조기 울동 조절 치료의 심혈관계 합병증 예방 효과 역시 75 세 이상에서는 뚜렷하지 않았다.⁸⁶⁹⁾

11.14 심방세동과 인지기능 장애/치매

심방세동 환자에서 인지기능 장애를 효과적으로 예방하기 위한 근거들은 대부분 관찰 연구들에서 나온 것인데 경구 항응고제가 뇌졸중 위험이 있는 심방세동 환자를 보호해주어 뇌졸중 예방 뿐만 아니라 인지기능 장애 예방에도 효과적일 수 있다.⁸⁷⁰⁾⁸⁷¹⁾ 비타민 K 길항제를 사용한 항응고치료의 질 (예, 치료농도 유지시간)은 추가적인 이득을 기대할 수 있고 낮은 치료농도 유지시간 및 치료 수준 이상의 INR 값은 높은 치매 위험과 관계가 있었다.⁸⁷²⁾⁸⁷³⁾ NOAC이 치매 예방에 비타민 K 길항제보다 우수할 수 있다는 일부 연구에서 제한된 증거가 있다.⁸⁷⁴⁻⁸⁷⁷⁾ 최근 관찰연구 데이터는 뇌졸중 예방을 위해 경구항응고제가 필요하지 않은 저위험 심방세동 환자에서도 경구항응고제의 보호 효과를 보여주었다.⁸⁷⁸⁾ 인지 기능을 평가변수로 삼은 여러 무작위 대조군연구들이 진행 중이며, 경구 항응고제 (NOAC과 비타민 K 길항제)의 역할에 대한 더 많은 통찰력을 제공할 것이다.⁸⁷⁹⁾

반대로, 인지 장애는 치료 유지에 영향을 미쳐⁸⁸⁰⁾⁸⁸¹⁾ 심방세동 환자의 치료 결과에 영향을 미칠 수 있다. 심방세동의 카테터 절제술 후 MRI를 통해 무증상 뇌병변이 발견되지만 이것이 통계적으로 충분한 의미를 갖지 못하지만 인지기능 장애를 일으키지는 않는 것으로 AXAFA-AFNET 5연구에서 확인되었다.⁵³⁷⁾ 최근 연구들에서는 심방세동 카테터 절제술이 약물 치료에 비해서 치매 발생의 위험도가 27 % 감소한 결과가 있었고⁸⁸²⁾ 범위를 넓혀 적극적인 울동 조절 치료가 심박수 조절 치료에 비해 치매 발생의 위험도가 14 % 감소한 결과를 보였다.⁸⁸³⁾

11.15 심방세동 및 선천성 심장질환

선천성 심장병 환자의 생존율이 이전보다 높아졌으나 심방세동의 관리에 대한 데이터는 부족되었으며 이용 가능한 증거는 주로 관찰 연구 또는 대규모 임상시험들에서 추정된 것이다.

심방세동 (또는 심방조동 또는 심방내 회귀성 빈맥)과 선천성 심장병을 갖고 있는 환자의 경우 수술적 교정을 받은 청색증 선천성 심장병, 폰탄 수술 등을 받은 경우 모두 경구 항응고치료를 권장한다.⁸⁸⁴⁾ 다른 선천성 심장질환을 동반한 심방세동 환자에서 경구 항응고치료에 대한 위험도 평가방법은 일반적인 심방세동 환자의 위험도 평가방법을 따라야 한다. 특히, 비-비타민 K 길항제 경구 항응고제는 기계 심장 판막 환자에게 금기 사항이지만, 조직 판막을 갖고 있는 환자들에서는 안전한 것으로 보인다.⁸⁸⁵⁾⁸⁸⁶⁾

베타차단제, 베라파밀, 딜티아젠클, 디기탈리스와 같은 심박수 조절 약물은 서맥이나 저혈압의 위험이 있으므로 사용에 주의가 필요하다. 울동 조절 전략 (예: 아미오다론)이 효과적일 수 있다. 폰탄 수술을 받은 환자에서는 나트륨채널 차단제가 심방 부정맥의 절반을 억제할 수 있지만 부정맥을 유발할 수 있어 주의가 필요하다. 심율동 전환이 계획된 경우 선천성 심장병과 심방의 빈맥성 부정맥을 동반한 환자에서는 혈전이 흔하므로 3주간의 항응고치료와 경식도 심장 초음파를 고려하는 것이 바람직하다.⁸⁸⁷⁾⁸⁸⁸⁾

심방중격결손 환자의 경우 심방세동 또는 심방조동의 위험을 줄이기 위해 40대 이전에 폐쇄를 고려할 수 있다.⁸⁸⁹⁾ 난원공 개존증 폐쇄술을 받은 뇌졸중 환자들은 심방세동의 위험을 증가시킬 수 있지만,⁸⁹⁰⁾ 난원공 개존증과 심방세동이 있는 환자에서 뇌졸중 예방을 위해 난원공 폐쇄가 권장되지 않으며 경구 항응고제 사용은 기존의 뇌졸중 위험도 평가방법을 사용하여 결정한다. 심방세동의 병력이 있는 환자의 경우 중격결손 폐쇄 시 심방세동에 대한 수술이나 카테터 절제술을 고려해야 한다.⁸⁹¹⁻⁸⁹³⁾ 심방중격 결손 수술 후 말기 심방 부정맥에서 심방세동 카테터 절제술은 심방 부정맥 치료에 효과적일 가능성이 높다.⁸⁹⁴⁾

선천성 심장병 환자에서 심방세동 치료에 대한 권고안

권고안	권고등급	근거수준
<ul style="list-style-type: none"> 심장 내 교정술을 받았거나, 청색증을 동반하거나, 폰탄 완화술 또는 체순환 우심실 (systemic right ventricle) 이 있고 심방세동, 심방조동 또는 심방 내 회귀성 빈맥의 병력이 있는 모든 성인 환자에서 경구 항응고제 사용을 고려해야 한다.⁸⁸⁴⁾ 심방세동과 그 외의 선천성 심장병 환자의 경우 성별 이외의 뇌졸중 위험인자를 한가지 이상 갖고 있는 경우 항응고치료를 고려해야 한다.⁸⁸⁴⁾ 	Ila	C

권고안	권고등급	근거수준
<p>심방세동에 대한 수술은 다음과 같은 환자에게 고려되어야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 심방중격 결손증의 수술적 폐쇄가 필요하고 증상이 있는 심방 부정맥의 기왕력이 있는 환자 (심방절제술은 심방중격 결손증 폐쇄술 시 고려해야 한다).⁸⁹¹⁻⁸⁹³⁾ • Cox-Maze 수술은 다음과 같은 경우에 고려한다. <p>증상이 있는 심방세동 환자 및 선천성 심장 결손의 수술적 교정의 적응증에 해당하는 경우, 수술은 경험이 풍부한 센터에서 진행되어야 한다.⁸⁹¹⁻⁸⁹³⁾</p>	Ia	C
<p>선천성 심장병과 연관된 심방 부정맥에 대해서 심방세동 카테터 절제술은 숙련된 기관에서 시행할 때 고려할 수 있다.⁸⁹⁴⁾</p>	Ib	C
<p>선천성 심장병 환자의 경우 심율동 전환술 전 3주간의 항응고 요법과 경식도 심초음파를 함께 고려할 수 있다.⁸⁹⁵⁾⁸⁹⁶⁾</p>	Ib	C

11.16 유전성 심근병증과 일차성 부정맥 증후군에서 심방세동

유전성 심근병증 및 원발성 부정맥 증후군 환자에서 심방세동의 발생률과 유병률은 더 높다.⁸⁹⁵⁻⁹²⁹⁾ 때로는 심방세동이 나타나거나 임상적으로 명백한 특징인 경우도 있지만,⁹³⁰⁻⁹³⁴⁾ 종종 임상적으로 나쁜 예후와 관련이 있다.¹³²⁾⁸⁹⁵⁾⁹¹⁰⁾⁹¹²⁾⁹¹⁸⁾⁹¹⁹⁾⁹²¹⁾⁹³⁵⁻⁹³⁹⁾ 다음과 같은 중요한 의미가 있다:

- 항부정맥제를 사용하는 것이 어려울 수 있다. 선천성 긴 QT 증후군에서는 QT간격 연장과 염전성 심실빈맥 위험 증가로 많은 약물이 금기다. (<http://www.crediblemeds.org>) 브루가다 증후군에서는 class I 항부정맥제가 금기다. (<http://www.brugadadrugs.org/>). 장기 사용의 부작용으로 인해 이와 같은 젊은 환자군에서 아미오다론을 만성적으로 사용하는 것은 문제가 된다.
- 삽입형 제세동기를 이식받은 환자의 경우 심방세동은 부적절한 충격의 흔한 원인이다.⁹¹⁸⁾⁹²²⁾⁹⁴⁰⁻⁹⁴³⁾ 빠른 심실 세동 영역을 210-220 회/분 이상의 단일구간으로 설정하고 감지 시간을 길게 프로그래밍하는 것이 안전하며,⁹⁰⁶⁾⁹⁰⁷⁾⁹⁴⁴⁾ 이것은 느린 단형 심실빈맥이 기록된 적이 없는 환자에게 권장된다. 심방 리드 이식은 베타차단제 치료 중 심각한 서맥이 있는 경우에 고려할 수 있다.
- 볼프-파킨슨-화이트 증후군과 심방세동 환자는 부전도로를 통해 심방 전기 활동이 심실로 빠르게 전도되어 발생하는 빠른 심실세동 및 급사 위험이 높으므로 위험하다.⁹⁴⁵⁾⁹⁴⁶⁾ 조기 흥분을 동반한 심방세동 (pre-excited AF)으로 인하여 혈액학적으로 불안정한 환자들에게 직류 심율동 전환은 언제든 제공 가능해야 하며, 방실 전도를 조절하는 약물들 (예: 베라파밀, 베타 차단제, 디곡신)은 사용을 피해야 한다.⁹⁴⁷⁾⁹⁴⁸⁾ 이부틸라이드 (Ibutilide)를

이용한 약리학적 심율동 전환을 시도할 수 있으나,⁹⁴⁹⁾ Class IA 항부정맥제 (프로카인아마이드)와 Class IC 항부정맥제 (프로파페논, 플레카이니드)는 방실결절에 영향을 끼치기 때문에 주의해서 사용해야 한다.⁹⁵⁰⁻⁹⁵³⁾ 아미오다론은 부회로의 전도를 촉진시킬 수 있으므로 조기 흥분을 동반한 심방세동에서 안전하지 않을 수 있다.⁹⁵³⁾

11.17 임신기간 중 심방세동

심방세동은 임신 중 가장 빈번한 부정맥 중 하나이며,⁹⁵⁴⁾ 특히 선천성 심장병이 있는 여성의 경우⁹⁵⁵⁾⁹⁵⁶⁾ 고령의 산모인 경우,⁹⁵⁴⁾⁹⁵⁷⁾⁹⁵⁸⁾ 사망 위험의 증가와 관련이 있다.⁹⁵⁴⁾ 빠른 방실 전도는 산모와 태아에게 심각한 혈액학적 결과를 초래할 수 있다.

임신은 응고 항진 상태와 연관되어 있으며 혈전색전증 위험이 증가한다. 특정 상황에서의 근거가 부족하면 임신하지 않은 경우와 마찬가지로 동일한 규칙이 적용된다.⁹⁵⁹⁾ 재태 기간에 따른 경구 및 비경구 항응고 요법에 대한 자세한 실제 권장 사항은 다음과 같다. 두 번째 및 세 번째 3분기 동안 저용량 및 고용량 비타민 K 길항제를 사용하며, 분만 시기에 따라 저분자량 헤파린 (LMWH)에서 미분획 헤파린 (UFH)으로의 전환 시기, 치료 효과의 조절 등은 최신 유럽 심장학회 임신 가이드라인에 나와 있다.⁹⁵⁹⁾ 임상적으로 유의한 승모판 협착증에서는 즉각적인 항응고치료가 필요하며, 첫 삼 분기와 마지막 삼 분기에 치료 용량의 저분자량 헤파린을 사용하고 두 번째 삼 분기에는 일반적인 INR 목표로 비타민 K 길항제 또는 저분자량 헤파린을 사용한다. 임신 중에는 비-비타민 K 길항제 경구 항응고제 사용이 금지된다. 질식 분만은 대부분의 여성에게 권장되어야 하지만 산모가 비타민 K 길항제를 복용하는 동안에는 태아 두개 내 출혈의 위험 때문에 금기다.⁹⁵⁹⁾

빠른 심박수 조절을 위해 베타 차단제 정맥 주사가 권장된다. 베타-1 선택적 차단제 (예: 메토프롤롤 및 비소프롤롤)는 일반적으로 안전하며 첫 번째 선택약제로 권장된다.⁹⁵⁹⁾ 베타 차단제가 심박수 조절에 실패하면, 디곡신과 베라파밀을 고려한다.

율동 조절은 임신 중에 선호되는 치료 전략이다. 혈액학적 불안정성 또는 산모나 태아에 대한 상당한 위험이 있는 경우 전기적 심율동 전환이 권장된다. 태아의 혈액 흐름에 손상을 주지 않고 안전하게 시행할 수 있으며⁹⁶⁰⁾ 그에 따른 태아 부정맥이나 조기 진통의 위험은 낮다.⁹⁶¹⁾⁹⁶²⁾ 태아 심박수는 심율동 전환 후에 정기적으로 조절되어야 한다.⁹⁶³⁾ 일반적으로 심율동 전환은 항응고 요법이 선행되어야 한다. (10.2.2.6 참조)⁹⁵⁹⁾ 구조적 심장 질환이 없고 혈액학적으로 안정된 환자의 경우, 이부틸라이드 또는 플레카이니드 정맥 주사를 고려할 수 있지만 경험은 제한적이다.⁹⁶⁴⁾⁹⁶⁵⁾ 방실결절차단 약제가 실패할 경우 심방

세동 예방을 위해 플레카이니드, 프로파페논 또는 소타롤을 고려해야 한다. 심방세동 카테터 절제술은 임신 중에는 역할이 없다.

임신 중 심방세동 관리에 대한 권고안

권고안	권고등급	근거수준
급성 관리		
혈역학적으로 불안정하거나 조기 흥분을 동반한 심방세동의 경우에는 즉각적인 전기적 심율동 전환 ^a 이 권장된다. ⁹⁶⁰⁾⁹⁶¹⁾⁹⁶⁴⁾	I	C
비후성 심근병증이 있는 임신부의 경우, 지속성 심방세동에 대해서 심율동 전환 ^a 을 고려해야 한다. ⁹⁶⁶⁾	IIa	C
구조적으로 정상적인 심장을 가진 안정적인 환자의 심방세동을 종료시키기 위해서는 이부틸라이드 또는 플레카이니드 정맥주사를 고려할 수 있다. ⁹⁶⁵⁾	IIb	C
장기적인 관리 (경구 약물치료)		
헤파린이나 비타민 K 길항제를 이용한 치료적 항응고요법은 임신 단계에 따라서 권장된다. ⁹⁵⁹⁾	I	C
베타 선택적 차단제는 심방세동의 심박수 조절을 위해서 권장된다. ^b	I	C
플레카이니드, ^c 프로파페논, ^c 또는 소탈롤 ^d 은 방실결절 차단약제 ^d 가 실패할 경우 심방세동 예방을 위해 사용을 고려한다.	IIa	C
베타차단제가 실패할 경우 심박수 조절을 위해 디곡신 ^e 이나 베라파밀 ^e 을 고려한다.	IIa	C

- ^a 심방세동의 심율동 전환은 일반적으로 항응고 치료보다 먼저 시행되어야 한다.
- ^b 아테놀롤은 더 높은 비율의 태아 성장 지연과 연관되어 있으므로 권장되지 않는다.⁹⁶⁷⁾
- ^c 플레카이니드와 프로파페논은 방실결절차단제와 병용해야 하지만, 구조적 심장질환, 좌심실 기능 감소, 섬유속 차단은 제외해야 한다.
- ^d Class III 약물은 QTc 연장된 경우 사용되어서는 안 된다.
- ^e 방실 결절 차단약제는 안정 시 심전도에서 조기 흥분이 보이거나 조기 흥분을 동반한 심방세동 상태인 환자에게 사용해서는 안 된다.

2015년 6월 미국 FDA에 의해서 이전의 약물 치료가 필요한 임신부의 상담을 위한 약물 분류 체계인 A~X 카테고리에는 설명적인 위험 요약과 동물 및 임상 데이터에 대한 자세한 정보를 제공하는 임신 및 수유 표시 규칙으로 되었다.

11.18 전문 운동선수에서 심방세동

적당한 신체 활동은 심혈관 건강을 개선하고 심방세동을 예방하는 반면, 강렬한 스포츠 활동은 심방세동 위험을 증가시킨다.⁹⁶⁸⁾⁹⁶⁹⁾ 운동선수는 통상적인 심방세동 위험 인자의

유병률이 낮음에도 불구하고 앉아서 생활하는 개인에 비해 평생 심방세동 위험이 약 5배 증가한다.⁶¹⁵⁾⁹⁶⁸⁾ 운동선수의 심방세동 위험 요인에는 남성, 중년, 지구력 운동, 큰 키, 1,500~2,000 시간을 초과하는 평생 총 운동량이 포함된다.⁶¹⁵⁾⁹⁷⁰⁻⁹⁷³⁾ 달리기, 사이클링, 크로스컨트리 스키와 같은 지구력 운동⁹⁶⁸⁾⁹⁷⁴⁾에서 심방세동 위험이 가장 높다.

무작위 대조시험을 통한 근거가 없어 운동선수의 심방세동 관리에 대한 사항은 주로 비운동선수의 데이터와 전문가의 의견에 따라 권고 된다.⁹⁷⁵⁾ 항응고제의 필요성은 임상적 위험 요인에 따라 결정한다. 경구 항응고제를 복용 중인 환자는 직접적인 신체 접촉이 있거나 외상 위험이 있는 운동은 하지 않는 것이 좋다. 운동선수는 동서맥과 동정지의 유병률이 높기 때문에 의학적 치료는 종종 금기이거나 내약성이 좋지 않다.⁶¹⁶⁾⁹⁷⁶⁾ 디곡신과 베라파밀은 운동과 연관된 심방세동일 때에는 심박수 조절에 효과가 없는 경우가 많은 반면, 베타 차단제는 내약성이 좋지 않거나 때때로 금지될 수 있다. “Pill-in-the-pocket” 치료법을 사용할 경우 플레카이니드 또는 프로파페논 섭취 후에는 심방세동이 종료되고 약물 반감기의 두 배의 시간이 경과할 때까지 스포츠 활동을 피해야 한다.³⁴⁰⁾ 심방세동의 카테터 절제술은 종종 운동선수에서 선호되며, 비록 소규모 연구이지만 운동을 하는 집단과 운동을 하지 않는 집단 모두에서 비슷하게 효과적이었다.⁹⁷⁷⁾⁹⁷⁸⁾

심방세동 환자의 스포츠 활동에 대한 권고안		
권고안	권고등급	근거수준
장기간의 강렬한 스포츠 활동이 심방세동을 촉진할 수 있음을 전문 운동선수에게 상담하는 것이 권장되며, 심방세동 예방을 위해서는 적당한 신체 활동이 권장된다. ⁶¹⁵⁾⁹⁶⁸⁾⁹⁷²⁾⁹⁷⁹⁻⁹⁸²⁾	I	B

11.19 수술 후 심방세동

수술 전후 (Peri-operative) 심방세동은 진행 중인 수술, 시술 중 부정맥이 시작된 것을 지칭한다. 이는 심장 수술을 받는 환자에게 가장 의미가 있다. 수술 전후 심방세동을 줄이기 위해 전처리 또는 급성 약물 치료를 통해 수술 전후 AF 발생률을 줄이기 위한 여러 전략이 시도되었지만 대규모 무작위 대조 연구의 증거는 부족하다. 아미오다론은 수술 전후 심방세동 예방을 위해 가장 자주 사용되는 약물이다.⁹⁸³⁾

수술 후 바로 발생하는 심방세동으로 정의되는 수술 후 심방세동은 임상적으로 주요한 문제이며,⁹⁸⁴⁾⁹⁸⁵⁾ 심장 수술 후 환자의 20~50%,⁹⁸⁶⁾⁹⁸⁷⁾ 비심장 흉부 수술 후 10~30%,⁹⁸⁸⁾ 혈관 또는 대형 대장 수술 후 5~10%에서 발생하며⁹⁸⁹⁾ 수술 후 2~4일 사이에 발생률이

가장 높다.⁹⁹⁰⁾ 심방세동 유발 요인과 기존 심방 기질에 영향을 미치는 수술 중 및 수술 후 변화는 다음과 같은 심방 취약성을 증가시킬 수 있다. 많은 수술 후 심방세동은 스스로 종료되거나 일부는 증상이 없지만 수술 후 심방세동은 향후 5년 내에 심방세동 재발 위험이 4~5 배로 높았다.⁹⁹¹⁾⁹⁹²⁾ 이는 또한 수술 후 심방세동이 없는 환자에 비해 뇌졸중, 심근경색 및 사망의 위험 인자인 것으로 나타났다.⁹⁹³⁾⁹⁹⁴⁾

수술 후 심방세동의 다른 결과로는 혈액학적 불안정성, 입원 기간 연장, 감염, 신장 합병증, 출혈, 병원 내 사망 증가, 의료 비용 증가 등이 있다.⁹⁸⁵⁾⁹⁹⁵⁾⁹⁹⁶⁾ 수술 후 심방세동의 관리 방법은 다음과 같다. (그림 17)

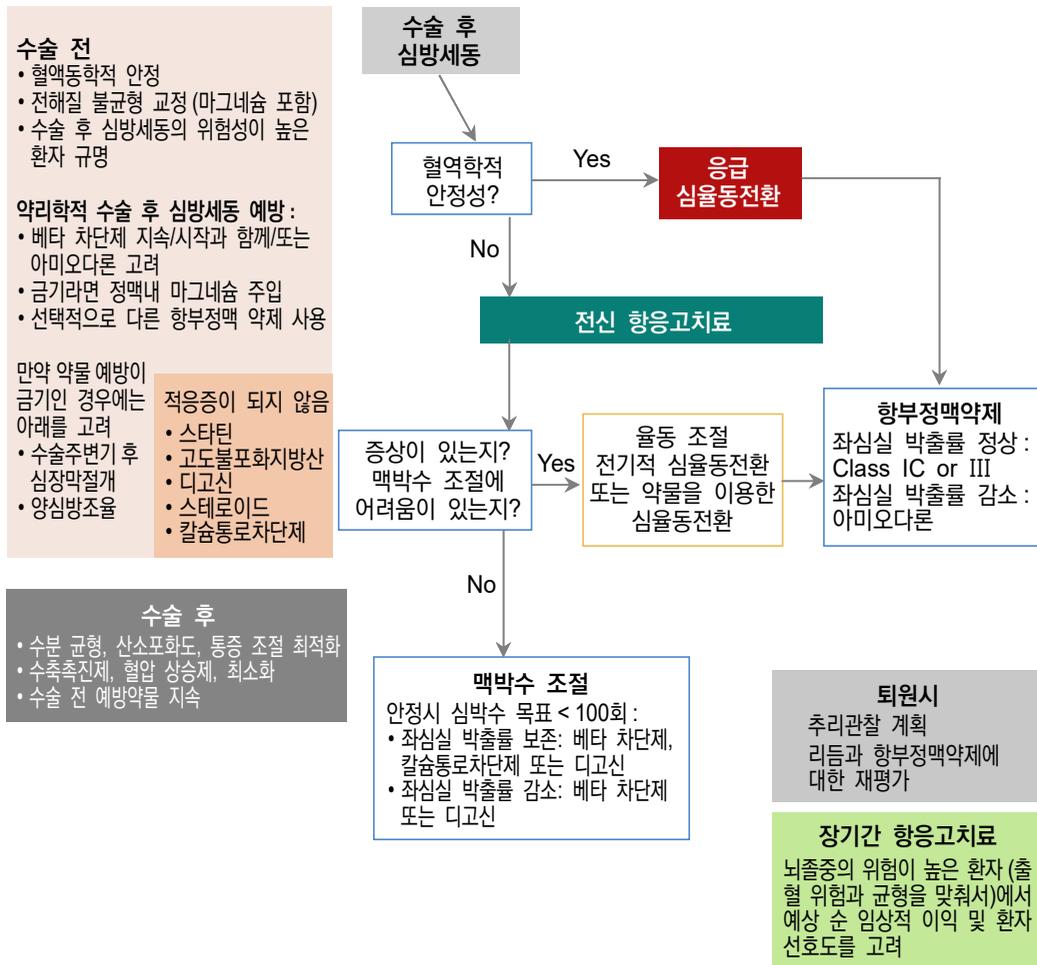


그림 17. 수술 후 발생한 심방세동의 관리 방법

11.19.1 수술 후 심방세동의 예방

심장 및 비심장 수술에서 수술 전 베타 차단제 (프로프라놀롤, 카르베딜롤 + N-아세틸 시스테인) 사용은 수술 후 심방세동 발생률 감소와 관련이 있지만⁹⁹⁷⁻¹⁰⁰⁰ 사망, 뇌졸중 또는 급성 신장 손상과 같은 주요 부작용 감소시키지 못했다.¹⁰⁰¹ 특히, 비심장 수술 환자를 대상으로 한 대규모 무작위 대조군연구에서 수술 전후 메토프롤롤은 사망 위험 증가와 관련이 있었다.¹⁰⁰² 메타분석에서 아미오다론 (경구 또는 정맥)과 베타 차단제는 수술 후 심방세동을 감소시키는 데 동등하게 효과적이었지만¹⁰⁰³ 이들의 병용은 베타 차단제 단독보다 더 효과적이었다.¹⁰⁰⁴ 아미오다론의 낮은 누적 용량 (<3,000 mg)이 효과적일 수 있으며 부작용도 더 적었다.¹⁰⁰⁵⁻¹⁰⁰⁷ 스타틴^{1008,1009} 마그네슘,¹⁰¹⁰ 소탈롤,⁹⁹⁹ 콜히친,¹⁰¹¹ 후방 심낭 절개술,^{1012,1013} (양)심방 조율,⁹⁹⁹ 및 코르티코스테로이드¹⁰¹⁴을 사용한 연구 결과, 수술 후 심방세동을 감소시키는 효과는 강력하지 않다. 2개의 대규모 무작위 대조군 연구에서는 스테로이드 정맥 주사가 심장 수술 후 수술 후 심방세동 발생에 유의한 효과가 없었다.^{1015,1016} 최근의 COP-AF (Colchicine For The Prevention of Perioperative Atrial Fibrillation In Patients Under Thoracic Surgery) 무작위 대조시험에서는 수술 후 심방세동 예방을 위한 콜히친 투여 시 플라시보 대비 일차 결과인 심방세동 및 심근 손상 발생률에 차이가 없었다.¹⁰¹⁷

11.19.2 혈전-색전 사건의 예방

대규모 메타 분석에서, 수술 후 심방세동 환자는 수술 후 심방세동이 없는 환자에 비해 조기 뇌졸중 확률이 62 % 더 높았고 장기 뇌졸중 위험이 37 % 더 높았고 (1년 이후 뇌졸중 발생률은 각각 2.4 % 대 0.4 %), 조기 사망 확률은 44 %, 장기 사망 위험은 37 % 더 높았다. 장기 뇌졸중 위험은 심장 수술 후 심방세동보다 비심장 수술 후 심방세동의 경우 훨씬 더 높았다 (HR 2.00 ; 비심장 수술 후 심방세동 95 % CI 1.70-2.35 대 HR 1.20; 심장 수술 후 심방세동 95% CI 1.07-1.34 ; P<0.0001).⁹⁹³

그럼에도 불구하고, 수술 후 심방세동 환자에서 경구 항응고제의 효과에 대한 증거는 그다지 확고하지 않다.^{996,1018-1023} 관찰연구 데이터는¹⁰²⁴ 관상동맥우회술 관련 수술 후 심방세동은 수술과 무관한 심방세동과 장기 예후 측면에서 동일하지 않을 수 있지만, 추적 기간 동안 경구 항응고제를 사용하는 것은 경구 항응고제를 사용하지 않는 경우에 비해 수술 후 심방세동과 수술과 무관한 심방세동 모두에서 혈전색전증 사건의 위험이 유의하게 낮은 것을 보고하였다.¹⁰²⁴ 보고된 바에 따르면, 비 심장수술 후 심방세동은 수술과 무관한 심방세동과 유사한 장기 혈전색전증 위험성을 갖고 있었고 경구 항응고제 치료는 두 그룹 모두에서 비교적 낮은 혈전색전증 사건 및 모든 원인으로 인한 사망 위험과 관련

이 있었다.¹⁰²⁵⁾ 심장수술 후 심방세동에 대한 지속적인 무작위 대조군 연구 [PACES (CABG 후 새로 발병한 수술 후 심방세동에 대한 항응고제 사용 연구); NCT04045665] 및 비심장 수술에 대한 무작위 대조군 연구 (ASPIRE-AF; NCT03968393) 결과는 수술 후 심방세동이 발생하는 환자에게 최적의 장기 경구 항응고제 사용에 대한 정보를 알려줄 것이다.

수술 후 심방세동이 있는 혈액학적으로 불안정한 환자의 경우, 응급 직류 심율동 전환 (또는 임상 상황에 부합하는 경우 아미오다론⁹⁹⁹⁾ 또는 베르나칼란트⁵⁴¹⁾의 정맥 주사)이 필요하다. 심장 수술 후 심방세동 환자를 대상으로 한 최근 무작위 대조군 연구에서 심박수 조절과 율동 조절 모두 서로에 대해 임상적 순이익을 보이지 못하였다.⁹⁸⁷⁾ 따라서 심박수 조절이나 율동 조절 치료 결정은 증상에 따라 이루어져야 하며, 비응급 심율동 전환은 다음의 원칙을 따라야 하며 심율동 전환 시 항응고치료 원칙은 10.2에 설명되어 있다.

수술 후 심방세동에 대한 권고안

권고안	권고등급	근거수준
심장 수술 후 수술 후 심방세동 예방을 위해 수술 전후 아미오다론이나 베타 차단제 요법이 권장된다. ¹⁰⁰⁴⁾¹⁰²⁶⁾	I	A
경구 항응고제 치료를 통해서 예상되는 임상적 순이익과 정보에 근거한 환자 선호도를 종합적으로 고려하여, 비심장 수술 후 수술 후 심방세동이 있는 뇌졸중 위험이 있는 환자에서 혈전색전증을 예방하기 위한 장기적인 경구 항응고제 치료를 고려한다. ¹⁰²⁰⁾¹⁰²¹⁾¹⁰²⁴⁾¹⁰²⁵⁾	IIa	B
혈전색전증 사건을 예방하기 위한 장기적인 경구 항응고제 치료는 심장 수술 후 수술 후 심방세동으로 뇌졸중 위험이 있는 환자에게 항응고치료를 통해 기대할 수 있는 임상적 순이익과 정보에 근거한 환자 선호도를 고려하여 결정할 수 있다. ¹⁰²⁰⁾¹⁰²¹⁾¹⁰²⁴⁾¹⁰²⁵⁾	IIb	B
베타 차단제는 다음과 같은 경우에 일상적으로 사용해서는 안 된다. 비심장 수술을 받는 환자의 수술 후 심방세동 예방 목적. ¹⁰⁰²⁾	III	B

심방세동의 예방

12.1 심방세동의 일차적 예방

일차적 예방은 심방세동이 기존에 진단되지 않은 상태에서 질병의 발생 위험성을 예측하고 예방 치료를 시작하는 것을 의미한다. 이러한 치료 전략은 심방의 재형성과 섬유화가 발생하기 전에 심방세동으로 전환될 수 있는 위험인자들과 동반된 질환들을 확인하고 조절하는 데 기초를 둔다.¹⁰²⁷⁻¹⁰²⁹ 상류요법 (upstream therapy)은 심방세동의 발생과 재발을 방지하기 위해 심방의 기질이나 특정한 발생기전을 조율할 수 있는 비 항부정맥 약제 사용을 의미한다. 상류요법의 주요 목표들은 심방에서의 구조적인 변화들을 예방하는 것 (예를 들어 심방의 섬유화, 비대, 염증화, 활성산소)이지만, 심방의 이온채널, 간극결합 (gap junction), 칼슘대사 조절도 역시 해당된다.¹⁰²⁸ 혈압과 심부전의 적절한 치료 및 조절은 심방의 확장을 줄임으로써 심방세동을 예방할 수 있고, RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system)를 억제해서 심방의 전기적, 구조적 변형을 줄임으로써 추가적인 예방 효과를 보이게 된다.¹⁰²⁷⁾¹⁰²⁸⁾¹⁰³⁰ 스타틴 사용의 심방세동 예방 효과에 대해서는 논란의 여지가 있다.¹⁰³¹⁻¹⁰³⁴ 또한, 생선유 (fish oil)에 대한 효과도 상반되는 결과들이 많다.¹⁰³⁵⁾¹⁰³⁶

심방빈맥사건/잠복성 심방세동 (AHRE/subclinical AF)의 역학, 임상적 의미, 관리

심박동기를 가지고 있는 환자의 30~70%에서 심방빈맥사건/잠복성 심방세동이 발견되며, 일반인에서는 이보다는 더 낮을 것으로 예측된다.¹⁰²⁹⁾¹⁰³⁷⁾ 하루 10~20 초 이하의 짧은 심방빈맥사건은 뇌경색이나 전신색전증의 위험을 높이지 않기 때문에 임상적으로 큰 의미가 없다고 간주된다. 그러나, 최소 5-6 분 이상으로 지속되는 심방빈맥사건/잠복성 심방세동은 심방세동, 뇌경색, 주요심혈관사건, 심장원인의 사망과 연관성이 있다.²⁴⁰⁾²⁴⁵⁾¹⁰³⁸⁻¹⁰⁴²⁾ 심방빈맥사건/잠복성 심방세동은 실제 임상적 심방세동보다는 뇌경색의 위험도가 낮다. 심방빈맥사건/잠복성 심방세동의 발생시간과 뇌경색의 발생이 시간적으로 깊은 연관이 없었으며, 따라서 심방빈맥사건/잠복성 심방세동은 뇌경색의 위험인자라기 보다는 연관된 표지자일 수 있다.⁷⁵⁾²⁴⁰⁾²⁴³⁾¹⁰³⁹⁾¹⁰⁴³⁾

현재까지 심방빈맥사건/잠복성심방세동에 관한 데이터는 대부분 심박동기/삽입형제세동기를 가지고 있는 환자나, 뇌경색발생 이후의 환자들로부터 얻은 것이지만, 최근에는 심전도 모니터링을 하는 다양한 환자군을 대상으로도 보고가 증가하고 있다. 심방빈맥사건/잠복성 심방세동이 발견된 환자 5-6 명 중 1명은 2.5 년 이내에 임상적 심방세동이 발견된다고 알려져 있다.¹⁰³⁹⁾ 따라서 이러한 환자들에서는 더 집중적인 추적관찰 (원격모니터링 등)을 하는 것이 도움이 될 것이나, 어떠한 관리 방법이 최적인가에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다. 심방빈맥사건/잠복성 심방세동의 양은 일정한 것이 아니라 매일 변동할 수 있기 때문에, 정기적인 재평가가 필요하다.²⁴⁵⁾ 최초 진단 당시 심방빈맥사건/잠복성 심방세동의 양이 많은 환자일수록, 추적관찰에서 더 긴 심방빈맥사건이 발견될 확률이 높다. 이전에 임상적 심방세동이 진단된 적이 없는 환자에서, 심박동기/삽입형제세동기/이식형 사건기록기 등의 심장내 전기장치로 발견된 무증상 심방빈맥사건에 대한 적절한 관리방법은 그림 18과 그림 19에 나타내었다.

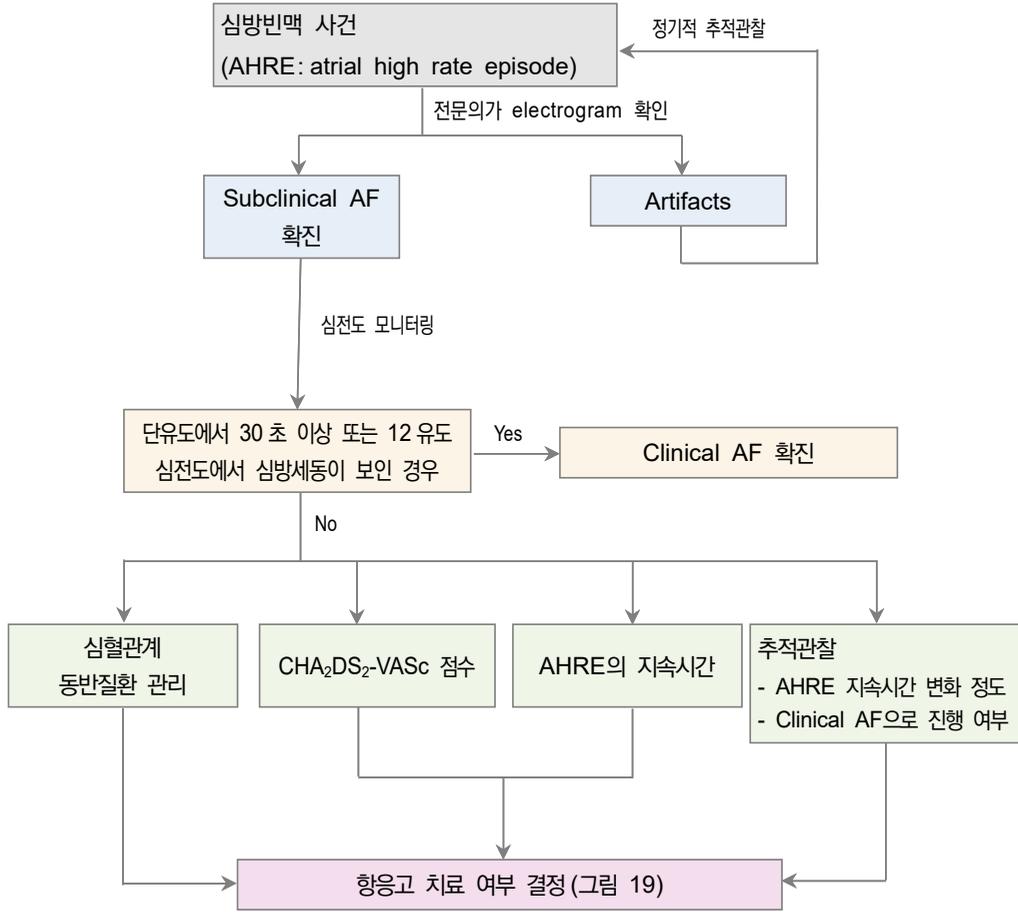


그림 18. 심장내 전기장치로 발견된 심방빈맥사건 / 잠복성 심방세동의 진단과 관리 방법

심방빈맥사건/잠복성 심방세동 환자에서 일상적으로 경구 항응고제를 사용해야 한다는 증거는 부족한 상황이나, 교정 가능한 뇌경색 위험인자는 꼭 찾아내고 관리해주어야 한다. 경구 항응고제 사용을 고려하는 경우로는 오래 지속되는 심방빈맥사건/잠복성 심방세동 (24 시간 이상), 뇌경색의 위험인자가 높은 환자에서는 순임상적 이익과 환자 선호도를 고려하여 선택적으로 사용할 수 있다. (그림 19)²⁴³⁾¹⁰⁴³⁾¹⁰⁴⁴⁾ 최근 연구들에서는 뇌경색의 위험인자가 2 개 이상이고 이식형 사건기록기에서 6분 이상의 심방세동이 의사에게 확진된 경우 각각 환자의 56%, 76%에서 경구 항응고제를 시작했다고 보고하였으나, 출혈사건 발생률 등은 보고하지 않았다.¹⁰⁴⁵⁾¹⁰⁴⁶⁾ 원격 모니터링 데이터를 분석한 대규모 후향 코호트 연구에서는 경구 항응고제 시작에 관하여 의사들마다 진료 패턴이 다양함을 보고하였다. 항응고제 치료를 받지 않는 환자에서 심방빈맥사건/잠복성 심방세동의 양이 증가함에 따라 뇌경색의 위험도도 증가하였으며, 심방빈맥사건/잠복성 심방세동이 24시간 이상인

환자들에서는 경구항응고제 사용이 뇌경색의 위험도 감소와 유의한 연관성이 있었다.¹⁰⁴⁰⁾
 심방빈맥사건/잠복성 심방세동 관리에 관한 권고사항은 다음과 같다.

Subclinical AF의 지속시간과 CHA₂DS₂-VASc 점수에 따른 뇌경색 발생률

추천되는 Subclinical AF 관리방법

		CHA ₂ DS ₂ -VASc 점수			
		0-1	2	3-4	≥5
Subclinical AF의 지속시간	0	≤0.62%	0.70%	0.83%	1.79%
	6 분-23.5 시간	≤0.52%	0.62%	1.28%	2.21%
	>23.5 시간	≤0.86%	1.52%	1.77%	1.68%

Green:

- Subclinical AF의 변화 및 clinical AF 발생 여부를 추적관찰
- 뇌경색 위험도의 변화를 추적관찰

Red:

- 경구 항응고제 사용 고려 (순임상적 이익과 환자선호도를 고려하여 선택적으로)

그림 19. 잠복성 심방세동의 지속시간과 뇌경색 발생률의 관계 및 추천되는 치료방법

심방빈맥사건/잠복성 심방세동 관리에 관한 권고안

권고안	권고등급	근거수준
심방빈맥사건 / 잠복성 심방세동이 발견된 환자에서는 <ul style="list-style-type: none"> • 심전도, 위험인자 / 동반질환 평가, CHA₂DS₂-VASc 점수 계산을 통해 심혈관계의 면밀한 평가를 권장한다. • 환자를 추적관찰 (원격모니터링 선호)하여, 임상적 심방세동으로 진행여부, 심방빈맥사건/잠복성 심방세동의 양 변화 (특히 24 시간 이상 증가여부), 및 기저질환의 변화를 평가하도록 권장된다.⁷⁵⁾²⁴⁵⁾¹⁰²⁹⁾¹⁰⁴⁰⁾¹⁰⁴³⁾ 	I	B

중요 메시지

1. 심방세동의 확진을 위해서는 12 유도 심전도 전체에서 심방세동이 확인되거나, 단일 유도 스트립에서는 30 초 이상 지속되는 심방세동이 확인되어야 한다.
2. 뇌경색 위험도, 증상, 심방세동 부하량, 기질을 구조적으로 특성화 하는 것은 심방세동의 개별화된 치료에 도움을 줄 것이다.
3. 삽입형 기기 또는 웨어러블 디바이스 등의 새로운 기기들이 심방세동의 선별검사에 큰 도움을 줄 수 있으나, 이것으로 발견된 심방세동을 어떻게 치료하는 것이 가장 적절할 지는 더 연구가 필요하다.
4. 심방세동의 임상 결과를 호전시키기 위해 통합적인 관리 방법이 필수적이다.
5. 심방세동의 관리 및 의사 결정과정에 환자의 가치를 고려하는 것이 중요하다. PRO (patient reported outcome)을 평가하는 것이 치료의 성과를 평가하는데 매우 중요한 요소이다.
6. ABC pathway는 심방세동의 통합적 관리에 중요한 방법이다.
7. 심방세동 환자의 뇌경색 예방치료의 가장 첫 번째 스텝은 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 점수로 뇌경색 위험도를 계산하는 것이다.
8. 뇌경색의 위험도가 있는 심방세동 환자는 경우 항응고제 치료가 필요하며, NOAC 사용이 가능한 환자에서는 비타민 K 길항제보다 NOAC이 선호된다.
9. HAS-BLED 점수와 같은 출혈위험도 계산 도구는 출혈위험인자를 식별하는데 도움이 된다.
10. 출혈위험이 높다는 것만으로 경구 항응고제 치료를 포기해서는 안 되고, 출혈의 위험인자를 파악하고 교정 가능한 인자는 교정하여야 하며, 출혈의 고위험 환자는 더 자주 주의 깊게 모니터해야 한다.

11. 맥박수 조절 치료는 심방세동 관리의 중요한 요소이며, 이것만으로도 증상조절이 충분한 경우가 많다.
12. 율동 조절의 가장 중요한 적응증은 심방세동으로 인한 증상 및 삶의 질 개선이다.
13. 장기 항부정맥 약제치료를 결정할 때에는 증상과 약제부작용, 환자의 선호도 등을 종합적으로 고려하여 결정한다.
14. 심방세동 카테터 절제술은 잘 확립된 치료이며, 적절한 경험이 있는 시술자가 시행할 경우 항부정맥제보다 동율동 유지 및 증상개선에 있어서 우월하며 안전한 시술이다.
15. 심방세동 재발의 위험인자들을 평가하고 중재시술을 결정할 때 참고해야 한다.
16. 좌심실 기능이 정상인 심방세동 환자에서, 심방세동 카테터 절제술은 사망률이나 뇌경색 발생을 줄이지는 못했다. 빈맥유발성심근병증이 있는 심방세동 환자에서는 카테터 절제술이 심실기능 회복에 도움이 된다.
17. 체중 감량, 위험인자 관리, 심방세동 유발인자 회피 등은 율동 조절 치료의 결과를 개선시킬 수 있는 중요한 전략이다.
18. 위험인자와 동반된 질환을 찾아내고 관리하는 것은 통합적 관리의 중요한 요소이다.
19. 심방세동이 있으면서 급성관동맥증후군으로 관상동맥 중재술을 받은 환자에서 아스피린을 조기에 중단하고, P2Y12 억제제와 경구 항응고제의 이중요법으로 전환을 고려해야 한다.
20. 심방빈맥사건이 발견된 환자들은, 임상적 심방세동으로의 진행이나 뇌경색 위험인자의 변화 등을 정기적으로 모니터해야 한다. 심방빈맥사건이 24 시간 이상 지속되면서 CHA₂DS₂-VASc 점수가 높은 환자에서는 순임상적 이익과 환자 선호도를 고려하여 경구 항응고제를 선택적으로 사용할 수 있다.

REFERENCES

1. 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.
2. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024;149:e1-e156.
3. Joung B, Lee JM, Lee KH, et al. 2018 Korean Guideline of Atrial Fibrillation Management. *Korean Circ J* 2018;48:1033-80.
4. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2020;36:1847-948.
5. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/ Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2024;26.
6. Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost* 2019;19:1695-703.
7. Yang PS, Sung JH, Jang E, et al. Application of the simple atrial fibrillation better care pathway for integrated care management in frail patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *J Arrhythm* 2020;36:668-77.
8. Yang PS, Sung JH, Jang E, et al. The Effect of Integrated Care Management on Dementia in Atrial Fibrillation. *J Clin Med* 2020;9.
9. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
10. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142-7.
11. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53.
12. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
13. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* 2001;285:2370-5.
14. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke* 2013;44:3103-8.
15. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence,

- incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001486.
16. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213-20.
 17. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:e143-6.
 18. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013;167:1807-24.
 19. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
 20. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol* 2013;167:2412-20.
 21. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014;129:1568-76.
 22. Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:632-9.
 23. Kim D, Yang PS, Jang E, et al. 10-year nationwide trends of the incidence, prevalence, and adverse outcomes of non-valvular atrial fibrillation nationwide health insurance data covering the entire Korean population. *Am Heart J* 2018;202:20-6.
 24. Lee SR, Choi EK, Han KD, Cha MJ, Oh S. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation and estimated thromboembolic risk using the CHA2DS2-VASc score in the entire Korean population. *Int J Cardiol* 2017;236:226-31.
 25. Yang PS, Ryu S, Kim D, et al. Variations of Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation and Oral Anticoagulation Rate According to Different Analysis Approaches. *Sci Rep* 2018;8:6856.
 26. 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;386:154-62.
 27. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-5.
 28. Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520-6.
 29. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2014;370:2478-86.
 30. Joung B. Risk Factor Management for Atrial Fibrillation. *Korean Circ J* 2019;49:794-807.
 31. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
 32. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-64.
 33. 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;384:2235-43.
 34. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
 35. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84.
 36. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke* 2012;7:276-81.
 37. 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; 44:3357-64.
 38. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and

- dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316-21.
39. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *European Heart Journal* 2008;29:2125-32.
 40. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, investigators S. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart* 2013;99:542-7.
 41. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012;184:E329-36.
 42. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1-19.
 43. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, et al. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis--data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace* 2015;17:1354-62.
 44. 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;384:2235-43.
 45. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;167:735-42 e2.
 46. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, et al. Management of patients with atrial fibrillation by primary-care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol* 2014;37:277-84.
 47. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286-92.
 48. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:313-20.
 49. Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Increasing trends in hospital care burden of atrial fibrillation in Korea, 2006 through 2015. *Heart* 2018;104:2010-7.
 50. 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
 51. Chen LY, Chung MK, Allen LA, et al. Atrial fibrillation burden: moving beyond atrial fibrillation as a binary entity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e623-e44.
 52. 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;37:1591-602.
 53. Go AS, Reynolds K, Yang J, et al. Association of burden of atrial fibrillation with risk of ischemic stroke in adults with paroxysmal atrial fibrillation: the KP-RHYTHM study. *JAMA cardiology* 2018;3:601-8.
 54. Piccini JP, Passman R, Turakhia M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Varma N. Atrial fibrillation burden, progression, and the risk of death: a case-crossover analysis in patients with cardiac implantable electronic devices. *Ep Europace* 2019;21:404-13.
 55. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-360.
 56. Menke J, Lüthje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;105:502-10.
 57. Soo Y, Chan N, Leung KT, et al. Age-specific trends of atrial fibrillation-related ischaemic stroke and transient ischaemic attack, anticoagulant use and risk factor profile in Chinese population: a 15-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:744-8.
 58. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol* 2013;168:4744-9.
 59. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, et al. Stroke associated with atrial fibrillation- incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:43-9.

60. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for Atrial Fibrillation: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama* 2022;327: 360-7.
61. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:3754-832.
62. Himmelreich JCL, Karregat EPM, Lucassen WAM, et al. Diagnostic Accuracy of a Smartphone-Operated, Single-Lead Electrocardiography Device for Detection of Rhythm and Conduction Abnormalities in Primary Care. *Ann Fam Med* 2019;17:403-11.
63. Kearley K, Selwood M, Van den Bruel A, et al. Triage tests for identifying atrial fibrillation in primary care: a diagnostic accuracy study comparing single-lead ECG and modified BP monitors. *BMJ Open* 2014;4:e004565.
64. Wiesel J, Arbesfeld B, Schechter D. Comparison of the Microlife blood pressure monitor with the Omron blood pressure monitor for detecting atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;114:1046-8.
65. Philippens TJ, Christensen LS, Hansen MG, Dahl JS, Brandes A. Detection of Subclinical Atrial Fibrillation in High-Risk Patients Using an Insertable Cardiac Monitor. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:1557-64.
66. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;381:1909-17.
67. Guo Y, Wang H, Zhang H, et al. Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2365-75.
68. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation* 2017; 136:1784-94.
69. Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, et al. Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018;320:146-55.
70. Gladstone DJ, Wachter R, Schmalstieg-Bahr K, et al. Screening for Atrial Fibrillation in the Older Population: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2021;6:558-67.
71. Svennberg E, Friberg L, Frykman V, Al-Khalili F, Engdahl J, Rosenqvist M. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 398:1498-506.
72. Noseworthy PA, Kaufman ES, Chen LY, et al. Subclinical and Device-Detected Atrial Fibrillation: Pondering the Knowledge Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 140:e944-e63.
73. Benjamin EJ, Go AS, Desvigne-Nickens P, et al. Research Priorities in Atrial Fibrillation Screening: A Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Virtual Workshop. *Circulation* 2021; 143:372-88.
74. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013;110:213-22.
75. 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;35:508-16.
76. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost* 2014;111:1167-76.
77. Lowres N, Krass I, Neubeck L, et al. Atrial fibrillation screening in pharmacies using an iPhone ECG: a qualitative review of implementation. *Int J Clin Pharm* 2015;37:1111-20.
78. Minhas AM, Usman MS, Khan MS, Fatima K, Mangi MA, Illovsky MA. Link Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2017;9:e1142.
79. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004;164:1675-8.
80. Shang W, Li L, Huang S, et al. Chronic Kidney Disease and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One* 2016;11:e0155581.
81. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain,

- and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003;107:2446-52.
82. Ma XX, Boldt LH, Zhang YL, et al. Clinical Relevance of Left Atrial Strain to Predict Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation: A Meta-Analysis. *Echocardiography* 2016;33:724-33.
 83. Costa FM, Ferreira AM, Oliveira S, et al. Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation. *Int J Cardiol* 2015;184:56-61.
 84. Delgado V, Di Biase L, Leung M, et al. Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage: AF and Stroke Implications. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3157-72.
 85. Askew JW, Miller TD, Hodge DO, Gibbons RJ. The value of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in screening asymptomatic patients with atrial fibrillation for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1080-5.
 86. Cremer PC, Mentias A, Newton D, et al. Low Yield of Myocardial Perfusion Imaging in Asymptomatic Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015;175:1854-5.
 87. Gex G, Gerstel E, Righini M, et al. Is atrial fibrillation associated with pulmonary embolism? *J Thromb Haemost* 2012;10:347-51.
 88. Murphy A, Banerjee A, Breithardt G, et al. The World Heart Federation Roadmap for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Glob Heart* 2017;12:273-84.
 89. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41:12-85.
 90. Charles C, Whelan T, Gafni A. What do we mean by partnership in making decisions about treatment? *BMJ* 1999;319:780-2.
 91. Lane DA, Aguinaga L, Blomström-Lundqvist C, et al. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2015;17:1747-69.
 92. McCabe PJ, Schumacher K, Barnason SA. Living with atrial fibrillation: a qualitative study. *J Cardiovasc Nurs* 2011;26:336-44.
 93. Bergtun S, Oterhals K, Fridlund B. Patients' experiences 1-6 months after atrial fibrillation ablation: An holistic perspective. *J Adv Nurs* 2019;75:150-60.
 94. Borg Xuereb C, Shaw RL, Lane DA. Patients' and physicians' experiences of atrial fibrillation consultations and anticoagulation decision-making: A multi- perspective IPA design. *Psychol Health* 2016;31:436-55.
 95. Loewen PS, Ji AT, Kapanen A, McClean A. Patient values and preferences for antithrombotic therapy in atrial fibrillation. A Narrative Systematic Review. *Thromb Haemost* 2017;117:1007-22.
 96. Seaburg L, Hess EP, Coylewright M, Ting HH, McLeod CJ, Montori VM. Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going. *Circulation* 2014;129:704-10.
 97. Bajorek BV, Ogle SJ, Duguid MJ, Shenfield GM, Krass I. Management of warfarin in atrial fibrillation: views of health professionals, older patients and their carers. *Med J Aust* 2007;186:175-80.
 98. Hess EP, Knoedler MA, Shah ND, et al. The chest pain choice decision aid: a randomized trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:251-9.
 99. Lane DA, Meyerhoff J, Rohner U, Lip GYH. Atrial fibrillation patient preferences for oral anticoagulation and stroke knowledge: Results of a conjoint analysis. *Clin Cardiol* 2018;41:855-61.
 100. Lindberg T, Sanmartin Berglund J, Elmståhl S, Bohman DM. Older individuals' need for knowledge and follow-up about their chronic atrial fibrillation, lifelong medical treatment and medical controls. *Scand J Caring Sci* 2017;31:1022-30.
 101. Palacio AM, Kirolos I, Tamariz L. Patient values and preferences when choosing anticoagulants. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:133-8.
 102. Lane DA, Lip GY. Patient's values and preferences for stroke prevention in atrial fibrillation: balancing stroke and bleeding risk with oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2014;111:381-3.
 103. MacLean S, Mulla S, Akl EA, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e1S-e23S.

104. Desteghe L, Engelhard L, Raymaekers Z, et al. Knowledge gaps in patients with atrial fibrillation revealed by a new validated knowledge questionnaire. *Int J Cardiol* 2016;223:906-14.
105. Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 Survey of Atrial Fibrillation and Stroke: Gaps in Knowledge and Perspective, Opportunities for Improvement. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:1691-700.
106. Lane DA, Ponsford J, Shelley A, Sirpal A, Lip GY. Patient knowledge and perceptions of atrial fibrillation and anticoagulant therapy: effects of an educational intervention programme. The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol* 2006;110:354-8.
107. McCabe PJ, Schad S, Hampton A, Holland DE. Knowledge and self-management behaviors of patients with recently detected atrial fibrillation. *Heart Lung* 2008;37:79-90.
108. Lip GYH, Lane DA, Sarwar S. Streamlining primary and secondary care management pathways for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2017;38:2980-2.
109. Guo Y, Lane DA, Wang L, Chen Y, Lip GYH. Mobile Health (mHealth) technology for improved screening, patient involvement and optimising integrated care in atrial fibrillation: The mAFA (mAF-App) II randomised trial. *Int J Clin Pract* 2019;73:e13352.
110. Guo Y, Lane DA, Wang L, et al. Mobile Health Technology to Improve Care for Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1523-34.
111. Franchi C, Antoniazzi S, Ardoino I, et al. Simulation-Based Education for Physicians to Increase Oral Anticoagulants in Hospitalized Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med* 2019;132:e634-e47.
112. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet* 2017;390:1737-46.
113. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GY, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2017;117:209-18.
114. Parimbelli E, Sacchi L, Budasu R, Napolitano C, Peleg M, Quaglini S. The Role of Nurses in E-Health: The MobiGuide Project Experience. *Stud Health Technol Inform* 2016;225:153-7.
115. Guo Y, Chen Y, Lane DA, Liu L, Wang Y, Lip GYH. Mobile Health Technology for Atrial Fibrillation Management Integrating Decision Support, Education, and Patient Involvement: mAF App Trial. *Am J Med* 2017;130:1388-96 e6.
116. Kotecha D, Chua WWL, Fabritz L, et al. European Society of Cardiology smartphone and tablet applications for patients with atrial fibrillation and their health care providers. *Europace* 2018; 20:225-33.
117. Lee JA, Evangelista LS, Moore AA, et al. Feasibility Study of a Mobile Health Intervention for Older Adults on Oral Anticoagulation Therapy. *Gerontol Geriatr Med* 2016;2:2333721416672970.
118. Stephan LS, Dytz Almeida E, Guimaraes RB, et al. Processes and Recommendations for Creating mHealth Apps for Low-Income Populations. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017;5:e41.
119. Clarksmith DE, Pattison HM, Khaing PH, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
120. Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Connor AM, et al. A patient decision aid regarding antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:737-43.
121. McAlister FA, Man-Son-Hing M, Straus SE, et al. Impact of a patient decision aid on care among patients with nonvalvular atrial fibrillation: a cluster randomized trial. *CMAJ* 2005;173:496-501.
122. Thomson RG, Eccles MP, Steen IN, et al. A patient decision aid to support shared decision-making on anti-thrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: randomised controlled trial. *Qual Saf Health Care* 2007;16:216-23.
123. Eckman MH, Costea A, Attari M, et al. Shared decision-making tool for thromboprophylaxis in atrial fibrillation - A feasibility study. *Am Heart J* 2018;199:13-21.
124. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2692-9.
125. Carter L, Gardner M, Magee K, et al. An Integrated Management Approach to Atrial Fibrillation.

- J Am Heart Assoc* 2016;5.
126. Gallagher C, Elliott AD, Wong CX, et al. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017;103:1947-53.
 127. Joung B, Lee JM, Lee KH, et al. 2018 Korean Guideline of Atrial Fibrillation Management. *Korean Circ J* 2018;48:1033-80.
 128. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J* 2012;76:2289-304.
 129. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke Risk Factors Beyond the CHA₂DS₂-VASc Score: Can We Improve Our Identification of "High Stroke Risk" Patients With Atrial Fibrillation? *Am J Cardiol* 2015;116:1781-8.
 130. 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;117:837-50.
 131. 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.
 132. Lee SE, Park JK, Uhm JS, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;103:1496-501.
 133. 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.
 134. 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;81:1158-64.
 135. Jung H, Sung J-H, Yang P-S, et al. Stroke Risk Stratification for Atrial Fibrillation Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:2409.
 136. Jung H, Yang PS, Jang E, et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Nationwide Cohort Study. *Chest* 2019;155:354-63.
 137. Jung H, Yang PS, Sung JH, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in patients with Atrial Fibrillation: Prevalence and stroke risks in a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2018.
 138. 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;106:534-40.
 139. Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, Lindbäck J, Oldgren J. Risk of ischemic stroke and utility of CHA(2)DS(2)-VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2019;42:1003-9.
 140. Kim M, Kim J, Kim JB, et al. Association of Gender With Clinical Outcomes in a Contemporary Cohort of Patients With Atrial Fibrillation Receiving Oral Anticoagulants. *Korean Circ J* 2022;52:593-603.
 141. 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.
 142. Overvad TF, Potpara TS, Nielsen PB. Stroke Risk Stratification: CHA(2)DS(2)-VA or CHA(2)DS(2)-VASc? *Heart Lung Circ* 2019;28:e14-e5.
 143. 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;120:894-8.
 144. 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 CHA(2)DS(2)-VA Score Rather Than CHA(2)DS(2)-VASc? *Circulation* 2018;137:832-40.
 145. 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;269:182-91.
 146. Kim TH, Yang PS, Uhm JS, et al. CHA2DS2-VASc Score (Congestive Heart Failure, Hypertension, Age \geq 75 [Doubled], Diabetes Mellitus, Prior Stroke or Transient Ischemic Attack [Doubled], Vascular Disease, Age 65-74, Female) for Stroke in Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Korean Nationwide Sample Cohort Study. *Stroke* 2017;48:1524-30.
 147. 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;48:2984-90.
148. 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;48:3266-73.
 149. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;158:1316-20.
 150. 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.
 151. 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;30:251-4.
 152. 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.
 153. 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.e9-17.
 154. Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Joung B, Lee MH, Pak HN. Does Additional Electrogram- Guided Ablation After Linear Ablation Reduce Recurrence After Catheter Ablation for Longstanding Persistent Atrial Fibrillation? A Prospective Randomized Study. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
 155. 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.
 156. 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;68:104-9.
 157. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem* 2017;63:152-64.
 158. 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; 48:159-67.
 159. 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;37:2294-300.
 160. 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; 118:768-77.
 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;159:677-85.
 162. 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;117:1848-58.
 163. 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;118:2171-87.
 164. 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;40:277-84.
 165. 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.
 166. 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;38:555-61.
 167. 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;139:760-71.
 168. 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;387:2302-11.
169. Kuo L, Chan YH, Liao JN, Chen SA, Chao TF. Stroke and Bleeding Risk Assessment in Atrial Fibrillation: Where Are We Now? *Korean Circ J* 2021;51:668-80.
 170. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost* 2016;14:1711-4.
 171. Kwon S, Jung JH, Choi EK, et al. Impact of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants on the Change of Antithrombotic Regimens in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J* 2021;51:409-22.
 172. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
 173. 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;110:1087-107.
 174. Kim YG, Shim J, Choi JI, Kim YH. Radiofrequency Catheter Ablation Improves the Quality of Life Measured with a Short Form-36 Questionnaire in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0163755.
 175. 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;66:475-81.
 176. 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.
 177. 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;50:163-75.
 178. 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;38:150-9.
 179. Sjalander S, Sjogren V, Renlund H, Norrving B, Sjalander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res* 2018;167:113-8.
 180. 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;1:150-2.
 181. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;144:1555-63.
 182. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
 183. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
 184. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
 185. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
 186. 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; 383:955-62.
 187. 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;46:2555-61.
 188. 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;48:3040-8.
 189. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
 190. 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;37:1145-53.

191. 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;116:754-63.
192. 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.
193. 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;72:838-53.
194. 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;117:1072-82.
195. Martinez CAA, Lanas 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;70:307-13.
196. Yu HT, Yang PS, Kim TH, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in Real-World Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2018;49:2421-9.
197. 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:iv1-iv9.
198. Ingrassiotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, et al. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:1057-69.
199. 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:ii69-75.
200. 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;50:1140-8.
201. Kim H, Kim H, Cho SK, Kim JB, Joung B, Kim C. Cost-Effectiveness of Rivaroxaban Compared to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Korean Circ J* 2019;49:252-63.
202. 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;138:1519-29.
203. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment. *Pharmacotherapy* 2017;37:412-9.
204. 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;68:2597-604.
205. Yu HT, Yang PS, Jang E, et al. Label Adherence of Direct Oral Anticoagulants Dosing and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014177.
206. 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;69:2779-90.
207. 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;60:277-84.
208. 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.
209. 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. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023093.STROKEAHA118023093.
210. Joung B. Real-world Data and Recommended Dosage of Non-vitamin K Oral Anticoagulants for Korean Patients. *Korean Circ J* 2017;47:833-41.
211. Investigators AWGoTA, 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;367:1903-12.
212. Investigators A, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
213. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from

- acetylsalicylic acid. *Europace* 2014;16:631-8.
214. Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:602-6.
 215. 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.
 216. 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;374:534-42.
 217. Reddy VY, Mobius-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;61:2551-6.
 218. 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;127:720-9.
 219. 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.
 220. 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;37:2465-74.
 221. 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;14:1302-8.
 222. 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;8:42-8.
 223. 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;17:642-6.
 224. 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;64:565-72.
 225. 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;71:1528-36.
 226. 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;13:1030-6.
 227. 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.
 228. 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;150:288-93.
 229. Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol* 2013;29:1443-7.
 230. 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;47:847-54.
 231. 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;12:1431-7.
 232. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 2015;372:1399-409.
 233. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, et al. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *N Engl J Med* 2021;384:2081-91.
 234. 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.
235. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, Kjaeldgaard 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.
 236. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard 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.
 237. 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;19:1737-42.
 238. Ogawa H, An Y, Ikeda S, et al. Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events. *Stroke* 2018;49:2301-8.
 239. 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;141:339-47.
 240. 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;39:1407-15.
 241. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129:2094-9.
 242. Freedman B, Camm J, Calkins H, et al. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2017;135:1851-67.
 243. 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;14:701-14.
 244. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace* 2017;19:169-79.
 245. 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;15:376-83.
 246. 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.
 247. 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.
 248. Lee SR, Lee HJ, Choi EK, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Liver Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3295-308.
 249. 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.
 250. 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.
 251. Proietti M, Lip GY. Major Outcomes in Atrial Fibrillation Patients with One Risk Factor: Impact of Time in Therapeutic Range Observations from the SPORTIF Trials. *Am J Med* 2016;129:1110-6.
 252. 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;133:1498-503; discussion 503.
 253. 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;137:263-72.
 254. Kim D, Yang PS, Kim TH, et al. Ideal Blood Pressure in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1233-45.
 255. 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.

256. 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;138:1093-100.
257. Bohm 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;65:2481-93.
258. 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;1:451-60.
259. 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;5:319-26.
260. Weijts B, Dudink E, 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;27:487-97.
261. 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;119:1162-70.
262. 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.
263. 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.
264. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty 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;35:183-7.
265. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:3122-35.
266. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 2964-75.
267. Saw J, Fahmy P, Azzalini L, et al. Early Canadian Multicenter Experience With WATCHMAN for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:396-401.
268. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, et al. Association Between Left Atrial Appendage Occlusion and Readmission for Thromboembolism Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Concomitant Cardiac Surgery. *Jama* 2018;319:365-74.
269. 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;57:252-62.
270. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:760-73.
271. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;22:35-45.
272. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009;85:303-12.
273. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, et al. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1795-803.
274. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
275. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; 16:6-14.
276. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of beta-Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2015;8:871-9.
277. 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;82:652-8.
278. Kotecha D, Manzano L, Krum H, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of beta blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1855.
 279. Digitalis Investigation G. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
 280. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397-403.
 281. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:660-8.
 282. Hallberg P, Lindback J, Lindahl B, Stenstrand U, Melhus H, group R-H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:959-71.
 283. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin--analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013;34:1481-8.
 284. Shin JH, Kang KW, Kim JG, Lee SJ. Concurrent renal dysfunction with ischemic heart disease is an important determinant for cardiac and cerebrovascular mortality in patients on chronic digoxin therapy for atrial fibrillation. *Kidney Res Clin Pract* 2018;37:130-7.
 285. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;34:1489-97.
 286. Flory JH, Ky B, Haynes K, et al. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open* 2012;2:e000888.
 287. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al. Digoxin Use and Subsequent Outcomes Among Patients in a Contemporary Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2691-8.
 288. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4937.
 289. Aguirre Davila L, Weber K, Bavendiek U, et al. Digoxin-mortality: randomized vs. observational comparison in the DIG trial. *Eur Heart J* 2019;40:3336-41.
 290. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, Gammage MD. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart* 2003;89:1035-8.
 291. Lim KT, Davis MJ, Powell A, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007;9:498-505.
 292. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:343-8.
 293. Wang RX, Lee HC, Hodge DO, et al. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10:696-701.
 294. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:68-76.
 295. Bradley DJ, Shen WK. Overview of management of atrial fibrillation in symptomatic elderly patients: pharmacologic therapy versus AV node ablation. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:284-7.
 296. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation : a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138-44.
 297. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1043-51.
 298. Huang W, Su L, Wu S. Pacing Treatment of Atrial Fibrillation Patients with Heart Failure: His Bundle Pacing Combined with Atrioventricular Node Ablation. *Card Electrophysiol Clin* 2018;10:519-35.
 299. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and

- narrow QRS. *Eur Heart J* 2018;39:3999-4008.
300. Ecker V, Knoery C, Rushworth G, et al. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2018;41:862-70.
 301. Gilbert KA, Hogarth AJ, MacDonald W, Lewis NT, Tan LB, Tayebjee MH. Restoration of sinus rhythm results in early and late improvements in the functional reserve of the heart following direct current cardioversion of persistent AF: FRESH-AF. *Int J Cardiol* 2015;199:121-5.
 302. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-72.
 303. Shiga T, Yoshioka K, Watanabe E, et al. Paroxysmal atrial fibrillation recurrences and quality of life in symptomatic patients: A crossover study of flecainide and pilsicainide. *J Arrhythm* 2017;33:310-7.
 304. Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, Gabrielli D, Guerra F. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace* 2016;18:1698-704.
 305. Shi LZ, Heng R, Liu SM, Leng FY. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2015;10:816-22.
 306. Siontis KC, Ioannidis JPA, Katritsis GD, et al. Radiofrequency Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation: Meta-Analysis of Quality of Life, Morbidity, and Mortality. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:170-80.
 307. Bayes de Luna A, Platonov P, Cosio FG, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;45:445-51.
 308. Jadidi A, Muller-Edenborn B, Chen J, et al. The Duration of the Amplified Sinus-P-Wave Identifies Presence of Left Atrial Low Voltage Substrate and Predicts Outcome After Pulmonary Vein Isolation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:531-43.
 309. Dudink E, Erkuner O, Berg J, et al. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey. *Europace* 2018;20:929-34.
 310. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 725-31.
 311. Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, et al. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)-United States cohort. *Am J Cardiol* 2013;112:79-84.
 312. Bunch TJ, May HT, Bair TL, et al. Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes. *Heart Rhythm* 2013;10:1257-62.
 313. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018;39:2987-96.
 314. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305-16.
 315. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Treatment timing and the effects of rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Bmj* 2021;373:n991.
 316. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Early Rhythm Control Therapy for Atrial Fibrillation in Low-Risk Patients : A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. *Ann Intern Med* 2022;175:1356-65.
 317. Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J* 2005;26:1292-7.
 318. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;101:1282-7.
 319. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1275-9.
 320. Pluymaekers N, Dudink E, Crijns H. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. Reply. *N Engl J Med* 2019;381:387-8.
 321. Voskoboinik A, Kalman E, Plunkett G, et al. A comparison of early versus delayed elective electrical cardioversion for recurrent episodes of persistent atrial fibrillation: A multi-center study. *Int J Cardiol* 2019;284:33-7.

322. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, et al. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2019;21:856-63.
323. Alp NJ, Rahman S, Bell JA, Shahi M. Randomised comparison of antero-lateral versus antero-posterior paddle positions for DC cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2000;75:211-6.
324. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm* 2009;6:152-5.
325. Channer KS, Birchall A, Steeds RP, et al. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:144-50.
326. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012;380:238-46.
327. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700-6.
328. Hemels ME, Van Noord T, Crijns HJ, et al. Verapamil versus digoxin and acute versus routine serial cardioversion for the improvement of rhythm control for persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1001-9.
329. Villani GQ, Piepoli MF, Terracciano C, Capucci A. Effects of diltiazem pretreatment on direct-current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a single-blind, randomized, controlled study. *Am Heart J* 2000;140:e12.
330. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, et al. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:810-4.
331. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. *Eur Heart J* 1997;18:649-54.
332. Atarashi H, Inoue H, Fukunami M, et al. Double-blind placebo-controlled trial of aprindine and digoxin for the prevention of symptomatic atrial fibrillation. *Circ J* 2002;66:553-6.
333. Toufan M, Kazemi B, Molazadeh N. The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Thorac Res* 2017;9:54-9.
334. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. doi:10.1002/14651858.CD005049.pub4.CD005049.
335. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
336. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
337. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476-86.
338. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:122-33.
339. Darkner S, Chen X, Hansen J, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIODarone after Catheter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J* 2014;35:3356-64.
340. 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;351:2384-91.
341. Saborido CM, Hockenull J, Bagust A, Boland A, Dickson R, Todd D. Systematic review and cost-effectiveness evaluation of 'pill-in-the-pocket' strategy for paroxysmal atrial fibrillation compared to episodic in-hospital treatment or continuous antiarrhythmic drug therapy. *Health Technol Assess* 2010;14:iii-iv, 1-75.
342. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus

- statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Heart Rhythm* 2017;14:e445-e94.
343. Nyong J, Amit G, Adler AJ, et al. Efficacy and safety of ablation for people with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD012088.
 344. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-505.
 345. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-41.
 346. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;35:501-7.
 347. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311:692-700.
 348. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;367:1587-95.
 349. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;321:1059-68.
 350. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:1275-85.
 351. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1713-23.
 352. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004549.
 353. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation* 2016;133:1637-44.
 354. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2016;374:2235-45.
 355. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart* 2017;103:368-76.
 356. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;17:370-8.
 357. Noseworthy PA, Gersh BJ, Kent DM, et al. Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability. *Eur Heart J* 2019;40:1257-64.
 358. Teh AW, Kistler PM, Lee G, et al. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:232-8.
 359. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:1984-9.
 360. Berrueto A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836-41.
 361. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace* 2018;20:33-42.
 362. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *Jama* 2014;311:498-506.
 363. Deng H, Bai Y, Shantsila A, Fauchier L, Potpara TS, Lip GYH. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Clin Res Cardiol* 2017;106:813-23.

364. Kosich F, Schumacher K, Potpara T, Lip GY, Hindricks G, Kornej J. Clinical scores used for the prediction of negative events in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2019;42:320-9.
365. Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, et al. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 2015; 104:871-6.
366. Kornej J, Schumacher K, Dinov B, et al. Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Sci Rep* 2018;8:12686.
367. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm* 2015; 12:2207-12.
368. Mujović N, Marinković M, Marković N, Shantsila A, Lip GY, Potpara TS. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: The MB-LATER clinical score. *Sci Rep* 2017;7:40828.
369. Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, et al. Development and validation of a risk score for predicting atrial fibrillation recurrence after a first catheter ablation procedure - ATLAS score. *Europace* 2018; 20:f428-f35.
370. Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, et al. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. *Heart Rhythm* 2016;13:2119-25.
371. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 2222-31.
372. Trines SA, Stabile G, Arbelo E, et al. Influence of risk factors in the ESC-EHRA EORP atrial fibrillation ablation long-term registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:1365-73.
373. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:139-52.
374. Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, et al. Impact of Uncontrolled Hypertension on Atrial Fibrillation Ablation Outcome. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:164-73.
375. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:668-72.
376. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, et al. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:445-51.
377. Matiello M, Nadal M, Tamborero D, et al. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace* 2010;12:1084-9.
378. Chilukuri K, Dalal D, Gadrey S, et al. A prospective study evaluating the role of obesity and obstructive sleep apnea for outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:521-5.
379. Naruse Y, Tada H, Satoh M, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm* 2013;10:331-7.
380. Li L, Wang ZW, Li J, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace* 2014;16:1309-14.
381. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-40.
382. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349-61.
383. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, et al. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation

- the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2308-16.
384. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Randomized, Controlled Trial of the Safety and Effectiveness of a Contact Force-Sensing Irrigated Catheter for Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study. *Circulation* 2015;132:907-15.
 385. Willems S, Borof K, Brandes A, et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J* 2022;43:1219-30.
 386. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;378:417-27.
 387. Noseworthy PA, Van Houten HK, Gersh BJ, et al. Generalizability of the CASTLE-AF trial: Catheter ablation for patients with atrial fibrillation and heart failure in routine practice. *Heart Rhythm* 2020;17:1057-65.
 388. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, et al. Catheter Ablation Versus Best Medical Therapy in Patients With Persistent Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: The Randomized AMICA Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007731.
 389. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation* 2021;143:1377-90.
 390. Parkash R, Wells G, Rouleau J, et al. A randomized ablation-based atrial fibrillation rhythm control versus rate control trial in patients with heart failure and high burden atrial fibrillation: The RAFT-AF trial rationale and design. *Am Heart J* 2021;234:90-100.
 391. !!! INVALID CITATION !!! 319)351)356-364).
 392. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, et al. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2023;389:1380-9.
 393. Yang PS, Sung JH, Jang E, et al. Catheter Ablation Improves Mortality and Other Outcomes in Real-World Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015740.
 394. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart* 2017;103:1543-52.
 395. Brembilla-Perrot B, Ferreira JP, Manenti V, et al. Predictors and prognostic significance of tachycardiomyopathy: insights from a cohort of 1269 patients undergoing atrial flutter ablation. *Eur J Heart Fail* 2016;18:394-401.
 396. Dagues N, Varounis C, Gaspar T, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2011;17:964-70.
 397. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, et al. Regression of Diffuse Ventricular Fibrosis Following Restoration of Sinus Rhythm With Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: A Substudy of the CAMERA MRI Trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:999-1007.
 398. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;27:216-21.
 399. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340-7.
 400. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634-40.
 401. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2021;384:305-15.
 402. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2021;384:316-24.
 403. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, et al. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. *N Engl J Med* 2023;388:105-16.
 404. Lee JM, Shim J, Park J, et al. The Electrical Isolation of the Left Atrial Posterior Wall in Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:1253-61.
 405. Pak HN, Park J, Park JW, et al. Electrical Posterior Box Isolation in Persistent Atrial Fibrillation Changed

- to Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Multicenter, Prospective, Randomized Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e008531.
406. Natale A, Reddy VY, Monir G, et al. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:647-56.
 407. McLellan AJ, Ling LH, Azzopardi S, et al. A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled trial (the Minimax study). *Eur Heart J* 2015;36:1812-21.
 408. Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;372:1812-22.
 409. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation* 2015;132:1311-9.
 410. Dukkipati SR, Cuoco F, Kutinsky I, et al. Pulmonary Vein Isolation Using the Visually Guided Laser Balloon: A Prospective, Multicenter, and Randomized Comparison to Standard Radiofrequency Ablation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1350-60.
 411. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, et al. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003337.
 412. Nery PB, Belliveau D, Nair GM, et al. Relationship Between Pulmonary Vein Reconnection and Atrial Fibrillation Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:474-83.
 413. Bassiouny M, Saliba W, Hussein A, et al. Randomized Study of Persistent Atrial Fibrillation Ablation: Ablate in Sinus Rhythm Versus Ablate Complex-Fractionated Atrial Electrograms in Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003596.
 414. Nanthakumar K, Plumb VJ, Epstein AE, Veenhuizen GD, Link D, Kay GN. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? *Circulation* 2004;109:1226-9.
 415. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation* 2005;112:627-35.
 416. Ouyang F, Antz M, Ernst S, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation* 2005;111:127-35.
 417. Cheema A, Dong J, Dalal D, et al. Incidence and time course of early recovery of pulmonary vein conduction after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:387-91.
 418. Pratola C, Baldo E, Notarstefano P, Toselli T, Ferrari R. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation: is the persistence of all intraprocedural targets necessary for long-term maintenance of sinus rhythm? *Circulation* 2008;117:136-43.
 419. Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ, et al. Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: a prospective characterization of anatomical sites. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1598-605.
 420. Bansch D, Bittkau J, Schneider R, et al. Circumferential pulmonary vein isolation: wait or stop early after initial successful pulmonary vein isolation? *Europace* 2013;15:183-8.
 421. Nakamura K, Naito S, Kaseno K, et al. Optimal observation time after completion of circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation to prevent chronic pulmonary vein reconnections. *Int J Cardiol* 2013;168:5300-10.
 422. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, et al. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:327-33.
 423. Kim TH, Park J, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Pulmonary vein reconnection predicts good clinical outcome after second catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2017;19:961-7.
 424. Bordignon S, Furnkranz A, Perrotta L, et al. High rate of durable pulmonary vein isolation after second-generation cryoballoon ablation: analysis of repeat procedures. *Europace* 2015;17:725-31.
 425. Ullah W, McLean A, Tayebjee MH, et al. Randomized trial comparing pulmonary vein isolation using

- the SmartTouch catheter with or without real-time contact force data. *Heart Rhythm* 2016;13:1761-7.
426. Philips T, Taghji P, El Haddad M, et al. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace* 2018;20:f419-f27.
 427. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1631-5.
 428. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-53.
 429. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1138-47.
 430. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1125-37.
 431. Atenza F, Almendral J, Jalife J, et al. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm* 2009;6:33-40.
 432. Stavrakis S, Nakagawa H, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R, Jackman WM. The role of the autonomic ganglia in atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:1-13.
 433. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation: BELIEF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1929-40.
 434. Gianni C, Mohanty S, Di Biase L, et al. Acute and early outcomes of focal impulse and rotor modulation (FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;13:830-5.
 435. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, et al. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;13:374-82.
 436. Katriasis DG, Pokushalov E, Romanov A, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2318-25.
 437. Arbelo E, Guiu E, Ramos P, et al. Benefit of left atrial roof linear ablation in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000877.
 438. Da Costa A, Levallois M, Romeyer-Bouchard C, Bisch L, Gate-Martinet A, Isaaz K. Remote-controlled magnetic pulmonary vein isolation combined with superior vena cava isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:163-71.
 439. Wong KC, Paisey JR, Sopher M, et al. No Benefit of Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation in Addition to Circumferential Pulmonary Vein Ablation and Linear Ablation: Benefit of Complex Ablation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1316-24.
 440. Vogler J, Willems S, Sultan A, et al. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2743-52.
 441. Faustino M, Pizzi C, Agricola T, et al. Stepwise ablation approach versus pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Randomized controlled trial. *Heart Rhythm* 2015;12:1907-15.
 442. Scott PA, Silberbauer J, Murgatroyd FD. The impact of adjunctive complex fractionated atrial electrogram ablation and linear lesions on outcomes in persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2016;18:359-67.
 443. Driessen AHG, Berger WR, Krul SPJ, et al. Ganglion Plexus Ablation in Advanced Atrial Fibrillation: The AFACT Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1155-65.
 444. Wynn GJ, Panikker S, Morgan M, et al. Biatlial linear ablation in sustained nonpermanent AF: Results of the substrate modification with ablation and antiarrhythmic drugs in nonpermanent atrial fibrillation (SMAN-PAF) trial. *Heart Rhythm* 2016;13:399-406.
 445. Zhang Z, Letsas KP, Zhang N, et al. Linear Ablation Following Pulmonary Vein Isolation in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:623-30.
 446. Fink T, Schluter M, Heeger CH, et al. Stand-Alone Pulmonary Vein Isolation Versus Pulmonary Vein Isolation With Additional Substrate Modification as Index Ablation Procedures in Patients With Persistent and Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation: The Randomized Alster-Lost-AF Trial

- (Ablation at St. Georg Hospital for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10.
447. Lee KN, Roh SY, Baek YS, et al. Long-Term Clinical Comparison of Procedural End Points After Pulmonary Vein Isolation in Paroxysmal Atrial Fibrillation: Elimination of Nonpulmonary Vein Triggers Versus Noninducibility. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e005019.
 448. Kircher S, Arya A, Altmann D, et al. Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a randomized study. *Europace* 2018; 20:1766-75.
 449. Ammar-Busch S, Bourier F, Reents T, et al. Ablation of Complex Fractionated Electrograms With or Without ADDitional LINEar Lesions for Persistent Atrial Fibrillation (The ADLINE Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:636-41.
 450. Blandino A, Bianchi F, Grossi S, et al. Left Atrial Substrate Modification Targeting Low-Voltage Areas for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:199-212.
 451. Yang B, Jiang C, Lin Y, et al. STABLE-SR (Electrophysiological Substrate Ablation in the Left Atrium During Sinus Rhythm) for the Treatment of Nonparoxysmal Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter Randomized Clinical Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10.
 452. Yu HT, Shim J, Park J, et al. Pulmonary Vein Isolation Alone Versus Additional Linear Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation Converted to Paroxysmal Type With Antiarrhythmic Drug Therapy: A Multicenter, Prospective, Randomized Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10.
 453. Wang YL, Liu X, Zhang Y, et al. Optimal endpoint for catheter ablation of longstanding persistent atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:172-8.
 454. Perez FJ, Schubert CM, Parvez B, Pathak V, Ellenbogen KA, Wood MA. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:393-401.
 455. Natale A, Newby KH, Pisano E, et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 1898-904.
 456. Wazni O, Marrouche NF, Martin DO, et al. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108:2479-83.
 457. Neumann T, Kuniss M, Conradi G, et al. MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace* 2011;13:37-44.
 458. Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:681-8.
 459. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:1-7.
 460. Perez-Castellano N, Fernandez-Cavazos R, Moreno J, et al. The COR trial: a randomized study with continuous rhythm monitoring to compare the efficacy of cryoenergy and radiofrequency for pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2014;11:8-14.
 461. Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, et al. Point-by-Point Radiofrequency Ablation Versus the Cryoballoon or a Novel Combined Approach: A Randomized Trial Comparing 3 Methods of Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (The Cryo Versus RF Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26: 1307-14.
 462. Squara F, Zhao A, Marijon E, et al. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace* 2015;17:718-24.
 463. Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, et al. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace* 2016;18:368-75.
 464. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, et al. German ablation registry: Cryoballoon vs. radiofrequency

- ablation in paroxysmal atrial fibrillation--One-year outcome data. *Heart Rhythm* 2016;13:836-44.
465. Kuck KH, Furnkranz A, Chun KR, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J* 2016;37:2858-65.
466. Buist TJ, Adiyaman A, Smit JJJ, Ramdat Misier AR, Elvan A. Arrhythmia-free survival and pulmonary vein reconnection patterns after second-generation cryoballoon and contact-force radiofrequency pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol* 2018;107:498-506.
467. Mortsell D, Arbelo E, Dagres N, et al. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a study of outcome and safety based on the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry and the Swedish catheter ablation registry. *Europace* 2019;21:581-9.
468. Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, et al. Ice or fire? Comparison of second-generation cryoballoon ablation and radiofrequency ablation in patients with symptomatic persistent atrial fibrillation and an enlarged left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:375-84.
469. Murray MI, Arnold A, Younis M, Varghese S, Zeiher AM. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2018;107:658-69.
470. Buiatti A, von Olshausen G, Barthel P, et al. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized and observational studies. *Europace* 2017;19:378-84.
471. Kabunga P, Phan K, Ha H, Sy RW. Meta-Analysis of Contemporary Atrial Fibrillation Ablation Strategies: Irrigated Radiofrequency Versus Duty-Cycled Phased Radiofrequency Versus Cryoballoon Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:377-90.
472. Bollmann A, Ueberham L, Schuler E, et al. Cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: German-wide analysis of 21 141 procedures in the Helios atrial fibrillation ablation registry (SAFER). *Europace* 2018;20:1944-51.
473. Arbelo E, Brugada J, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J* 2017;38:1303-16.
474. Steinbeck G, Sinner MF, Lutz M, Muller-Nurasyid M, Kaab S, Reinecke H. Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014. *Eur Heart J* 2018;39:4020-9.
475. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, et al. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation* 2013;128:2104-12.
476. Tripathi B, Arora S, Kumar V, et al. Temporal trends of in-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States: An update from Nationwide Inpatient Sample database (2011-2014). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:715-24.
477. Gaita F, Scaglione M, Battaglia A, et al. Very long-term outcome following transcatheter ablation of atrial fibrillation. Are results maintained after 10 years of follow up? *Europace* 2018;20:443-50.
478. Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 2010;122:2368-77.
479. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:160-6.
480. Walfridsson H, Walfridsson U, Nielsen JC, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace* 2015;17:215-21.
481. Wong CX, Abed HS, Molaee P, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1745-51.
482. Kang JH, Lee DI, Kim S, et al. Prediction of long-term outcomes of catheter ablation of persistent atrial fibrillation by parameters of preablation DC cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23:1165-70.
483. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1-11.

484. Chang SL, Tuan TC, Tai CT, et al. Comparison of outcome in catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2009;103:67-72.
485. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, et al. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1295-301.
486. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32-8.
487. Nakahara S, Hori Y, Kobayashi S, et al. Epicardial adipose tissue-based defragmentation approach to persistent atrial fibrillation: its impact on complex fractionated electrograms and ablation outcome. *Heart Rhythm* 2014;11:1343-51.
488. Masuda M, Mizuno H, Enchi Y, et al. Abundant epicardial adipose tissue surrounding the left atrium predicts early rather than late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;44:31-7.
489. Blanche C, Tran N, Rigamonti F, Burri H, Zimmermann M. Value of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after pulmonary vein isolation. *Europace* 2013;15:198-204.
490. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:2-14.
491. Melby SJ, Zierer A, Bailey MS, et al. A new era in the surgical treatment of atrial fibrillation: the impact of ablation technology and lesion set on procedural efficacy. *Ann Surg* 2006;244:583-92.
492. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, Jr, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2017;103:329-41.
493. Belley-Cote EP, Singal RK, McClure G, et al. Perspective and practice of surgical atrial fibrillation ablation: an international survey of cardiac surgeons. *Europace* 2019;21:445-50.
494. Berger WR, Meulendijks ER, Limpens J, et al. Persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of invasive strategies. *Int J Cardiol* 2019;278:137-43.
495. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1029-35.
496. McClure GR, Belley-Cote EP, Jaffer IH, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace* 2018;20:1442-50.
497. Osmancik P, Budera P, Talavera D, et al. Five-year outcomes in cardiac surgery patients with atrial fibrillation undergoing concomitant surgical ablation versus no ablation. The long-term follow-up of the PRAGUE-12 Study. *Heart Rhythm* 2019;16:1334-40.
498. Sharples L, Everett C, Singh J, et al. Amaze: a double-blind, multicentre randomised controlled trial to investigate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of adding an ablation device-based maze procedure as an adjunct to routine cardiac surgery for patients with pre-existing atrial fibrillation. *Health Technol Assess* 2018;22:1-132.
499. Bagge L, Probst J, Jensen SM, et al. Quality of life is not improved after mitral valve surgery combined with epicardial left atrial cryoablation as compared with mitral valve surgery alone: a substudy of the double blind randomized SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Europace* 2018;20:f343-f50.
500. Suwalski P, Kowalewski M, Jasinski M, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation during isolated coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; 57:691-700.
501. Gillinov AM, Bakaev F, McCarthy PM, et al. Surgery for paroxysmal atrial fibrillation in the setting of mitral valve disease: a role for pulmonary vein isolation? *Ann Thorac Surg* 2006;81:19-26; discussion 7-8.
502. Basu S, Nagendran M, Maruthappu M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:741-8.
503. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, et al. Age threshold for the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: insights into the optimal assessment of age and incident comorbidities. *Eur Heart J* 2019;40:1504-14.
504. Beukema WP, Sie HT, Misier AR, Delnoy PP, Wellens HJ, Elvan A. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified Maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:771-5.
505. Lee SH, Kim JB, Cho WC, et al. The influence of age on atrial fibrillation recurrence after the maze

- procedure in patients with giant left atrium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1015-9.
506. Damiano RJ, Jr, Schwartz FH, Bailey MS, et al. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:113-21.
 507. Sunderland N, Maruthappu M, Nagendran M. What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:332-8.
 508. Bakker RC, Akin S, Rizopoulos D, Kik C, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Results of clinical application of the modified maze procedure as concomitant surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:151-6.
 509. Ad N, Holmes SD. Prediction of sinus rhythm in patients undergoing concomitant Cox maze procedure through a median sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:881-6; discussion 6-7.
 510. Blomstrom-Lundqvist C, Johansson B, Berglin E, et al. A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Eur Heart J* 2007;28:2902-8.
 511. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, et al. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD011814.
 512. Budera P, Straka Z, Osmancik P, et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J* 2012;33:2644-52.
 513. Wang JG, Xin M, Han J, et al. Ablation in selective patients with long-standing persistent atrial fibrillation: medium-term results of the Dallas lesion set. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:213-20.
 514. Badhwar V, Rankin JS, Ad N, et al. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation in the United States: Trends and Propensity Matched Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2017;104:493-500.
 515. Joshibayev S, Bolatbekov B. Early and long-term outcomes and quality of life after concomitant mitral valve surgery, left atrial size reduction, and radiofrequency surgical ablation of atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol* 2016;16:797-803.
 516. Driessen AHG, Berger WR, Bierhuizen MFA, et al. Quality of life improves after thoracoscopic surgical ablation of advanced atrial fibrillation: Results of the Atrial Fibrillation Ablation and Autonomic Modulation via Thoracoscopic Surgery (AFACT) study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:972-80.
 517. Castella M, Kotecha D, van Laar C, et al. Thoracoscopic vs. catheter ablation for atrial fibrillation: long-term follow-up of the FAST randomized trial. *Europace* 2019;21:746-53.
 518. Osmancik P, Budera P, Talavera D, et al. Improvement in the quality of life of patients with persistent or long-standing persistent atrial fibrillation after hybrid ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2020;57:435-42.
 519. Kim HJ, Kim JS, Kim TS. Epicardial thoracoscopic ablation versus endocardial catheter ablation for management of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22:729-37.
 520. Gammie JS, Haddad M, Milford-Beland S, et al. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg* 2008;85:909-14.
 521. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528-606.
 522. van der Heijden CAJ, Vroomen M, Luermans JG, et al. Hybrid versus catheter ablation in patients with persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysisdagger. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;56: 433-43.
 523. Velagic V, C DEA, Mugnai G, et al. Repeat Procedures After Hybrid Thoracoscopic Ablation in the Setting of Longstanding Persistent Atrial Fibrillation: Electrophysiological Findings and 2-Year Clinical Outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:41-50.
 524. Osmancik P, Budera P, Zdarska J, Herman D, Petr R, Straka Z. Electrophysiological findings after surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2016;13:1246-52.
 525. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014;312:647-9.
 526. Lip GY. Cardioversion of atrial fibrillation. *Postgrad Med J* 1995;71:457-65.

527. Garg A, Khunger M, Seicean S, Chung MK, Tchou PJ. Incidence of Thromboembolic Complications Within 30 Days of Electrical Cardioversion Performed Within 48 Hours of Atrial Fibrillation Onset. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:487-94.
528. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411-20.
529. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004;109:997-1003.
530. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:3346-55.
531. Ezekowitz MD, Pollack CV, Jr, Halperin JL, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J* 2018;39:2959-71.
532. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016;388:1995-2003.
533. Kotecha D, Pollack CV, Jr, De Caterina R, Renda G, Kirchhof P. Direct Oral Anticoagulants Halve Thromboembolic Events After Cardioversion of AF Compared With Warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1984-6.
534. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J* 2016;178:126-34.
535. Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, et al. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm* 2018;15:107-15.
536. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:1805-11.
537. Kirchhof P, Haeusler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2018;39:2942-55.
538. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J* 2019;40:3013-21.
539. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;376:1627-36.
540. Yu HT, Shim J, Park J, et al. When is it appropriate to stop non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before catheter ablation of atrial fibrillation? A multicentre prospective randomized study. *Eur Heart J* 2019;40:1531-7.
541. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652-9.
542. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:313-21.
543. Bash LD, Buono JL, Davies GM, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 26:167-79.
544. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 2004;25:1318-24.
545. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, VanderLugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation* 1996;94:1613-21.
546. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll*

- Cardiol* 2003;41:255-62.
547. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Sutton A, et al. A randomized trial of prophylactic antiarrhythmic agents (amiodarone and sotalol) in patients with atrial fibrillation for whom direct current cardioversion is planned. *Am Heart J* 2006;151:863 e1-6.
 548. Reisinger J, Gatterer E, Heinze G, et al. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81:1450-4.
 549. Mun HS, Shen C, Pak HN, et al. Chronic amiodarone therapy impairs the function of the superior sinoatrial node in patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2013;77:2255-63.
 550. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HP, Lie KI. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;64:1317-21.
 551. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
 552. Aliot E, Capucci A, Crijns HJ, Goette A, Tamargo J. Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:161-73.
 553. Gulizia M, Mangiameli S, Orazi S, et al. A randomized comparison of amiodarone and class IC antiarrhythmic drugs to treat atrial fibrillation in patients paced for sinus node disease: the Prevention Investigation and Treatment: A Group for Observation and Research on Atrial arrhythmias (PITAGORA) trial. *Am Heart J* 2008;155:100-7, 7 e1.
 554. Chimienti M, Cullen MT, Jr., Casadei G. Safety of flecainide versus propafenone for the long-term management of symptomatic paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. Report from the Flecainide and Propafenone Italian Study (FAPIS) Group. *Eur Heart J* 1995;16:1943-51.
 555. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, Undesser K, Fava G, Rythmol Atrial Fibrillation Trial I. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:941-6.
 556. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Parthenakis FI, Chlouverakis GI, Vardas PE. Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:966-71.
 557. Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M, et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001;88:640-5.
 558. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos MI, et al. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone, both in low doses. *Chest* 2004;125:377-83.
 559. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997;79:418-23.
 560. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:329-45.
 561. Chun KJ, Byeon K, Im SI, et al. Efficacy of dronedarone versus propafenone in the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Clin Ther* 2014; 36:1169-75.
 562. Plosker GL. Pilsicainide. *Drugs* 2010;70:455-67.
 563. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
 564. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
 565. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.
 566. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-76.
 567. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:785-91.

568. Gallik DM, Kim SG, Ferrick KJ, Roth JA, Fisher JD. Efficacy and safety of sotalol in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am Heart J* 1997;134: 155-60.
569. Alt E, Ammer R, Lehmann G, et al. Patient characteristics and underlying heart disease as predictors of recurrent atrial fibrillation after internal and external cardioversion in patients treated with oral sotalol. *Am Heart J* 1997;134:419-25.
570. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913-20.
571. Piccini JP, Al-Khatib SM, Wojdyla DM, et al. Comparison of safety of sotalol versus amiodarone in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014;114:716-22.
572. Reiffel JA, Appel G. Importance of QT interval determination and renal function assessment during antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:111-9.
573. Hondeghem LM, Snyders DJ. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation* 1990;81:686-90.
574. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
575. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:143-9.
576. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007;4:1250-9.
577. Burashnikov A, Pourrier M, Gibson JK, Lynch JJ, Antzelevitch C. Rate-dependent effects of vernakalant in the isolated non-remodeled canine left atria are primarily due to block of the sodium channel: comparison with ranolazine and dl-sotalol. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:400-8.
578. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518-25.
579. Simon A, Niederdoeckl J, Skyllouriotis E, et al. Vernakalant is superior to ibutilide for achieving sinus rhythm in patients with recent-onset atrial fibrillation: a randomized controlled trial at the emergency department. *Europace* 2017;19: 233-40.
580. Husser D, Stridh M, Sornmo L, et al. Time-frequency analysis of the surface electrocardiogram for monitoring antiarrhythmic drug effects in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95:526-8.
581. Kim BH, Kim JR, Lim KS, et al. An open-label, single-dose, parallel-group, dose-increasing study comparing the pharmacokinetics and tolerability of pilsicainide hydrochloride in healthy Korean and Japanese male subjects. *Clin Ther* 2009;31:609-18.
582. Torres V, Tepper D, Flowers D, et al. QT prolongation and the antiarrhythmic efficacy of amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:142-7.
583. Cobbe SM. Clinical usefulness of the Vaughan Williams classification system. *Eur Heart J* 1987;8 Suppl A:65-9.
584. Feld GK, Chen PS, Nicod P, Fleck RP, Meyer D. Possible atrial proarrhythmic effects of class 1C antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1990;66:378-83.
585. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003;89:1363-72.
586. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:1047-60.
587. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Levin V, et al. Safety and efficacy of dronedarone in the treatment of atrial fibrillation/flutter. *Clin Med Insights Cardiol* 2011;5:103-19.
588. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385-94.
589. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018;39:2987-96.
590. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, et al. Effect of Aggressive Blood Pressure Control on the Recurrence

- of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation: A Randomized, Open-Label Clinical Trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). *Circulation* 2017;135:1788-98.
591. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth 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 e9-17.
 592. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:620-5.
 593. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 2006;27:96-106.
 594. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155:310-5.
 595. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
 596. Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is There an Obesity Paradox for Outcomes in Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Trials. *Stroke* 2017;48:857-66.
 597. Lee SR, Choi EK, Jung JH, et al. Body Mass Index and Clinical Outcomes in Asian Patients With Atrial Fibrillation Receiving Oral Anticoagulation. *Stroke* 2021;52:521-30.
 598. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Jama* 2013;310:2050-60.
 599. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159-69.
 600. 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: 2315-81.
 601. Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: Patient characteristics, long-term outcomes, and complications. *Heart Rhythm* 2017;14:819-27.
 602. Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation* 2008;117:2583-90.
 603. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C, Jr, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;95:555-62.
 604. Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:290-2.
 605. Liang Y, Mente A, Yusuf S, et al. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease. *CMAJ* 2012;184:E857-66.
 606. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:281-9.
 607. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart* 2013;99:1093-9.
 608. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;382:20-8.
 609. Lee SR, Choi EK, Jung JH, Han KD, Oh S, Lip GYH. Lower risk of stroke after alcohol abstinence in patients with incident atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Eur Heart J* 2021. doi:10.1093/eurheartj/ehab315.
 610. Cheng M, Hu Z, Lu X, Huang J, Gu D. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Can J Cardiol* 2014; 30:448-54.
 611. Marcus GM, Rosenthal DG, Nah G, et al. Acute Effects of Coffee Consumption on Health among Ambulatory Adults. *N Engl J Med* 2023;388:1092-100.

612. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84:373-83.
613. Mont L. Arrhythmias and sport practice. *Heart* 2010;96:398-405.
614. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, et al. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58:117-25.
615. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ* 1998;316:1784-5.
616. 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;29:71-8.
617. Molina L, Mont L, Marrugat J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace* 2008;10:618-23.
618. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The Relationship Between Physical Activity and Risk of Atrial Fibrillation-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation* 2013;5:789.
619. Risom SS, Zwisler AD, Johansen PP, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD011197.
620. Ahn HJ, Lee SR, Choi EK, et al. Association between exercise habits and stroke, heart failure, and mortality in Korean patients with incident atrial fibrillation: A nationwide population-based cohort study. *PLoS Med* 2021;18:e1003659.
621. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension* 2017;70:854-61.
622. Lim YM, Yang PS, Jang E, et al. Body Mass Index Variability and Long-term Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in the General Population: A Korean Nationwide Cohort Study. *Mayo Clin Proc* 2019; 94:225-35.
623. Kim TH, Yang PS, Yu HT, et al. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *Eur Heart J* 2019;40:809-19.
624. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
625. Lip GY, Frison L, Grind M, Investigators S. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28:752-9.
626. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, et al. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension: The ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323:248-55.
627. Slavik RS, Tisdale JE, Borzak S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;44:121-52.
628. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388: 829-40.
629. Ahmed MI, White M, Ekundayo OJ, et al. A history of atrial fibrillation and outcomes in chronic advanced systolic heart failure: a propensity-matched study. *Eur Heart J* 2009;30:2029-37.
630. Mountantonakis SE, Grau-Sepulveda MV, Bhatt DL, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC. Presence of atrial fibrillation is independently associated with adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure: an analysis of get with the guidelines-heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;5:191-201.
631. Saksena S, Slee A, Waldo AL, et al. Cardiovascular outcomes in the AFFIRM Trial (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management). An assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1975-85.
632. Lau DH, Psaltis PJ, Mackenzie L, et al. Atrial remodeling in an ovine model of anthracycline-induced nonischemic cardiomyopathy: remodeling of the same sort. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:175-82.
633. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87-95.
634. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:457-62.
635. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in

- patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-31.
636. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;151:985-91.
 637. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548-57.
 638. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598-603.
 639. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
 640. Dong Y, Zhai Z, Wang J, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor delays progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation. *Sci Rep* 2023;13:3140.
 641. Dong Y, Xiao S, He J, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor therapy and recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation: A propensity-matched cohort study. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:932780.
 642. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:1261-74.
 643. Ahn J, Kim HJ, Choe JC, et al. Treatment Strategies for Atrial Fibrillation With Left Ventricular Systolic Dysfunction - Meta-Analysis. *Circ J* 2018;82:1770-7.
 644. Bayturan O, Puri R, Tuzcu EM, et al. Atrial fibrillation, progression of coronary atherosclerosis and myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:373-81.
 645. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1555-66.
 646. Sinno H, Derakhchan K, Libersan D, Merhi Y, Leung TK, Nattel S. Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 2003;107:1930-6.
 647. Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2011; 8:955-60.
 648. Alasady M, Shipp NJ, Brooks AG, et al. Myocardial infarction and atrial fibrillation: importance of atrial ischemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:738-45.
 649. Vinter N, Christesen AMS, Mortensen LS, et al. Coronary artery calcium score and the long-term risk of atrial fibrillation in patients undergoing non-contrast cardiac computed tomography for suspected coronary artery disease: a Danish registry-based cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:926-32.
 650. McMurray J, Kober L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:525-30.
 651. 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;66:148-54.
 652. Krijthe BP, Leening MJ, Heeringa J, et al. Unrecognized myocardial infarction and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol* 2013;168:1453-7.
 653. Kravev S, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggreffe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One* 2011;6:e24964.
 654. Lee HY, Yang PS, Kim TH, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction: a nation-wide propensity-matched study. *Sci Rep* 2017;7:12716.
 655. 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;11:1941-7.

656. 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;131:1843-50.
657. Guimaraes PO, Zakrojsky 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;123:12-8.
658. 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;40:275-80.
659. Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:1128-35.
660. Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:621-7.
661. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015;29:88-92.
662. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105:315-8.
663. Lee SR, Choi EK, Rhee TM, et al. Evaluation of the association between diabetic retinopathy and the incidence of atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2016;223:953-7.
664. Fangel MV, Nielsen PB, Larsen TB, et al. Type 1 versus type 2 diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: A Danish nationwide cohort study. *Int J Cardiol* 2018;268:137-42.
665. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;114:1217-22.
666. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:123.
667. Chang CY, Yeh YH, Chan YH, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases the risk of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study in Taiwan. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:159.
668. Pandey AK, Okaj I, Kaur H, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2021; 10:e022222.
669. Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33.
670. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141-7.
671. Lip GYH, Clementy N, Pierre B, Boyer M, Fauchier L. The impact of associated diabetic retinopathy on stroke and severe bleeding risk in diabetic patients with atrial fibrillation: the loire valley atrial fibrillation project. *Chest* 2015;147:1103-10.
672. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, et al. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:897-903.
673. Linz D, Baumert M, Catcheside P, et al. Assessment and interpretation of sleep disordered breathing severity in cardiology: Clinical implications and perspectives. *Int J Cardiol* 2018;271:281-8.
674. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-7.
675. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 2017;230:293-300.
676. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-76.

677. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol* 2018;3:532-40.
678. Shukla A, Aizer A, Holmes D, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:41-51.
679. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:985-96.
680. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016; 388:818-28.
681. 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;81:594-8.
682. 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;6:64-9.
683. 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;60:755-65 e2.
684. 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;135:739-47.
685. 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;21:676-84.
686. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation* 2012;125:945-57.
687. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. Changes to oral anticoagulant 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.
688. 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;18:648-57.
689. 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;21:230-8.
690. 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.
691. 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;47:1831-6.
692. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
693. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
694. 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;21:192-3.
695. 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;40:3757-67.

696. 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.
697. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019;381:1103-13.
698. 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;32:287-94.
699. 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.
700. 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;8:1880-9.
701. Sarafoff N, Martischni 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;61:2060-6.
702. 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;22:546-51.
703. 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;4:747-55.
704. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.
705. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019. doi:10.1056/NEJMoa1817083.
706. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *New England Journal of Medicine* 2016;375:2423-34.
707. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.
708. 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;355:1205-10.
709. 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;38:423-30.
710. 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;43:3298-304.
711. Gonzalez 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:e486-91.
712. 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;20:1231-42.
713. 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;32:2333-7.
714. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke* 1983;14:688-93.
715. 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;65:1619-29.
716. 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;381:1107-15.
717. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019;380:1906-17.
718. Hart RG, Connolly SJ, Mundl H. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;379:987.
719. 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;76:764-73.
720. 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;12:985-90.
721. Poli S, Keller T, Martus P, Poli K, Ziemann U, Geisler T. Abstract 31: The ATTICUS Randomized Controlled Trial - Subgroup Analyses. *Stroke* 2023;54:A31-A.
722. 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;155:510-8.
723. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467-77.
724. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478-86.
725. 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;16:282-90.
726. 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.
727. 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;14:377-87.
728. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology* 2016;86:261-9.
729. Levin LA, Husberg M, Sobocinski PD, et al. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace* 2015;17:207-14.
730. Yong JH, Thavorn K, Hoch JS, et al. Potential Cost-Effectiveness of Ambulatory Cardiac Rhythm Monitoring After Cryptogenic Stroke. *Stroke* 2016;47:2380-5.
731. 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;50:309-15.
732. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017;48:1594-600.
733. Pikija 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;31:747-57.
734. 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;41:241-7.
735. 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;3:42-7.
736. 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;13:1790-8.
737. Anderson I, Cifu AS. Management of Bleeding in Patients Taking Oral Anticoagulants. *JAMA* 2018;319:2032-3.

738. 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;23:466-75.
739. Pollack CV, Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.
740. 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;380:1326-35.
741. 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;12:1428-36.
742. 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.
743. Isnard R, Bauer F, Cohen-Solal A, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:641-50.
744. 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;17:1192-200.
745. 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;33:1342-433.
746. 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;27:1123-208.
747. 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;37:2129-200.
748. 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.
749. Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778-85.
750. Filippatos G, Farmakis D. How to Use Beta-Blockers in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2897-900.
751. 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.
752. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
753. Barbash IM, Minha S, Ben-Dor I, et al. Predictors and clinical implications of atrial fibrillation in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:468-77.
754. 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;26:1866-72.
755. 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;115:220-6.
756. 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;82:1392-9.
757. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007;84:434-42; discussion 42-3.
758. Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, et al. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation* 2001;104:159-63.
759. 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;36:1822-30.
760. 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.
761. Szekely P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease. *Br Med J* 1964;1:1209-12.
762. 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;115:1056-63.
763. 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;135:714-6.
764. Kim JY, Kim SH, Myong JP, et al. Outcomes of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Mitral Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1123-31.
765. 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;19:1757-8.
766. 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;260:93-8.
767. 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.
768. Dangas GD, Tijssen JGP, Wohrle J, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2020;382:120-9.
769. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.
770. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:337-51.
771. Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:1329-36.
772. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-35.
773. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2013;29:S71-8.
774. 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;27:3816-22.
775. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'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;145:1370-82.
776. 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.
777. 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.
778. 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;129:961-70.
779. 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;32:2387-94.
780. 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;33:2821-30.
 781. 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;132:1078-83.
 782. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, et al. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2022;146:1735-45.
 783. Violi F, Davi G, Hiatt W, et al. Prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle-brachial index in atrial fibrillation: implications for risk and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2255-6.
 784. 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;11:975-87.
 785. 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;20:895-6.
 786. 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;128:30-7.
 787. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med* 1982;72:903-6.
 788. 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;16:477-84.
 789. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa E. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105-12 e15.
 790. Caldeira D, Barra M, Ferreira A, et al. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1239-49.
 791. 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;63:1878-89.
 792. 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;114:819-25.
 793. 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.
 794. 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;223:829-37.
 795. 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;57:173-80.
 796. Potpara TS, Lip GY. Drug-induced liver injury with oral anticoagulants: a threat or not? *Heart* 2017;103:809-11.
 797. Hoolwerf EW, Kraaijpoel N, Buller HR, van Es N. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: A systematic review. *Thromb Res* 2018;170:102-8.
 798. Bonde AN, Blanche P, Staerk L, et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3782-90.
 799. 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;36:3258-64.
 800. 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;52:1349-51.
801. 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.
 802. Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:1491-500.
 803. 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;36:624-32.
 804. 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;17:31-7 e13.
 805. 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;155:469-73.
 806. Lane DA, Skjoth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
 807. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25.
 808. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence, and antithrombotic management of atrial fibrillation in elderly Germans. *Europace* 2013;15:1436-44.
 809. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 2013;15:486-93.
 810. 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;56:827-37.
 811. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working G. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-54.
 812. 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;37:1582-90.
 813. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157-64.
 814. 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;65:1684-90.
 815. 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;31:822-7.
 816. 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 e2.
 817. 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;203:660-6.
 818. 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.
 819. 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;19:722-33.
 820. Singh P, Arreavad PS, Peterson GM, Bereznicki LR. Evaluation of antithrombotic usage for atrial fibrillation in aged care facilities. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:166-71.
 821. 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;46:143-50.
 822. 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;151:713-9.
823. Donze J, Clair C, Hug B, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;125:773-8.
 824. Garwood CL, Corbett TL. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother* 2008;42:523-32.
 825. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147:590-2.
 826. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:159-66.
 827. 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;36:151-6.
 828. 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;62:857-64.
 829. Siu CW, Tse HF. Net clinical benefit of warfarin therapy in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:300-6.
 830. 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.
 831. Alnsasra H, Haim M, Senderey AB, et al. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: Experience from the real world. *Heart Rhythm* 2019;16:31-7.
 832. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-72.
 833. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130:138-46.
 834. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:1864-72.
 835. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to age. *Circ J* 2014;78:1349-56.
 836. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
 837. Kim IS, Kim HJ, Kim TH, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiol* 2018;72:105-12.
 838. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing* 2016;45:77-83.
 839. Ruiz Ortiz M, Muniz J, Rana Miguez P, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace* 2018;20:1577-83.
 840. Deitelzweig S, Keshishian A, Li X, et al. Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:1662-71.
 841. 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.
 842. 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;153:1006-12.
 843. 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.
844. 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;1:326-34.
 845. 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;35:365-73.
 846. 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;126:887-93.
 847. Purmah Y, Proietti M, Laroche C, et al. Rate vs. rhythm control and adverse outcomes among European patients with atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:243-52.
 848. 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.
 849. Bulava A, Hanis J, Dusek L. Clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians-10-year experience of a one high-volume center. *J Geriatr Cardiol* 2017;14:575-81.
 850. 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;33:146-52.
 851. Heeger CH, Bellmann B, Fink T, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation in the elderly: A multicenter study. *Int J Cardiol* 2019;278:108-13.
 852. Kis Z, Notén AM, Martirosyan M, Hendriks AA, Bhagwandien R, Szili-Torok T. Comparison of long-term outcome between patients aged < 65 years vs. \geq 65 years after atrial fibrillation ablation. *J Geriatr Cardiol* 2017;14:569-74.
 853. T L, D D, P W, et al. More aggressive left atrial ablation in elderly patients does not increase procedural complications. *J Innov Card Rhythm Manag* 2011;2:206-11.
 854. 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;11:120-5.
 855. Lioni L, Letsas KP, Efremidis M, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2014;11:291-5.
 856. Metzner I, Wissner E, Tilz RR, et al. Ablation of atrial fibrillation in patients \geq 75 years: long-term clinical outcome and safety. *Europace* 2016;18:543-9.
 857. Santangeli P, Di Biase L, Mohanty P, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:687-93.
 858. Tan HW, Wang XH, Shi HF, et al. Efficacy, safety and outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Int J Cardiol* 2010;145:147-8.
 859. 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;19:621-6.
 860. 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;108:167-74.
 861. 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;19:1798-803.
 862. 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;27:141-6.
 863. 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.
 864. 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;25:31-5.
 865. Liu Y, Huang H, Huang C, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in Chinese elderly patients. *Int J Cardiol* 2011;152:266-7.
 866. 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;59:143-9.
 867. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence

- and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:627-31.
868. 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;11:1898-903.
869. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Age and Outcomes of Early Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *JACC Clin Electrophysiol* 2022;8:619-32.
870. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:453-60.
871. Kim D, Yang PS, Joung B. Prevention of Dementia in Patients with Atrial Fibrillation. *Korean Circ J* 2021;51:308-19.
872. 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;11:2206-13.
873. 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;26:1180-6.
874. 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;118:210-4.
875. 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.
876. 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.
877. Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:184-95.
878. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J* 2019;40:2327-35.
879. 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? *Europace* 2018;20:1399-421.
880. 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;57:589-94.
881. 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;70:561-6.
882. Kim D, Yang PS, Sung JH, et al. Less dementia after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2020;41:4483-93.
883. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Association of rhythm control with incident dementia among patients with atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Age Ageing* 2022;51.
884. Jensen AS, Idorn L, Norager B, Vejstrup N, Sondergaard L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease: The who, the when and the how? *Heart* 2015;101:424-9.
885. 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;69:1363-71.
886. 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;4:111-8.
887. 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;154:270-4.
888. Feltes TF, Friedman RA. Transesophageal echocardiographic detection of atrial thrombi in patients with nonfibrillation atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1365-70.

889. 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;24:190-7.
890. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011-21.
891. 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;8:434-9.
892. 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.
893. 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.
894. Sherwin ED, Triedman JK, Walsh EP. Update on interventional electrophysiology in congenital heart disease: evolving solutions for complex hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1032-40.
895. 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;51:1169-75.
896. Francis J, Antzelevitch C. Atrial fibrillation and Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1149-53.
897. 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;5:704-9.
898. 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;20:401-7.
899. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965-70.
900. Borggrefe M, Wolpert C, Antzelevitch C, et al. Short QT syndrome. Genotype- phenotype correlations. *J Electrocardiol* 2005;38:75-80.
901. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;27:2440-7.
902. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:587-95.
903. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:802-12.
904. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:879-84.
905. 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;111:362-7.
906. 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;128:1739-47.
907. 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.
908. 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;71:1606-9.
909. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2011;8:864-71.
910. 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.
911. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014;100:465-72.
912. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2017;136:2420-36.
913. Rowin EJ, Orfanos A, Estes NAM, et al. Occurrence and Natural History of Clinically Silent Episodes of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;119:1862-5.

914. 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;119:100-5.
915. 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;41:1336-40.
916. 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;273:130-5.
917. Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2010;106:720-2.
918. Camm CF, James CA, Tichnell C, et al. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013;10:1661-8.
919. Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, et al. Clinical role of atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circ J* 2014;78:2854-61.
920. 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;27:1420-8.
921. 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;20:1182-7.
922. 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.
923. 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;39:853-60.
924. 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;15:376-84.
925. 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;68:2299-307.
926. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1250-60.
927. 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;133:41-5.
928. 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;12:726-33.
929. 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.
930. 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;30:2985-92.
931. Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:394-6.
932. Peters S. Atrial arrhythmias in arrhythmogenic cardiomyopathy: at the beginning or at the end of the disease story? *Circ J* 2015;79:446.
933. 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;341:1715-24.
934. 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;5:450-9.
935. 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;11:259-65.
936. 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;63:2272-9.

937. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-24.
938. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858-64.
939. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2540-50.
940. 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;19:1319-21.
941. Roses-Noguer F, Jarman JW, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2014;11:58-66.
942. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J* 2019;40:2953-61.
943. 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:e21-4.
944. 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.
945. 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;301:1080-5.
946. 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.
947. 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;10:492-6.
948. Sellers TD, Jr., Bashore TM, Gallagher JJ. Digitalis in the pre-excitation syndrome. Analysis during atrial fibrillation. *Circulation* 1977;56:260-7.
949. Glatzer KA, Dorostkar PC, Yang Y, et al. Electrophysiological effects of ibutilide in patients with accessory pathways. *Circulation* 2001;104:1933-9.
950. 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;9:1357-63.
951. 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;16:1408-14.
952. 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;115:1317-21.
953. 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;5:421-6.
954. Vaidya VR, Arora S, Patel N, et al. Burden of Arrhythmia in Pregnancy. *Circulation* 2017;135:619-21.
955. 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;49:2303-11.
956. Opatowsky 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;98:145-51.
957. 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.
958. 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;31:538-41.
959. 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;39:3165-241.
960. Wang YC, Chen CH, Su HY, Yu MH. The impact of maternal cardioversion on fetal haemodynamics.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;126:268-9.

961. Moore JS, Teeffey 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.
962. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;130:871-6.
963. 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;109:1406-7.
964. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Eur Heart J* 2018;39:1442-5.
965. Kockova R, Kocka V, Kiernan T, Fahy GJ. Ibutilide-induced cardioversion of atrial fibrillation during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:545-7.
966. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
967. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:1436-8.
968. 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;11:1156-9.
969. Heidebuchel 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.
970. 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.
971. 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;187:417-26.
972. Mont L, Sambola A, Brugada J, et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:477-82.
973. 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.
974. Guasch E, Mont L. Diagnosis, pathophysiology, and management of exercise- induced arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:88-101.
975. 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;37:2893-962.
976. 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;39:1033-8.
977. Calvo N, Mont L, Tamborero D, et al. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace* 2010;12:30-6.
978. Koopman P, Nuyens D, Garweg C, et al. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:1386-93.
979. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J* 2013;34:3624-31.
980. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:1572-7.
981. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;118:800-7.
982. Thelle DS, Selmer R, Gjesdal K, et al. Resting heart rate and physical activity as risk factors for lone atrial fibrillation: a prospective study of 309,540 men and women. *Heart* 2013;99:1755-60.
983. 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.
984. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, et al. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community:

- the Framingham Heart Study. *Circulation* 2015;131:1648-55.
985. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:417-36.
 986. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:793-801.
 987. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1911-21.
 988. Amar D. Postthoracotomy atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:43-7.
 989. Philip I, Berroeta C, Leblanc I. Perioperative challenges of atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27:344-52.
 990. Lowres N, Mulcahy G, Jin K, Gallagher R, Neubeck L, Freedman B. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;26:504-11.
 991. 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 e1.
 992. 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;18:744-8.
 993. 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;50:1364-71.
 994. 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.
 995. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;291:1720-9.
 996. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742-8.
 997. 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;264:244-51.
 998. 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;104:1003-9.
 999. Arsenault 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.
 1000. 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.
 1001. O'Neal JB, Billings FTt, Liu X, et al. Effect of Preoperative Beta-Blocker Use on Outcomes Following Cardiac Surgery. *Am J Cardiol* 2017;120:1293-7.
 1002. 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;371:1839-47.
 1003. 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;42:1078-87.
 1004. 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;147:636-43.
 1005. 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;27:360-8.
 1006. 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;94:339-44; discussion 45-6.

1007. 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;88:886-93; discussion 94-5.
1008. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016; 374:1744-53.
1009. 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;228:958-66.
1010. 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.
1011. 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;178:102-7.
1012. 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;23:354-62.
1013. 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;215:252-6.
1014. 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;151:80-5.
1015. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1761-7.
1016. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:1243-53.
1017. Conen D, Ke Wang M, Popova E, et al. Effect of colchicine on perioperative atrial fibrillation and myocardial injury after non-cardiac surgery in patients undergoing major thoracic surgery (COP-AF): an international randomised trial. *Lancet* 2023;402:1627-35.
1018. 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;109:219-25.
1019. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997;226:501-11; discussion 11-3.
1020. Gialdini G, Nearing K, Bhawe PD, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA* 2014;312:616-22.
1021. 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.
1022. 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;37:1353-9.
1023. 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;94:331-5.
1024. 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;3:417-24.
1025. Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, et al. Risk of Thromboembolism Associated With Atrial Fibrillation Following Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2027-36.
1026. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9: CD013435.
1027. Leonardi M, Bissett J. Prevention of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:417-23.
1028. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace* 2011;13:610-25.

1029. Kim M, Kim TH, Yu HT, et al. Prevalence and Predictors of Clinically Relevant Atrial High-Rate Episodes in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices. *Korean Circ J* 2021;51:235-47.
1030. Roberts JD, Dewland TA, Glidden DV, et al. Impact of genetic variants on the upstream efficacy of renin-angiotensin system inhibitors for the prevention of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2016;175:9-17.
1031. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, et al. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2023-31.
1032. Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, et al. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial. *Eur Heart J* 2009;30:2327-36.
1033. Schwartz GG, Chaitman BR, Goldberger JJ, Messig M. High-dose atorvastatin and risk of atrial fibrillation in patients with prior stroke or transient ischemic attack: analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Am Heart J* 2011;161:993-9.
1034. Peña JM, MacFadyen J, Glynn RJ, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J* 2012;33:531-7.
1035. Albert CM, Cook NR, Pester J, et al. Effect of Marine Omega-3 Fatty Acid and Vitamin D Supplementation on Incident Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;325:1061-73.
1036. Huh JH, Jo SH. Omega-3 fatty acids and atrial fibrillation. *Korean J Intern Med* 2023;38:282-9.
1037. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, et al. Natural History of Subclinical Atrial Fibrillation Detected by Implanted Loop Recorders. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2771-81.
1038. Gonzalez M, Keating RJ, Markowitz SM, et al. Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm* 2014;11:2214-21.
1039. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9.
1040. Park YJ, Kim JS, Park KM, On YK, Park SJ. Subclinical Atrial Fibrillation Burden and Adverse Clinical Outcomes in Patients With Permanent Pacemakers. *Stroke* 2021;52:1299-308.
1041. Pastori D, Miyazawa K, Li Y, et al. Atrial high-rate episodes and risk of major adverse cardiovascular events in patients with cardiac implantable electronic devices. *Clin Res Cardiol* 2020;109:96-102.
1042. Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, et al. Clinical Implications of Brief Device-Detected Atrial Tachyarrhythmias in a Cardiac Rhythm Management Device Population: Results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation* 2016;134:1130-40.
1043. Gorenek BC, Bax J, Boriani G, et al. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management-an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19:1556-78.
1044. Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, Sarkar S, Zweibel S, Passman RS. Stroke Risk as a Function of Atrial Fibrillation Duration and CHA(2)DS(2)-VASc Score. *Circulation* 2019;140:1639-46.
1045. Reiffel JA, Verma A, Kowey PR, et al. Incidence of Previously Undiagnosed Atrial Fibrillation Using Insertable Cardiac Monitors in a High-Risk Population: The REVEAL AF Study. *JAMA Cardiol* 2017;2:1120-7.
1046. Nasir JM, Pomeroy W, Marler A, et al. Predicting Determinants of Atrial Fibrillation or Flutter for Therapy Elucidation in Patients at Risk for Thromboembolic Events (PREDATE AF) Study. *Heart Rhythm* 2017;14:955-61.

찾아보기

ㄱ

갑상선 기능 항진증 · 92
경구 항응고제 · 93
경식도 심초음파 · 63
고혈압 · 28, 73
관상동맥 질환 · 74
급성 관동맥 증후군 · 79
기계판막 · 89
기질 · 107

ㄴ

뇌내 출혈 · 84
뇌졸중 · 10

ㄷ

다비가트란 · 32
단독 심방세동 · 12
당뇨 · 28, 75
드로네다론 · 69
디곡신 · 42
덜티아젤 · 50

ㄹ

리바록사반 · 32

ㄴ

만성 심부전 · 90
만성 심방세동 · 12
말초동맥질환 · 91
맥박수 조절 · 108
메토프롤롤 · 101
무작위 대조시험 · 57
미분획 헤파린 · 97

ㄷ

박출률 저하 심부전 · 44, 45
발작성 심방세동 · 11, 12
베라파밀 · 50
베르나칼란트 · 70
베타 차단제 · 42

비만 · 72
비타민 K 길항제 · 27, 32, 107
비후성 심근병증 · 29
빈맥유발성심근병증 · 108

ㄷ

상심실성 빈맥 · 5
선별검사 · 15
소타롤 · 50
수술적 좌심방이 폐색술 · 36
승모판막 협착증 · 89
심박수 조절 · 42
심방-식도루 · 58
심방빈맥 · 55
심방빈맥사건 · 5
심방세동 부하량 · 107
심부전 · 10, 28, 74, 88
심율동 전환 · 11, 49
심장 압전 · 56
심장 울동 전환 · 49
심장내 전기장치 · 5
심장판막질환 · 89

ㄴ

아스피린 · 34
아픽사반 · 32
약물적 심율동 전환 · 51
에독사반 · 32
역전제 · 86
영구적 심방세동 · 11, 12
운동 · 72
원인불명의 색전성 뇌졸중 · 83
웨어러블 · 107
울동 조절 · 47
음주 · 72
이뷰틸라이드 · 70
일과성 허혈성 발작 · 28
임상적 심방세동 · 5

ㄷ

잡복성 심방세동 · 5, 106
장기간의 지속성 심방세동 · 12

저분자량 헤파린 · 97
전기적 심율동 전환 · 47, 50
전신 색전증 · 28
조기 울동 조절 · 48
좌심방이 · 35
좌심방이 폐색술 · 35
지속성 심방세동 · 11, 12

ㄷ

카테터 절제술 · 47
카페인 · 72
칼슘채널 차단제 · 42
콜히친 · 101
클로피도그렐 · 34

ㄷ

판막성 심방세동 · 12
폐쇄성 수면무호흡증 · 76
폐정맥 협착 · 58
프로트롬빈 · 87
프로파페논 · 50
플레카이니드 · 50
필시카이니드 · 68

ㅎ

하이브리드 수술 · 62
항부정맥제 · 11, 47, 108
항응고 치료 · 18
항응고제 · 10, 107
항혈소판제 · 35, 91
항혈전치료 · 39
혈전색전증 · 16

기타

12유도 심전도 · 107
ABC pathway · 26
Cardioversion · 49
CHA₂DS₂-VASc · 27, 107
HAS-BLED · 30
NOAC · 27, 107
QT 간격 · 71

■ 용어집

번호	영문 용어	국문 용어	약어
1	12-leads ECG	12유도 심전도	
A	aberrant conduction	편위전도	
	accessory pathway	부전도로	
	acquired long QT syndrome	후천성 긴 QT 증후군	
	action potential	활동전위	
	action potential duration	활동전위기간	APD
	action potential duration alternans	활동전위기간 교대	
	action potential duration restitution	활동전위기간 복원	
	activated clotting time	활성화응고시간	ACT
	activated partial thromboplastin time	활성화부분트롬보플라스틴시간	aPTT
	activation sequence mapping	활성순서지도화	
	active standing	능동 기립	
	acute coronary syndrome	급성 관상동맥증후군	ACS
	acute myocardial infarction	급성 심근경색	AMI
	adenosine	아데노신	
	adenosine sensitive ventricular tachycardia	아데노신 민감성 심실빈맥	
	adherence	순응도	
	advanced cardiac life support	전문심장소생술	ACLS
	alcohol septal ablation	알코올 중격 절제술	
	alcohol-induced cardiomyopathy / alcoholic cardiomyopathy	알콜성 심근병증	
	aldosterone receptor antagonist	알도스테론 수용체 길항제	
	ambulatory blood pressure monitoring	활동혈압 측정	
	ambulatory ECG	활동심전도	
	American College of Cardiology	미국심장학회	ACC
	American Heart Association	미국심장협회	AHA
	amiodarone	아미오다론	
	Andersen-Tawil syndrome	Andersen-Tawil 증후군	
	angiotensin converting enzyme inhibitor	안지오텐신 전환효소 억제제	
	angiotensin receptor blocker	안지오텐신 수용체 차단제	
	antegrade conduction / anterograde conduction	전향전도	
antiarrhythmic drug	항부정맥제	AAD	
anticoagulant	항응고제		

번호	영문 용어	국문 용어	약어	
A	anticoagulant therapy	항응고치료		
	antidromic atrioventricular reentrant tachycardia (AVRT)	역방향 방실회귀빈맥 (AVRT)		
	antihypertensive agent	항고혈압제		
	antiplatelet agent	항혈소판제		
	antitachycardia pacing	항빈맥 조율	ATP	
	antithrombotic therapy	항혈전치료		
	aortic regurgitation	대동맥판역류		
	aortic stenosis	대동맥판협착증		
	apical hypertrophic cardiomyopathy	심첨부 비후성 심근병증		
	apixaban	아픽사반		
	B	baroreflex	압(력)반사	
		baroreflex sensitivity	압(력)반사 민감도	
		basic life support	기본소생술	BLS
		beta blocker	베타차단제	
		bidirectional block	양방향 차단	
		bifascicular block	이섬유속 차단	
		blood pressure	혈압	BP
body mass index		체질량지수	BMI	
bradyarrhythmia		서맥성 부정맥		
bradycardia		서맥		
bridging therapy		가교요법		
Brugada syndrome		브루가다 증후군		
bundle branch		각 (방실다발갈래)		
bundle branch block		각차단		
bundle branch reentrant ventricular tachycardia		각회귀 심실빈맥		
bypass tract	우회로			
C	calcium channel	칼슘채널		
	calcium channel blocker	칼슘채널 차단제		
	calcium clock	칼슘시계		
	cardiac arrest	심정지		
	cardiac conduction system	심장 전도계		
	cardiac implantable electronic device	심장삽입전자장치	CIED	
	cardiac magnetic resonance imaging	심장 자기공명영상		
	cardiac output	심장박출량		
	cardiac pacing	심장조율		
	Cardiac physiologic pacing	생리적 심조율	CPP	
	cardiac resynchronization therapy	심장재동기화 치료	CRT	
	cardiac syncope	심장(성) 실신		

번호	영문 용어	국문 용어	약어
C	cardiac tamponade	심장압전 (심장눌림증)	
	cardiac transplantation	심장이식	
	cardiac tumor	심장종양	
	cardioinhibitory	심박수 억제형	
	cardiomyopathy	심근병증	
	cardiopulmonary resuscitation	심폐소생술	CPR
	cardioversion	심장율동전환	
	carotid sinus massage	경동맥동 마사지	
	carotid sinus syndrome	경동맥동 증후군	
	catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	카테콜라민성 다형 심실빈맥	CPVT
	catheter ablation	카테터 절제술 (전극도자절제술)	
	cavotricuspid isthmus	하대정맥-삼첨판 협부	CTI
	cerebral hypoperfusion	뇌혈류부전	
	cerebral microbleed	뇌미세출혈	CBM
	channelopathy	채널병증	
	chronic coronary syndrome	만성 관상동맥증후군	CCS
	chronic kidney disease	만성콩팥병 (만성신장질환)	CKD
	chronic obstructive pulmonary disease	만성폐쇄성폐질환	COPD
	chronotropic incompetence	심박수변동 부전	
	Class IA antiarrhythmic drug	Class IA 항부정맥제	
	Class IB antiarrhythmic drug	Class IB 항부정맥제	
	Class IC antiarrhythmic drug	Class IC 항부정맥제	
	Class II antiarrhythmic drug	Class II 항부정맥제	
	Class III antiarrhythmic drug	Class III 항부정맥제	
	Class IV antiarrhythmic drug	Class IV 항부정맥제	
	class of recommendation	권고등급	COR
	clopidogrel	클로피도그렐	
	cognitive behavioral therapy	인지행동치료	
	cognitive impairment	인지기능장애	
	complete atrioventricular block	완전 방실차단	
	computed tomography	전산화단층촬영	CT
	concealed entrainment	불현성 동조화	
	conduction block	전도차단	
conduction system	전도계		
conduction velocity	전도속도		
conduction velocity restitution	전도속도 복원		

번호	영문 용어	국문 용어	약어
C	confidence interval	신뢰구간	
	congenital complete heart block	선천성 완전 심장차단	
	congenital heart block	선천성 심장차단	
	congenital heart disease	선천성 심장질환	
	congenital long QT syndrome	선천성 긴 QT 증후군	
	congenitally corrected transposition of the great arteries	수정대혈관전위	cc-TGA
	congestive heart failure	울혈성 심부전	
	connexin	코넥신	
	constrictive pericarditis	협착성 심낭염	
	contrast echocardiography	조영심초음파	
	conversion disorder	전환장애	
	convulsive syncope	경련성 실신	
	coronary angiography	관상동맥조영술	
	coronary artery bypass graft(ing)	관상동맥우회술	CABG
	coronary artery disease	관상동맥질환	
	coronary sinus	관상정맥동	
	counter-pressure maneuver	맞압력 조작법	
	Cox-Maze procedure (operation)	Cox-Maze 수술	
	creatinine clearance	크레아티닌청소율	CrCl
	cryoablation	냉각절제술	
cryoballoon ablation	냉각풍선 절제술	CBA	
cryptogenic stroke	원인불명의 뇌졸중		
cyclic adenosine monophosphate	고리형 아데노신 일인산	cAMP	
cytochrome P	사이토크롬 P	CYP	
D	dabigatran	다비가트란	
	decremental conduction	감쇠전도	
	deep vein thrombosis	심부정맥혈전증	DVT
	defibrillation threshold	제세동 역치	DFT
	defibrillator	제세동기	
	delayed afterdepolarization	지연 후탈분극	DAD
	delayed rectifier potassium current	지연정류 칼륨전류	
	dementia	치매	
	depolarization	탈분극	
	diabetes	당뇨병	DM
	diastolic	확장기	
	diastolic dysfunction	확장기 기능부전	
	diastolic potential	확장기 전위	
	digoxin	디곡신	
	dilated cardiomyopathy	확장성 심근병증	DCMP
	diltiazem	딜티아젬	
	direct current (DC) cardioversion	직류 심장율동전환	

번호	영문 용어	국문 용어	약어
D	dominant frequency	우세주파수	
	dronedronone	드로네다론	
	drug adherence	약물 순응도	
	drug persistence	약물 지속도	
	drug-induced long QT syndrome	약물유발성 긴 QT 증후군	
	dual antiplatelet therapy	이중 항혈소판요법	DAPT
	dual atrioventricular nodal pathway	이중 방실결절 전도로	
	dual atrioventricular nodal physiology	이중 방실결절 생리	
	dyslipidemia	이상지질혈증	
	dysopyramide	디소피라미드	
E	early afterdepolarization	조기 후탈분극	EAD
	early repolarization syndrome	조기 재분극 증후군	
	ECG patch monitoring	패치형 심전도	
	echocardiography	심초음파	
	ectopic atrial tachycardia	이소성 심방빈맥	
	ectopic beat	이소성박동	
	edoxaban	에독사반	
	effective refractory period	유효불응기	ERP
	Eisenmenger syndrome	아이젠멩거 증후군	
	elective replacement indicator	전기적 교체시기 안내	ERI
	electrical cardioversion	전기적 심장율동전환	
	electrical storm	전기 폭풍	
	electrocardiogram / electrocardiography	심전도	ECG
	electrocardiogram lead	심전도전극	
	electrode	전극	
	electroencephalography	뇌파도	EEG
	electrophysiologic study	전기생리학검사	EPS
	electrophysiology	전기생리학	
	electromagnetic interference	전자파장애	EMI
	embolic stroke	색전성 뇌졸중	
	embolic stroke of undetermined source	원인불명의 색전성 뇌졸중	ESUS
	embolism	색전증	
	end stage renal disease	말기신장병	ESRD
	endocarditis	심내막염	
	entrainment	동조화	
	entrainment mapping	동조지도화	
	entrainment pacing	동조화 조율	
	epicardial puncture (catheterization)	심외막천자	
	epilepsy	뇌전증	
	epsilon wave	엡실론파	
esophageal hematoma	식도 혈종		

번호	영문 용어	국문 용어	약어	
E	estimated glomerular filtration rate	사구체여과율	eGFR	
	European Heart Rhythm Association	유럽부정맥학회	EHRA	
	European Society of Cardiology	유럽심장학회	ESC	
	excitability	흥분성		
	excitable gap	흥분간극		
	exercise echocardiography	운동부하심초음파		
	exercise stress test	운동부하검사		
	extracorporeal membrane oxygenation	체외막산소공급	ECMO	
	extracranial bleeding	두개외 출혈		
	extrastimulus	기외자극		
	extrasystole	기외수축		
	F	falls	낙상	
		familial disease	가족성질환	
		familial progressive cardiac conduction system disease	가족형 진행성 심장 전도계 질환	
fascicular block		섬유속 차단		
fascicular ventricular tachycardia		섬유속 심실빈맥		
femoral vein		대퇴정맥		
fibrillation		세동		
fibrosis		섬유화		
Filicainide		필리카이니드		
first degree atrioventricular block		1도 방실차단		
flecainide		플레카이니드		
focal atrial tachycardia		국소성 심방빈맥		
frailty		노쇠		
G		ganglionated plexus	신경절총	GP
		gap junction	간극결합	
		great cardiac vein	대심장정맥	
H		hazard ratio	위험비	
		head-up tilt test / tilt test	기립경사검사	HUT
		heart failure	심부전	HF
	heart failure with preserved ejection fraction	박출률 보존 심부전	HFpEF	
	heart failure with reduced ejection fraction	박출률 감소 심부전	HFrfEF	
	heart rate variability	심박수변이	HRV	
	Heart Rhythm Society	미국부정맥학회	HRS	
	hemopericardium	혈심낭		
	hemorrhagic stroke	출혈성 뇌졸중		
	heparin	헤파린		
	hereditary disease	유전성질환		
	heterozygote	이형접합체		
	His bundle	히스다발	HBP	
	His bundle pacing	히스다발 조율		

번호	영문 용어	국문 용어	약어
H	Holter monitoring / Holter electrocardiography (ECG)	홀터 심전도	
	homozygote	동종접합체	
	hyperlipidemia	고지혈증	
	hypertension	고혈압	HTN
	hypertrophic cardiomyopathy	비후성 심근병증	HCMP
	hypervagotonia	미주신경 항진	
	I	iatrogenic AV block	의인성 방실차단
idiopathic progressive cardiac conduction disease		원발성 진행성 심장전도계 질환	
idiopathic ventricular fibrillation		특발성 심실세동	
idiopathic ventricular tachycardia		특발성 심실빈맥	
implantable cardioverter defibrillator (=implantable defibrillator)		삽입형 제세동기	ICD
implantable loop recorder		이식형 사건기록기	ILR
implantable pacemaker		이식형 심박동기	
inappropriate shock		부적절한 전기충격	
incidence		발생율	
incomplete right bundle branch block		불완전 우각차단	
inferior vena cava		하대정맥	IVC
integrated care		통합적 치료	
integrated management		통합적 관리	
interatrial septum / atrial septum		심방중격	
international normalized ratio		국제표준화비율	INR
interventricular septum / ventricular septum		심실중격	
intra-aortic balloon pump		대동맥내 풍선펌프	IABP
intracardiac electrocardiogram		심장내심전도	
intracerebral hemorrhage		뇌내출혈	
intracranial hemorrhage		두개내출혈	ICH
intraventricular conduction		심실내 전도	
intraventricular reentry		심실내 회귀	
inward sodium current		내향 나트륨전류	
ion channel		이온채널	
ischemia		허혈	
Ischemic heart disease	허혈성 심장질환		
ischemic stroke	허혈성 뇌졸중		
isometric contraction	등척성수축		
isoproterenol	이소프로테레놀		
J	J wave Syndrome	J파 증후군	
	jugular vein	경정맥	
K	Korean Heart Rhythm Society	대한부정맥학회	KHRS

번호	영문 용어	국문 용어	약어
L	leadless pacing	무전극선 조율	
	leadless pacemaker	무전극선 심박동기	
	left anterior fascicular block	좌전 섬유속 차단	
	left anterior oblique	좌전사위	LAO
	left atrial appendage	좌심방이	
	left atrial appendage exclusion	좌심방이 절제술	LAA exclusion
	left atrial appendage occlusion	좌심방이 폐색술	LAA occlusion
	left bundle branch	좌각 (원방실다발갈래)	
	left bundle branch area pacing	좌각영역조율	LBBAP
	left bundle branch block	좌각차단	LBBB
	left inferior pulmonary vein	좌측하부 폐정맥	
	left posterior fascicular block	좌후 섬유속 차단	
	left superior pulmonary vein	좌측상부 폐정맥	
	left ventricular assist device	좌심실보조장치	LVAD
	left ventricular ejection fraction	좌심실 박출률	LVEF
	left ventricular hypertrophy	좌심실 비대	LVH
	left ventricular outflow tract	좌심실 유출로	LVOT
	left ventricular outflow tract ventricular tachycardia	좌심실 유출로 심실빈맥	LVOT VT
	level of evidence	근거수준	LOE
	lidocaine	리도카인	
	lightheadedness	현기증	
	linear ablation	선형 절제술	
	long QT syndrome	긴 QT 증후군	LQTS
	long standing persistent atrial fibrillation	장기간의 지속성 심방세동	
	loss of consciousness	의식소실	LOC
low-molecular-weight heparin	저분자량 헤파린	LMWH	
M	macro-reentry	대회귀	
	magnetic resonance imaging	자기공명영상	MRI
	major bleeding	주요 출혈	
	manifest entrainment	발현성 동조화	
	Marshal vein	마샬 정맥	
	Maze procedure (operation)	Maze 수술	
	mechanical valve	기계판막	
	mechanoelectrical feedback	기계-전기적 되먹임	
	mexiletine	멕실레틴	
	micro-reentry	소회귀	
	microwave ablation	극초단파 절제술	
	mid-diastolic potential	확장중기 전위	
	mineralocorticoid receptor antagonist	미네랄코르티코이드 수용체 길항제	

번호	영문 용어	국문 용어	약어	
M	minimal invasive Maze procedure (operation)	최소침습적 Maze 수술		
	minor bleeding	경미한 출혈		
	mitral (valve) prolapse	승모판 탈출증		
	mitral (valve) regurgitation	승모판 역류		
	mitral (valve) stenosis	승모판 협착증		
	mitral regurgitation	승모판역류		
	mitral stenosis	승모판협착증		
	Mobitz type 1 atrioventricular block	Mobitz 1형 방실차단		
	Mobitz type 2 atrioventricular block	Mobitz 2형 방실차단		
	monomorphic ventricular tachycardia	단형 심실빈맥		
	multidetector computed tomography	다중검출 전산화 단층촬영	MDCT	
	multidisciplinary	다학제		
	multifocal atrial tachycardia	다소성 심방빈맥		
	myocardial infarction	심근경색	MI	
	myocarditis	심근염		
	myofibroblast	근섬유모세포		
	N	narrow QRS (complex) tachycardia	좁은 QRS파 빈맥	
neurally mediated syncope		신경매개성 실신		
neurodegenerative disorder		신경변성장애		
neurogenic orthostatic hypotension		신경(인)성 기립성 저혈압		
New York heart association		뉴욕심장학회	NYHA	
non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy		비폐쇄성 비후성 심근병증		
nonspecific intraventricular conduction delay		비특이적 심실내 전도 지연		
non-steroidal anti-inflammatory drug		비스테로이드소염제	NSAID	
non-sustained ventricular tachycardia		비지속성 심실빈맥		
non-vitamin K oral anticoagulant		비 비타민 K 길항제 경구 항응고제	NOAC	
O		obstructive hypertrophic cardiomyopathy	폐쇄성 비후성 심근병증	
		obstructive sleep apnea	폐쇄성 수면무호흡증	
		off-label reduced dose	허가의 용량감량	
	off-label use	허가의 사용		
	once daily	하루 한번	QD	
	oral anticoagulant	경구항응고제	OAC	
	orthodromic atrioventricular reentrant tachycardia (AVRT)	정방향 방실회귀빈맥		
	orthostatic hypotension	기립성 저혈압		
	overdrive suppression	빠른박동에 의한 억제		

번호	영문 용어	국문 용어	약어
P	pace mapping	조율지도화	
	pacemaker	심박동기	
	pacemaker syndrome	심박동기증후군	
	pacing	조율	
	pacing threshold	조율역치	
	palpitation	두근거림 / 심계항진	
	papillary muscle	유두근	
	parasympathetic nerve	부교감신경	
	paroxysmal atrial fibrillation	발작성 심방세동	
	paroxysmal supraventricular tachycardia	발작성 상심실성빈맥	PSVT
	patent foramen ovale	난원공개존(증)	PFO
	peak level	최고농도	
	percutaneous coronary intervention	경피적 관상동맥중재술	PCI
	pericardial effusion	심낭삼출	
	pericardiocentesis	심낭천자	
	pericarditis	심낭염	
	pericardium	심낭	
	peripartum cardiomyopathy	분만전후심근병증	
	peripheral artery disease	말초동맥질환	PAD
	permanent atrial fibrillation	영구적 심방세동	
	permanent junctional reciprocating tachycardia	영구 접합부 왕복빈맥	PJRT
	permanent pacemaker	영구형 심박동기	
	persistent atrial fibrillation	지속성 심방세동	
	photoplethysmography	광혈류측정(기)	PPG
	phrenic nerve palsy	횡경막신경마비	
	polymorphic ventricular tachycardia	다형 심실빈맥	
	Polymorphism	다형성	
	polyunsaturated fatty acid	다기불포화지방산	
	post cardiac arrest syndrome	심정지 후 증후군	
	postoperative atrial fibrillation	수술 후 심방세동	
	postural orthostatic tachycardia syndrome	체위 기립성 빈맥증후군	POTS
	potassium channel	칼륨채널	
	preexcitation syndrome	조기흥분 증후군	
	premature beat	조기박동	
	premature contraction	조기수축	
	presyncope	실신전(단계)	
prevalence	유병율		
procainamide	프로카인아미드		
propafenone	프로파페논		
prothrombin time	프로트롬빈시간	PT	
proton pump inhibitor	양성자펌프 억제제	PPI	

번호	영문 용어	국문 용어	약어	
P	psychogenic	정신성		
	psychogenic pseudoseizure	정신성 가성발작		
	psychogenic pseudosyncope	정신성 가성실신		
	pulmonary embolism	폐색전증	PE	
	pulmonary thromboembolism	폐혈전색전증	PTE	
	pulmonary vein	폐정맥		
	pulmonary vein isolation	폐정맥격리술		
	pulmonary vein stenosis	폐정맥 협착		
	Pulse field ablation	펄스장 절제술		
	pulseless electrical activity	무맥성 전기활동		
	pulseless ventricular tachycardia	무맥성 심실빈맥		
	Purkinje	푸르킨에		
	Q	quality of life	삶의 질	QOL
		quinidine	퀴니딘	
	R	radiofrequency catheter ablation	고주파 카테터 절제술 (고주파 전극도자절제술)	RFCA
rate control		심박수 조절		
recommendation		권고사항		
reentrant tachycardia		회귀성 빈맥		
reentry		회귀		
reentry circuit		회귀성 회로		
reflex syncope		반사성 실신		
reflex tachycardia		반사성 빈맥		
refractory period		불응기		
remodeling		재형성		
remote monitoring		원격감시		
renal denervation		신장신경차단술		
Renin-Angiotensin-Aldosterone System		레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템		
repolarization		재분극		
resting membrane potential		안정막전위		
restitution		복원		
retrograde conduction		역행전도		
Return of spontaneous circulation		자발순환회복	ROSC	
reversal drug		역전제		
rhythm control		리듬 조절 (율동 조절)		
right anterior oblique		우전사위	RAO	
right atrial appendage		우심방이		
right bundle branch		우각, 오른방실다발갈래		
right bundle branch block		우각차단	RBBB	
right inferior pulmonary vein		우측하부 폐정맥		
right superior pulmonary vein		우측상부 폐정맥		

번호	영문 용어	국문 용어	약어
R	right ventricular outflow tract	우심실 유출로	RVOT
	right ventricular outflow tract ventricular tachycardia	우심실 유출로 심실빈맥	RVOT VT
	right ventricular pacing	우심실조율	RVP
	rivaroxaban	리바록사반	
	S	screening	선별(검사)
second degree atrioventricular block		2도 방실차단	
septal myectomy		심실중격근절제술	
short QT syndrome		짧은 QT 증후군	SQTS
sick sinus syndrome		동기능부전증후군	
signal-averaged electrocardiography		신호평균 심전도	
single nucleotide polymorphism		단일 뉴클레오티드 다형성	SNP
sinoatrial node		동심방결절	SA node
sinus arrest		동정지	
sinus arrhythmia		동부정맥	
sinus bradycardia		동서맥	
sinus node		동결절	
sinus node dysfunction		동결절 기능부전	
sinus node recovery time		동결절 회복시간	SNRT
sinus rhythm		동리듬	
sinus tachycardia		동빈맥	
situational syncope		상황 실신	
sleep apnea		수면무호흡증	
smartwatch		스마트워치	
sodium channel		나트륨채널	
sotalol		소타롤	
statin		스타틴	
stress echocardiography		부하심초음파	
stress (-induced) cardiomyopathy		스트레스성 심근병증	
stroke		뇌졸중	
stroke volume		일회박출량	
ST-segment elevation myocardial infarction		ST분절 상승 심근경색	STEMI
subarachnoid hemorrhage	지주막하출혈		
subclavian steal syndrome	쇄골하동맥도혈 증후군		
subclavian vein	쇄골하정맥		
subclinical atrial fibrillation	잠복성 심방세동		
subdural hemorrhage	경막하출혈		
substrate	기질		
sudden cardiac death	돌연 심장사 (급성 심장사)	SCD	
sudden infant death syndrome	영아 돌연사 증후군		
surgical ablation	수술적 절제술		

번호	영문 용어	국문 용어	약어	
S	superior vena cava	상대정맥	SVC	
	supine position	바로누운자세		
	supraventricular	상심실성		
	supraventricular tachycardia	상심실성빈맥	SVT	
	sustained ventricular tachycardia	지속성 심실빈맥		
	sympathetic denervation	교감신경차단술		
	sympathetic nerve	교감신경		
	syncope	실신		
	systemic embolism	전신색전증		
	systolic	수축기		
	systolic anterior motion	수축기 전방이동	SAM	
	systolic potential	수축기 전위		
	T	T wave alternans	T파 교대	
		tachyarrhythmia	빈맥성 부정맥	
tachycardia		빈맥		
tachycardia dependent bundle branch block		빈맥의존성 각차단		
tachycardia-induced cardiomyopathy		빈맥유발성 심근병증		
tachycardia-bradycardia syndrome		빈맥서맥증후군		
takotsubo cardiomyopathy / syndrome		Takotsubo 심근병증 / 증후군		
temporary pacemaker		임시 심방동기		
third degree atrioventricular block		3도 방실차단		
thromboembolism		혈전색전증		
time in therapeutic range		치료농도 유지시간	TTR	
tonic clonic seizure		강직간대발작		
Torsades de pointes		염전성 심실빈맥	TdP	
trabeculation		잔기둥		
transcatheter aortic valve implantation (replacement)		경피적 대동맥판막 삽입술 (치환술)	TAVI (TAVR)	
transesophageal echocardiography		경식도 심초음파	TEE	
transesophageal electrocardiography		경식도 심전도		
transient ischemic attack		일과성 허혈성 발작	TIA	
transposition of the great arteries		대혈관전위	TGA	
transeptal puncture (catheterization)		심방중격천자		
transthoracic echocardiography		경흉부심초음파	TTE	
treatment burden		치료부담		
trifascicular block		삼섬유속 차단		
trigger		방아쇠		

번호	영문 용어	국문 용어	약어	
T	triggered activity	방아쇠 활동		
	triggered automaticity	유발 자발성		
	troponin	트로포닌		
	trough level	최저농도		
	twice daily	하루 두번	BID	
	typical atrioventricular nodal reentrant tachycardia	전형적 방실결절 회귀빈맥		
	U	unexplained syncope	원인불명의 실신	
		unfractionated heparin	미분획헤파린	UFH
		unidirectional block	일방향 차단	
		upstream therapy	상류요법	
V	vagal maneuver	미주신경 흥분수기		
	vagus nerve	미주신경		
	valsalva maneuver	발살바법		
	valvular atrial fibrillation	판막성 심방세동		
	vasodepressive	혈압저하형		
	vasovagal syncope	혈관미주신경성 실신 (미주신경성 실신)		
	vegetation	증식물		
	ventricular arrhythmia	심실 부정맥		
	ventricular fibrillation	심실세동	VF	
	ventricular premature contraction (beat)	심실조기수축 (박동)	VPC (VPB)	
	ventricular septal defect	심실중격결손		
	ventricular tachycardia	심실빈맥	VT	
	verapamil	베라파밀		
	verapamil sensitive fascicular tachycardia	베라파밀 민감성 섬유속 빈맥		
	Vernakalant	베르나칼란트		
	vertebrobasilar insufficiency	척추뇌바닥 혈류부전		
	vitamin K antagonist	비타민 K 길항제	VKA	
	voltage mapping	전위지도화		
W	warfarin	와파린		
	wavefront	파동면		
	wavelength	파장		
	wavelet	파형		
	wearable	웨어러블 / 착용가능		
	wearable device	웨어러블 디바이스 / 착용가능장치		
	Wenckebach atrioventricular block	벤케바흐 방실차단		
	wide QRS (complex) tachycardia	넓은 QRS파 빈맥		
	Wolff-parkinson-white syndrome	볼프-파킨슨-화이트 증후군	WPW syndrome	

2024 대한부정맥학회 부정맥 진료지침 (I)

인 쇄 2024년 6월 14일

발 행 2024년 6월 20일

저 자 부정맥 진료지침위원회

주 관  **대한부정맥학회**
Korean Heart Rhythm Society

발행처 전남대학교출판문화원

등 록 1981. 5. 21. 제53호

주 소 61186 광주광역시 북구 용봉로 77

전 화 (062) 530-0571~2

영업부 (062) 530-0573

팩 스 (062) 530-0579

홈페이지 <http://www.cnup.co.kr>

이메일 cnup0571@hanmail.net

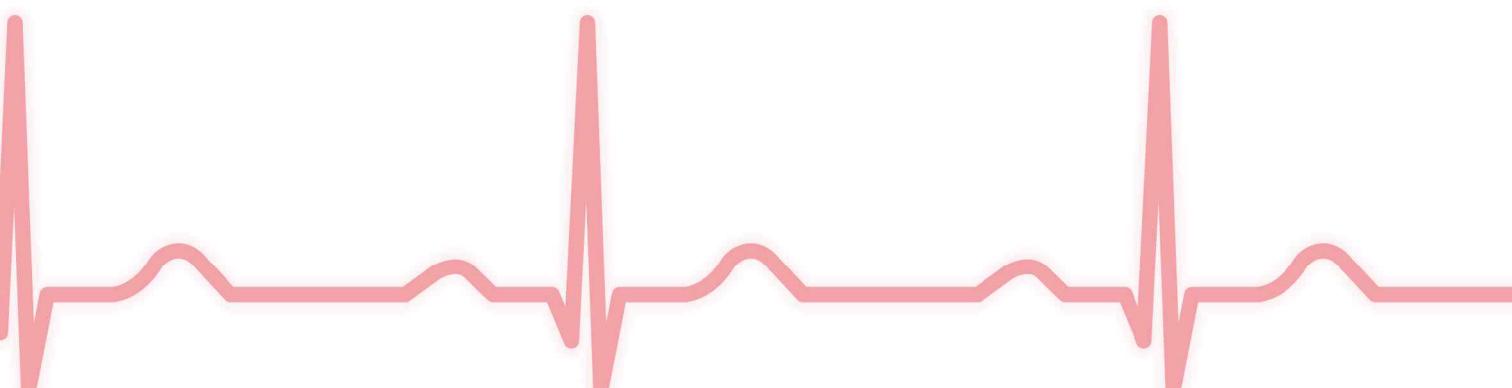
가격 49,000 원

ISBN 979-11-93707-46-3 (세트)

ISBN 979-11-93707-47-0 (94510)



2024 대한부정맥학회
부정맥 진료지침



대한부정맥학회
Korean Heart Rhythm Society

값 49,000원



9 45 1 0

ISBN 979-11-93707-47-0
ISBN 979-11-93707-46-3(세트)