

2024
대한부정맥학회

부정맥 진료지침

I KIRs



대한부정맥학회
Korean Heart Rhythm Society

■ 격려사

대한민국의 경제 문화 분화의 비약적인 발전과 함께 의학 분야도 눈부신 발전을 이루어내고 있습니다. 그 중에서도 심장 순환 기학 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 15 분의 간사 및 63 분의 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 **허 준**

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

2023 년 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

김중운 연세대학교

오용석 가톨릭대학교

최의근 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 성경훈) __ 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

심방세동 NOAC 치료 진료지침

1. 서론	313	8.3 출혈 위험에 따른 중단 기간	354
2. NOAC의 적응증과 용량	314	8.4 가교요법 (Bridging therapy)	356
2.1 NOAC의 적응증	314	8.5 침습적 시술 이후 NOAC 재 투약 시점	356
2.2 NOAC 용량	318	8.6 카테터 절제술에 관한 고려 사항	356
2.3 NOAC on-label 용량	320	8.7 심장 수술 시 고려 사항	357
3. NOAC을 사용하는 환자의 약제 시작 및		8.7.1 심장 수술 전후 NOAC 사용	357
추적 관찰 계획	321	8.7.2 심장 수술 후 추가적인 시술이 필요한 경우	
3.1 NOAC 종류 및 용량의 선택	321	(흉관 삽입, 심장 외막 박동기 유도선 제거 등)	358
3.2 다른 항응고제로 교체하는 방법	323	8.7.3 관상동맥 우회술 이후 NOAC 사용	358
3.3 복약 순응도와 지속도	324	9. 관상동맥질환이 동반된 심방세동 환자	359
4. NOAC의 약동학과 약제 간 상호작용	339	9.1 2제 요법 vs. 3제 요법	359
4.1 음식 섭취, 제산제, 비 위관을 통한 약물 투여	339	9.2.1 2제 혹은 3제 요법에서 NOAC vs. 와파린	359
4.2 항부정맥제	339	9.2 ACS/PCI 후 3제요법의 유지 기간	360
5. NOAC의 혈청 농도 측정:		9.3 2제/3제 요법에서 NOAC 용량 결정	361
기술적인 접근, 적응증, 주의할 점	341	9.4 P2Y12 억제제의 선택	361
5.1 NOAC의 항응고 효과 평가	341	9.5 만성 관상동맥 질환이 있는 환자의 치료	362
5.2 NOAC이 다른 응고 검사에 미치는 영향	342	9.6 심방세동이 동반된 심근경색 후 좌심실 혈전이	
6. NOAC 복용 중 출혈의 대처	344	있는 환자의 치료	362
6.1 일반적인 측면	344	10. NOAC 치료 환자의 심장율동전환	364
6.2 생명을 위협하는 출혈 또는 중요한 부위로의 출혈	346	10.1 심장율동전환 후 항응고제 복용기간	364
6.2.1 이다루시주맙 (Idarucizumab)	347	10.2 좌심방이 혈전이 발견된 환자의 조치	366
6.2.2 아픽사반, 에독사반 또는 리바룩사반의 역전제		11. NOAC 복용 중 급성 뇌졸중이 발생한	
(FXa 억제제)	347	심방세동 환자	367
6.2.3 응고 인자	347	11.1 NOAC을 복용 중인 심방세동 환자에서 뇌졸중	
6.3 두개외 출혈 후 항응고 개시	348	급성기 치료	367
6.4 출혈이 없는 과량투여 또는 잠재적인 출혈 위험을		11.2 심방세동 환자에서 뇌졸중 급성기 후 치료	368
나타내는 응고 검사가 있는 경우 고려할 조치	348	11.3 허혈성 뇌졸중과 죽상 경화증이 동반된	
7. 응급 수술이 필요한 환자	351	심방세동 환자	370
7.1 급성 응급 수술 (acute emergency procedure)	351	11.4 뇌내 출혈 (intracranial hemorrhage) 이후	
7.2 긴급 수술 (urgent procedure)	351	심방세동 환자	370
7.3 신속 수술 (expedite procedure)	352	11.5 거미막밑 출혈 (subarachnoid hemorrhage) 이후	
8. 침습적 시술, 수술, 카테터 절제술이 계획되어		심방세동 환자	372
있는 환자	353	11.6 경막외 혈종 또는 경막밑 혈종 이후	
8.1 일반적 고려사항	353	심방세동 환자	372
8.2 수술 또는 침습적 시술 전 혈액 검사	354	12. 특정상황에서의 NOAC	373
		12.1 만성 신질환	373
		12.1.1 중증 신질환 (CrCl 15-29 mL/min)	373

12.1.2 말기 신질환 (CrCl < 15 mL/min 또는 투석치료)	373	12.9 혈소판감소증	379
12.2 간질환	374	12.10 위절제술 위우회술 이후의 NOAC	380
12.3 고령환자	375	12.11 뇌전증	381
12.4 노쇠 (frailty)와 낙상 (falls)	376	12.12 당뇨병	381
12.4.1 노쇠함	376	12.13 심부전	382
12.4.2 낙상 위험	376	13. 비타민 K 길항제의 용량 조정 최적화	383
12.5 인지기능 저하와 치매	377	14. 결론	384
12.6 저체중과 비만	377	REFERENCES	385
12.7 악성 종양	378	찾아보기	400
12.8 아시아 인에서의 NOAC	379		

서론

심방세동 치료 중 가장 중요한 것은 혈전색전증 예방을 위한 항응고치료 (anticoagulation; avoid stroke)이다. 항응고치료는 전통적으로 비타민 K 길항제 (와파린)를 사용해왔다. 하지만, 비타민 K 길항제는 일정 혈중 농도를 유지하기 위해 주기적으로 혈액검사를 시행해야 하고, 용량 조절이 어려우며, 약물과 음식 등과 상호작용이 많아 사용에 불편한 점이 많았다. 이러한 제한점을 극복하고자 최근 비타민 K에 의존하지 않는 새로운 항응고제들이 개발되었다. 응고인자 II 억제제인 다비가트란, 응고인자 Xa 억제제인 아픽사반, 에독사반, 리바룩사반 등은 대규모 3 상 연구에서 긍정적인 유효성과 안전성을 획득하여 2010년대부터 임상에서 사용되기 시작하였다. 이들은 처음 개발되었을 당시 새로운 항응고제라 하여 novel oral anticoagulants (NOAC)으로 명명되었다. NOAC들은 비타민 K 길항제에 비해 사용이 간편하며 비슷하거나 더 우수한 유효성과 안전성을 보여주어 비타민 K 길항제를 대부분 대체하게 되었다. 최근에는 더 이상 새로운 항응고제가 아닌 시기에 접어들었기 때문에, 이들은 비타민 K 비의존성 경구용 항응고제 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants)로 불리고 있다.

2022 년 대한부정맥학회에서 ‘심방세동 환자에서 비타민 K 비의존성 경구용 항응고제 (NOAC) 사용 지침 제2판을 개정하여 출간하였다. 미국, 유럽, 캐나다, 일본 등 세계 심방세동 및 NOAC 진료 지침을 리뷰하고, 우리나라에서 발표한 수많은 연구결과들을 종합하여, 우리나라 실정에 맞게 출간되었다.

이번 2024 년 대한부정맥학회 NOAC 진료지침은 우리나라 데이터로 충실히 뒷받침하고, 우리나라 진료 현실을 반영하여 진료에 실질적인 도움을 주고자 하였다. NOAC의 적응증부터 각종 임상 상황에 맞는 진료지침 개발을 위해 부정맥 전문 교수님들의 자료 수집 및 분석, 회의를 통한 공통 의견 수렴 및 감수를 통해 수고로 완성되었다.

NOAC의 적응증과 용량

2.1 NOAC의 적응증

현재 국내외에서 사용되는 모든 NOAC들은 비판막성 심방세동에서 뇌졸중 예방을 위하여 허가되어 있다. 대부분의 초기 3 상 무작위 배정 임상시험에서는 CHADS₂ 점수에 따라 뇌졸중 위험도를 평가하였으나 최근 국내외 가이드라인은 CHADS₂ 점수 대신 CHA₂DS₂-VASc 점수에 기반하여 평가하고 있다.¹⁾ ‘비판막성 심방세동’이라는 용어는 기계판막이나 또는 중등도 이상 승모판 협착증(보통 류마티스 원인)이 제외된 심방세동을 의미한다.²⁾³⁾ 주요 NOAC 3 상 임상시험들에서 중등도 이상 류마티스 승모판 협착증을 동반한 심방세동은 제외 기준이었다. 최근 발표된 INVICTUS 연구에서 류마티스성 승모판막 협착증을 가진 환자에서는 NOAC이 와파린에 비해 유의미하게 높은 복합 심혈관 사건 및 사망률을 보여 상대적 금기임을 재확인하였다.⁴⁾ 기계 판막 치환술을 시행한 심방세동 환자에서 NOAC의 사용은 금기이다.⁵⁾⁶⁾

조직 판막 치환술을 받았거나 판막 성형술을 받았으며 심방세동이 있는 환자도 최근 대규모 무작위 연구들이 발표되고 있다. RIVER (Rivaroxaban for Valvular Heart Disease and Atrial Fibrillation) trial에서 리바록사반은 심방세동 또는 조동이 있고 조직 판막이 있는 환자 1,005 명에서 12 개월에 사망, 주요 심혈관 사건 또는 주요 출혈의 일차 종료점에서 와파린 대비 비열등성을 입증하였다.⁷⁾ ENAVLE (Efficacy and Safety of edoxabaN in Patients After Heart Valve Repair or Bioprosthetic valve Replacement) 연구에서도 에독사반은 와파린과 비교해 비열등성을 입증하였다.⁸⁾ 따라서 NOAC 은 조직판막 치환술 8-12 주 후 발생한 심방세동 환자에서 사용할 수 있는 약제 중 하나이다. 승모판막 협착증 이외의 퇴행성 판막 심장질환 환자는 3 상 임상시험에 다양하게 포함되어 있으며, NOAC은 판막 질환이 있는 환자와 그렇지 않은 환자에서 동일하게 와파린에 비해 상대적인 효능과 안전성을 입증했다.²⁾⁹⁻¹⁵⁾ 따라서 NOAC 은 기계판막 및 승모판막 협착증을

제외한 대부분의 판막성 심장 질환 환자에서 사용할 수 있다. (표 1)¹⁾²⁾

표 1. 심방세동 환자에서 NOAC의 적응증과 금기증

동반 질환 및 상태	NOAC 사용의 적합성
기계판막치환술	금기
중등도 이상의 승모판 협착증	금기
경도 및 중등도의 다른 판막 질환 (경도 및 중등도의 대동맥판막 협착증, 역류증 또는 퇴행성 승모판 역류증)	적합
심한 대동맥판막 협착증	데이터 부족
조직대동맥판막 치환술 (수술 3 개월 이후)	적합
조직승모판막 치환술 (수술 3 개월 이후)	적합 (퇴행성 승모판 역류증의 경우) 부적합 (승모판 협착증의 경우)
승모판 성형술 (수술 3 개월 이후)	적합
경피적 대동맥판막 팽창술 (PTAV)	데이터 부족
경피적 대동맥판막 치환술 (TAVI)	적합
비후성 심근병증	적합

PTAV, Percutaneous aortic valvuloplasty; TAVI, Transcatheter Aortic Valve Implantation

경피적 대동맥 판막 시술 (TAVI) 이후 환자에서는 최근 에독사반이 ENVISAGE-TAVI AF 연구 (EdoxabaN vs. standard of care and theIr effectS on clinical outcomes in pAtients havinG undergonE Transcatheter Aortic Valve Implantation-Atrial Fibrillation)에서 복합 주요 임상사건 결과 (모든 사망원인, 심근경색, 뇌경색, 전색 색전증, 판막 혈전증, 주요 출혈)에 대한 와파린 대비 비열등성을 입증하였다.¹⁶⁾ 주요 출혈 사건 중 위장관 출혈은 에독사반이 와파린 대비 높은 빈도를 나타냈지만 항혈소판제를 병용하지 않거나 30 mg로 용량 조절한 군에서는 위장관 출혈이 증가하지 않았다. 아픽사반은 ATLANTIS (Anti-Thrombotic Strategy to Lower All Cardiovascular and Neurologic Ischaemic and Hemorrhagic Events after Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis) 연구에서 항혈소판제 대비 심혈관 및 주요 출혈 사건에 우월성은 입증하지 못하였지만 수적으로 낮은 빈도를 나타냈으며, 안전성에 있어 추가적인 출혈 사건을 발생시키지 않았다.¹⁷⁾ 이러한 연구들을 근거로 할 때 TAVI를 받은 심방세동 환자에서도 NOAC의 사용을 고려할 수 있다.

폐쇄성 및 비폐쇄성 비후성 심근병증 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 환자에서는 심방세동과 관련된 혈전색전증의 위험이 특히 높다.¹⁸⁻²⁰⁾ 무작위 임상 연구가 없음에도 불구하고 국내에서 이루어진 연구 결과들은 NOAC이 비후성 심근병증 환자에서 효과적이

며 안전함을 보여주었다.²¹⁻²⁴⁾ 실제로 비후성 심근병증 환자에서 NOAC이 와파린보다 열등하다는 명확한 근거는 없다. 비후성 심근병증에 동반된 심방세동은 좌심실 구혈율이 유지된 심부전 환자에서의 심방세동과 유사한 환자군이며 이들에서 NOAC은 와파린에 비해 열등하지 않았다.²⁵⁻²⁷⁾ 따라서 비후성 심근병증 환자에서도 NOAC을 사용하는 것이 가능하다.

NOAC은 임신 중에 금기이기 때문에 NOAC 을 치료를 시작하기 전에 가임기 여성은 피임법을 시행해야 한다. 소아 환자는 주요 뇌졸중 예방 무작위 연구에서 제외되었으며 이 집단에서 경구용 항응고제가 필요한 심방세동은 일반적으로 드물다. NOAC 치료는 소아에서 권장되지 않지만 체중이 50 kg 이상인 완전히 성장한 청소년에서는 고려할 수 있다. 비판막성 심방세동 및 항인지질 증후군 환자는 NOAC 보다 와파린으로 치료해야 한다. 이 환자들에서는 리바록사반 사용시 와파린에 비해 혈전색전증과 주요 출혈의 발생 비율이 더 높았다.²⁸⁾

표 2. CHA₂DS₂ - VASc점수제와 임상 위험인자 (2021 대한부정맥학회 심방세동 진료지침)

약어	위험인자	정의	점수
C	Congestive heart failure	- 좌심실 구혈율에 상관없이 최근 보상되지 않는 심부전 - 심장 활영검사상 중등도 이상의 좌심실 수축기능 저하 - 비후성 심근병증	1
H	Hypertension	항고혈압 치료를 받는 환자	1
A	Age ≥ 75	나이 관련 위험도는 연속변수로 증가하나 간편성과 실용성을 고려하여 75 세 기준으로 2 점을 부과함	2
D	Diabetes mellitus	- 인슐린이나 경구혈당 강하제 치료를 받는 환자 - 공복 혈당이 125 mg/dL (7 mmol/L) 이상 1 형 당뇨병 환자에 비해 65 세 미만의 2 형 당뇨병 환자가 뇌졸중의 위험이 약간 더 높을 수 있으나 대체로 비슷한 혈전증 위험도를 가진 것으로 추정됨	1
S	Stroke	- 뇌졸중, 일과성 허혈성 발작 혹은 혈전색전증 병력 - 출혈성 뇌졸중 환자도 허혈성 뇌졸중 발생의 고위험군으로 경구 항응고제가 도움이 될 수 있음	2
V	Vascular disease	- 조영술상 의미있는 관상동맥 질환, 심근경색 병력 - 말초혈관 질환 - 대동맥 죽상경화반 (특히, 하행 대동맥의 복잡 죽상경화반은 의미 있는 혈관질환의 표지자이며 허혈성 뇌졸중의 강한 예측인자)	1
A	Age 65-74	최근 아시아에서의 연구에서 50-55 세 이상에서 뇌졸중 위험도가 증가하므로 아시아인 환자에서는 조정된 CHA₂DS₂-VASc score가 사용 가능함	1
Sc	Sex (Female)	뇌졸중 위험 인자 보다는 위험 조정 인자	1

심방세동 환자의 뇌졸중 발생 위험도를 평가하는 방법으로는 CHA₂DS₂-VASc 점수가 가장 많이 사용된다. (표 2)²⁹⁾ CHA₂DS₂-VASc 점수는 특히 뇌졸중 위험이 낮아 항응고 치료가 필요 없는 환자(CHA₂DS₂-VASc 0 점 남성 또는 1 점 여성)를 찾아내는데 매우 우수하다.³⁰⁾³¹⁾ 현재 진료 지침은 성별을 제외한 1 개 이상의 위험인자를 갖고 있는 중등도 위험 환자에서 장기간 항응고제 사용을 고려할 것을 권고한다 (Class IIa). CHA₂DS₂-VASc 점수가 2 점 이상인 남성 또는 3 점 이상인 여성 심방세동 환자에게는 뇌경색 예방을 위해서 경구 항응고제 치료를 강력히 권장한다 (Class I, Level of evidence B).³²⁾ 하지만 아쉽게도 아직 국내에서는 CHA₂DS₂-VASc 점수가 2 점 이상인 경우에만 보험급여 적용이 이루어지고 있어서 CHA₂DS₂-VASc 점수가 1 점인 중등도 위험 남성에서는 처방이 어려운 제한점이 있다.

항응고치료를 시작할 때는 반드시 출혈 위험인자에 대한 평가도 수행해야 하며, HAS-BLED 점수가 널리 사용된다. (표 3) HAS-BLED 점수제 또한 출혈의 저위험군 (0~2 점)을 선별하는데 우수하다.³³⁾ 점수가 3 점 이상인 환자는 출혈 고위험군으로 분류하여 자주 추적 관찰하며 출혈 위험인자를 재평가하고 가역적인 위험인자들을 조절해야 한다.

표 3. HAS-BLED 점수제와 임상 위험인자 (2021 대한부정맥학회 심방세동 진료지침)

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

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 1 점을 획득함

^b 비타민 K 길항제를 복용하는 환자에 한함

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

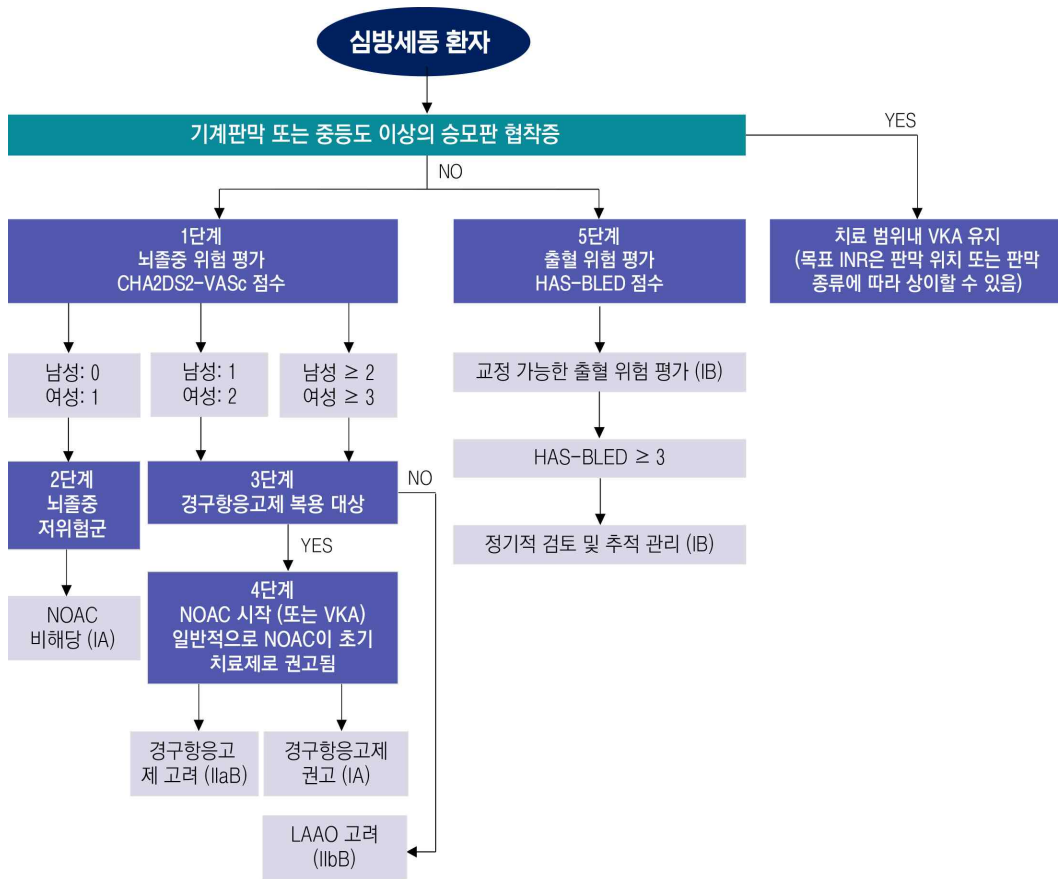


그림 1. 심방세동 환자에서의 항응고 치료

항응고치료를 하여 뇌졸중을 예방함으로써 얻을 수 있는 임상적 이익이 훨씬 크기 때문에, 출혈 위험도 점수가 높다고 하여 항응고치료를 중단하지 않는다. (그림 1)³⁴⁾³⁵⁾

2.2 NOAC 용량

국내에서는 네 가지 NOAC (다비가트란, 리바룩사반, 아픽사반, 에독사반)이 시판되고 있으며, 모든 NOAC 은 대규모 무작위 배정 임상시험을 통해 각각의 효능과 안정성을 입증하였다. 그러나 각 연구마다 용량 및 기준이 다르기 때문에, 모든 NOAC 은 임상 시험을 통해 승인된 용량 조절 기준에 따르는 것이 권장된다.³⁶⁻³⁹⁾ 표 4에 현재 이용 가능한 NOAC 의 표준 용량 및 다양한 적응증에서의 용량이 정리되어 있다.

표 4. NOAC의 용법/용량

	다비가트란	리바룩사반	아픽사반	에독사반
표준용량	150 mg 하루 2회	20 mg 하루 1회	5 mg 하루 2회	60 mg 하루 1회
저용량	110 mg 하루 2회			
감량용량		15 mg 하루 1회	2.5 mg 하루 2회	30 mg 하루 1회
용량감량 기준	110 mg 하루 2회 사용: • CrCl 30-50 mL/min 나이 ≥ 75세 • 베라파밀 사용 • 출혈 위험도 증가*	• CrCl 15-49 mL/min • 출혈 위험도 증가 (항혈소판제 사용)	아래 3가지 기준 중 2가지 이상인 경우 : • 나이 ≥ 80세 • 몸무게 ≤ 60 Kg • 혈청 크레아티닌 ≥ 1.5 mg/dL	아래 기준 중 하나 이상인 경우 : • CrCl 15-50 mL/min • 몸무게 ≤ 60 Kg • 드로네다론, 사이클로스포린, 에리스로마이신, 케토코나졸 동시 사용
최소용량				15 mg 하루 1회
최소용량 기준				• 출혈 위험성이 높은 고령자의 경우 연령 및 상태에 따름 • CrCl 15-30 mL/min인 출혈 위험성이 높은 고령자에게 연령 및 상태에 따라 투여

CrCl = creatinine clearance, 크레아티닌 청소율

* 출혈 위험도 증가: 클로피도그렐, 아스피린, 비스테로이드성 소염제 복용, 선천적 또는 후천적 응고이상, 혈소판감소증 또는 기능적 혈소판 결손, 최근의 생검 또는 주요 외상 (다비가트란에 한함)

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

예정된 시간에 복용을 놓쳤을 경우, 놓친 복용량은 복용 간격의 절반이 지나지 않았다면 복용할 수 있다. 예를 들어, 12 시간 간격으로 1 일 2 회 복용해야 하는 NOAC의 경우, 복용시간을 놓치고 6 시간 이내로 경과하였다면 놓친 용량을 복용할 수 있다. 1 일 1 회 복용해야 하는 NOAC의 경우, 놓친 복용량은 예정된 복용시간 후 12 시간 이내까지 복용할 수 있다. 이 시간 이후에는 복용량을 건너뛰고 다음 예정된 복용량을 복용해야 한다.

약을 실수로 두 배로 복용하였다면, 1 일 2 회 복용하는 NOAC의 경우, 12 시간 후 예정된 복용량은 건너뛰고 오복용 시점으로부터 24 시간 후에 일 2 회로 정상 복용해야 한다. 1 일 1 회 복용하는 NOAC의 경우, 다음 복용량을 건너뛰 필요 없이 정상 복용을 계속해야 한다.

복용 여부나 복용 용량이 불확실하다면, 1 일 2 회 복용하는 NOAC은 일반적으로 정규 복용을 유지한다. 그러나, 1 일 1 회 복용하는 NOAC의 경우, 혈전색전증의 위험이 높다

면 ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS} \geq 3$) 복용이 불확실한 시점으로부터 6~8 시간 후에 추가 정제를 복용하고 이후 계획된 복용 간격을 유지한다. 혈전색전증의 위험이 낮은 경우 ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 2$)에는 중간에 추가 복용 없이 다음 예정된 복용 시점까지 기다린다.

2.3 NOAC on-label 용량

NOAC은 기본적으로 신기능에 따라 용량 조절을 해야 하며 약제에 따라 연령, 체중 또는 상호 작용 약물 등의 다른 조건도 고려해야 한다. 국내 연구에 따르면, NOAC을 투여 받은 30~50 % 가량의 심방세동 환자들이 부적절한 저용량 (Off-label reduced dose)으로 치료를 받고 있다.⁴⁰⁻⁴⁵⁾ NOAC 용량을 부적절하게 감량할 경우 표준 용량을 사용하는 것에 비해서 위험도가 증가하는지에 대해서는 명확한 결론을 내리지 못하고 있다.⁴¹⁾⁴⁶⁻⁵¹⁾ 부적절한 용량 감량의 이득이 확실하지 않기 때문에, 최선의 치료 효과를 얻기 위해서는 표준 용량 (on-label dosing)을 사용하는 것이 중요하다.

NOAC을 사용하는 환자의 약제 시작 및 추적 관찰 계획

3.1 NOAC 종류 및 용량의 선택

모든 NOAC 은 간과 신장에서 대사 및 배설되기 때문에 NOAC을 처방할 때는 현재의 간과 신장 기능을 확인하는 것이 중요하다. 신장 기능을 확인할 때는 Cockcroft-Gault 공식을 사용하여 평가하기를 권고하고 있으며, ‘Modification of Diet in Renal Disease’ (MDRD) 및 ‘Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration’ (CKD-EPI) 공식은 고령이나 저체중 환자에 있어서 신기능을 과대평가할 가능성이 있다. 만성 신장병 및 진행성 간질환을 가진 환자에서는 NOAC 용량 조절이 필요하다.⁵²⁾ 따라서 NOAC 투여 전에 초기 혈액학적인 검사가 필요하다. 항응고 치료를 받는 심방세동 환자의 추적 관찰 시 필요한 항목은 표 5에 정리되어 있다. HAS-BLED 점수를 사용하여 출혈 위험을 평가할 것을 권고하며, 특히 HAS-BLED 점수 3 이상의 출혈 위험이 높은 환자의 경우 교정 가능한 출혈 위험 인자를 조절하고 짧은 간격으로 임상 관찰을 하는 것이 필요하다.⁵³⁾⁵⁴⁾ 고령, 인지기능 장애 및 낙상의 위험이 높다고 해서 항응고 요법을 중단하여서는 안 된다. 오히려 이 환자들이 항응고 요법에 의한 이득이 클 수 있어 NOAC 약제 순응도를 유지하기 위해서 낙상의 위험을 감소시키기 위한 조치가 필요하다.

표 5. 추적 관찰 체크리스트

	추적 관찰 간격	설명
1. 복약 순응도	매 방문 시 마다	• 환자에게 NOAC 카드를 모두 작성하여 가지고 오도록 안내하고 평균 복약 순응도를 평가한다. • 복약 순응도 (정해진 스케줄에 약을 복용하는 것)의 중요성을 강조한다. • 복약 순응도 향상에 도움이 되는 방법을 소개하고 환자에게 적합한 것을 적용한다 (복약 순응도가 체크되는 약 상자 혹은 스마트폰 어플리케이션 등).
2. 혈전색전	매 방문 시 마다	• 체순환 (일과성 뇌허혈 발작, 뇌졸중, 말초 혈전색전) • 폐순환
3. 출혈	매 방문 시 마다	• 매우 가벼운 출혈: 복약을 지속하도록 교육 • 삶의 질에 영향을 미칠 정도의 출혈이나 위험한 출혈: 예방이 가능한가? 항응고제 적응에 대한 재고가 필요한가? 용량이나 복용 용법 변경?
4. 부작용	매 방문 시 마다	• 부작용의 정도에 따라 지속 복용, 임시 중단, 다른 항응고제로의 변경을 결정
5. 병용 약제	매 방문 시 마다	• 처방 약제 확인, 처방전 없이 살 수 있는 약제 확인 • 세심한 환자 병력 청취 (임시 병용도 위험할 수 있음)
6. 혈액 검사 (헤모글로빈, 신기능, 간기능)	매년	• 아래에 별도로 기술된 사항에 해당하지 않는 환자들
	6개월 마다	• 75세 이상 (다비가트란의 경우 특히) 혹은 노쇠함
	()개월 마다	• 신기능이 $\text{CrCl} \leq 60 \text{ mL/min}$ 일 경우 다시 검사하는 간격 $= \text{CrCl}/10$ 개월
	필요시	• 신기능이나 간기능에 영향을 미치는 다른 컨디션이 동반된 경우
7. 교정 가능한 출혈 위험인자에 대한 평가	매 방문 시 마다	• 빈혈, 신기능 및 간기능 저하, 혈소판 수 및 기능 감소 • 조절되지 않는 고혈압 (수축기 혈압 $> 160 \text{ mmHg}$), 출혈을 조장할 수 있는 약제 병용 (aspirin, NSAID), 불안정한 INR (VKA 경우에만 해당), 과도한 알코올 섭취
8. 최적의 NOAC과 용량 처방 평가	매 방문 시 마다	• 위에 언급된 사항들에 따라, 재평가 a. 환자에게 최적의 NOAC을 선택 b. 환자에게 적절한 용량을 처방

3.2 다른 항응고제로 교체하는 방법

NOAC에서 와파린으로 교체할 때 치료 목표의 International Normalized Ratio (INR)에 도달하기 위해서는 5~10 일 정도의 기간이 소요되며 개인차가 크다. 따라서 적절한 INR에 도달할 때까지는 NOAC과 와파린을 병용해야 한다. (그림 2) NOAC은 INR 수치에 영향을 줄 수 있기 때문에 NOAC을 복용하기 전에 INR을 측정하여야 한다. NOAC 중단 후 2~3 일 후에 INR을 재측정해야 하며, INR이 2.0~3.0으로 유지되도록 하여야 한다.

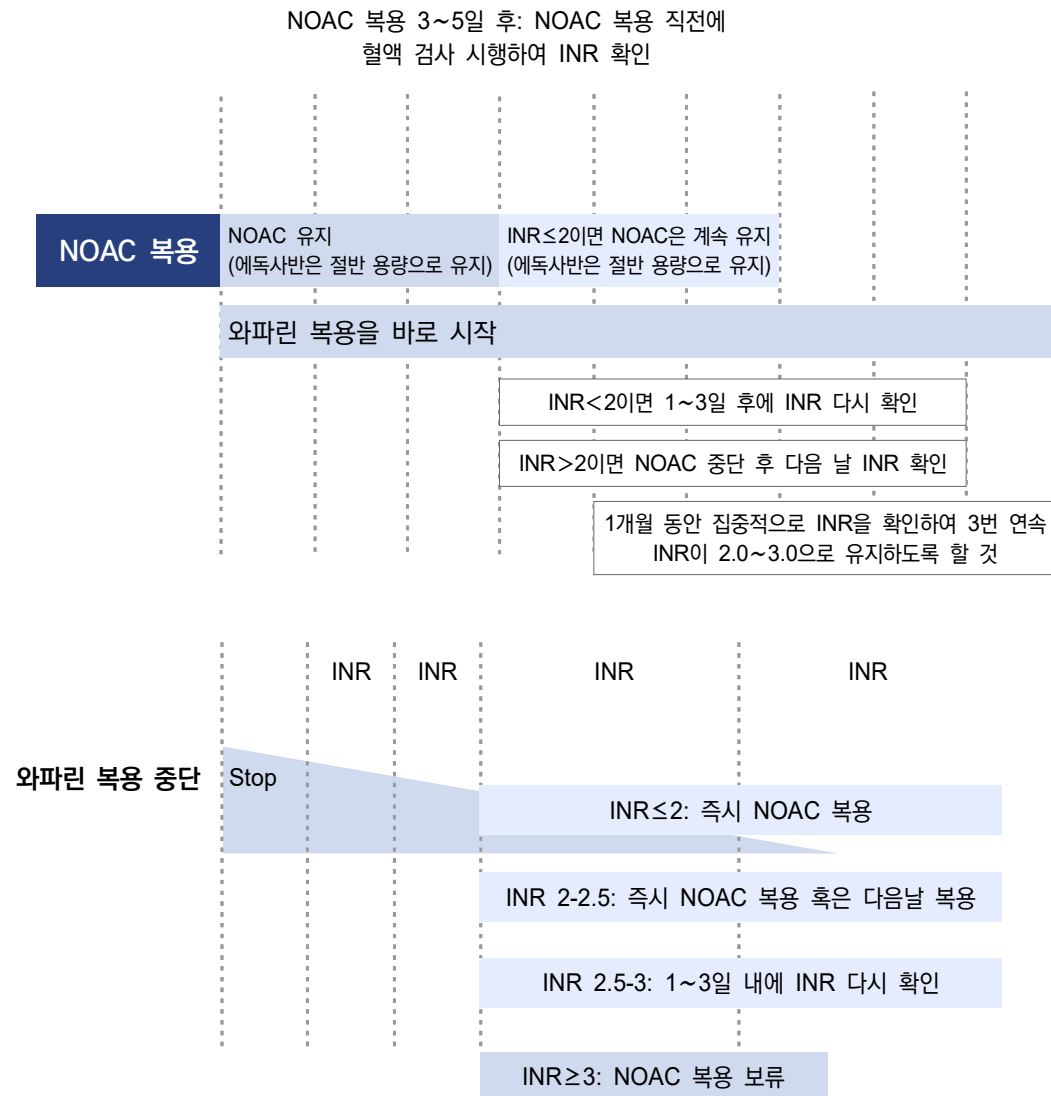


그림 2. NOAC과 와파린의 상호 전환 방법

항응고제 변경 시 투약 방법은 그림 2에 제시되어 있다. ENGAGE-AF (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation) 연구에서 와파린으로 전환하는 에독사반 복용 환자는 목표 INR 도달할 때까지 정기적으로 INR을 측정하면서 NOAC의 절반 용량을 최대 14 일 동안 투여하였다.⁵⁵⁾ 약제 전환 동안 위의 흐름을 준수하였을 때는 뇌경색이나 뇌출혈과 같은 부작용이 적었으나 준수하지 않을 경우에는 증가하였다.⁵⁶⁾⁵⁷⁾

3.3 복약 순응도와 지속도

NOAC은 마지막 복용 후 12~24 시간 이내에 항응고 효과가 감소하므로 복약 순응도가 매우 중요하다. 특히 신부전, 고령, 복합적 동반 질환, 허약, 또는 인지 저하와 같은 관련 동반 질환이 있는 경우 NOAC 복용 순응도를 정기적으로 평가할 것이 강력히 권고된다. 와파린에 비해 NOAC의 순응도가 높다고 하지만 복약 중단은 여전히 중요한 문제로 작용하며 치료의 효과를 현저히 감소시킬 수 있다.⁵⁸⁾⁵⁹⁾ 낮은 NOAC 순응도는 신기능장애, 연령 증가, 높은 알코올 섭취량, 낮은 CHA₂DS₂-VASc 점수 및 치료 비용 등과 연관된다.

따라서, 복약 순응도와 지속도를 높일 수 있도록 전화, 소책자, 모바일 앱 및 웹사이트 등을 이용한 교육 및 추적 관리 시스템을 갖추는 것이 필요하다. 또한 항응고 치료를 받는 환자에게 경구용 항응고제 치료의 필요성과 엄격한 복약 준수에 대한 교육은 매우 중요하며 환자의 가족들도 복약 순응도가 중요하다는 것을 이해하고 환자를 도울 수 있도록 교육해야 한다. 한편 약물을 사용하는 패턴이나 놓친 용량 등에 대한 정보를 원격 모니터링 서비스 등을 통해 환자에게 교육하는 방법도 향후 도움이 될 것으로 기대되며 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

일부 환자들은 INR 모니터링이 가능한 와파린을 선호할 수 있다. 적절한 교육이나 추가적인 도구를 이용함에도 불구하고 낮은 순응도를 보이는 NOAC 복용 환자의 경우 와파린으로 전환을 고려할 수 있다. 하지만 와파린 사용시 INR이 잘 조절되지 않을 경우 오히려 위험도가 증가하여 주의가 필요하다. 또한 NOAC 사용으로 인한 경제적 부담으로 발생하는 순응도 문제를 피하기 위해 환자와 사전에 이에 대한 논의가 필요하다.

일반적으로 약물 순응도는 환자가 약물을 처방 받아 복용을 시작하고 중단하는 일련의 과정을 말하며, 지속도는 약물 복용을 시작한 시점부터 중단까지의 기간을 말하는 양적인 지표이다.⁶⁰⁾ 초기에는 NOAC의 복용 횟수에 따라 순응도 차이가 있을 것으로 생각되었

으나, 최근 1 일 1 회 및 2 회 복용하는 NOAC 들을 비교했을 때 복용 순응도와 지속도, 임상적 결과는 큰 차이가 없었다.⁶¹⁾⁶²⁾ 국내 다기관 심방세동 전향적 코호트인 CODE-AF 연구에서 6 개월 순응도는 4 가지 NOAC 모두 90 % 이상이며, 이는 와파린 보다 현저하게 높았다.⁵⁸⁾

NOAC의 약동학과 약제 간 상호작용

와파린 치료는 여러 음식 및 약물 간의 상호 작용을 주의 깊게 고려해야 한다. NOAC은 와파린에 비해 음식 및 타 약제들과 상호 작용이 적지만, 사용시 동반 약물 및 동반 질환의 약동학적 상호 작용을 고려해야 한다. 각 NOAC의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 대한 설명이 표 6에 요약되어 있다.

대부분의 NOAC에 대한 중요한 상호작용 메커니즘은 장에서 흡수된 후 P-당단백질 (P-gp) 수송체를 통한 위장 재분비로 구성된다. P-gp는 NOAC의 활성화된 신장 분비에도 관여한다.⁶³⁾ NOAC은 심방세동 환자에게 많이 사용되는 P-gp 억제제 (예: 베라파밀, 드로네다론, 아미오다론, 라놀라진 및 퀴니딘)와 P-gp 경로의 경쟁적 억제를 통해 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 사이토크롬 P (CYP) P450 의존적 제거는 리바룩사반과 아픽사반의 간청소율과 일부 관련이 있다.⁶⁴⁾ 강력한 CYP 3A4 억제 또는 유도는 혈장 농도에 영향을 미칠 수 있으므로 상황에 따라 평가해야 한다. 아픽사반의 비대사성 청소율은 다양하다.⁶⁵⁾ 일반적으로 NOAC은 강력한 P-gp 및/또는 CYP3A4 억제제와는 함께 사용하지 않는 것이 좋다. 반대로 강력한 P-gp 및/또는 CYP3A4 유도제 (리팜피신, 카바마제핀 등)는 NOAC 혈장 수준을 현저히 감소시켜 병용을 피하거나 매우 주의하면서 사용해야 한다.

대규모 3 상 연구를 통해 다양한 NOAC의 용량 기준이 평가되었고, 그 효과와 안전성이 입증되었다. ENGAGE-AF 연구는 용량 감소 기준에 해당하는 약제 (강력한 P-gp 억제제인 베라파밀, 퀴니딘 또는 드로네다론 등)들이 연구에 포함되었다. 모든 NOAC은 기준에 발표된 용량 감소 기준에 근거하여 용량을 결정하고, 승인된 용량 (on-label dosing)에 맞게 사용하는 것이 권장된다. 그러나, 출혈 위험이 높은 환자나/또는 복합적인 요인을 기반으로 약물의 혈중농도가 높아질 것으로 예상될 때는 허가기준 외의 저용량 NOAC (off-label underdosing) 사용에 대한 다양한 자료들이 존재한다.¹⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾⁶⁶⁾⁶⁷⁾

표 6. NOAC의 흡수, 분포, 대사 및 배설

	다비가트란	아픽사반	에독사반	리바룩사반
생체이용률	3-7 %	50 %	62 %	15 mg/20 mg : 음식과 함께 섭취하는 경우 100 %, 그렇지 않은 경우 66 %
전구약물	있음	없음	없음	없음
흡수된 약제량 중 신장 외/신장 배설	20 %/80 %	73 %/27 %	50 %/50 %	60 %/35 %
혈장단백결합 (Plasma protein binding)	35 %	87 %	55 %	95 %
대사(Metabolism)	글루쿠론산 결합 (Glucuronic acid conjugation)	CYP3A4 (25%), CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9 CYP2C19	CYP3A4 (제거량의 4 % 미만)	CYP2A4 (18 %), CYP2J2
음식 섭취에 의한 약제 흡수	영향 없음	영향 없음	6-22 % 흡수 증가: 최소한의 영향임.	+39 % 흡수 증가.
위장약과 함께 복용시 약제 흡수(H ₂ 억제제 /PPI)	-12 % to 30 % (임상적 의미 거의 없음)	영향 없음	영향 없음	영향 없음
최대 농도까지의 시간 (시간)	3	3	2-4	2-4
제거 반감기(시간)	12-17	12	10-14	5-9 (젊은 사람) 11-13 (노인)

이에 대한 대규모 임상시험 자료는 다비가트란 (110 mg BID) 및 에독사반 (30 mg, 15 mg QD)의 저용량에 대해서만 존재한다. 저용량 에독사반의 경우, 잘 조절된 와파린군 (치료 범위 내 중앙값 > 68 %)과 비교하여 허혈성 뇌졸중 위험이 41 % 높아지는 것이 확인되어, 이 용량 요법은 뇌졸중 예방요법으로 승인되지 않았다. 그러나 이 연구에서도 와파린과 비교하여 출혈성 뇌졸중, 주요 출혈, 심혈관 및 전체 사망률은 감소하였다.³⁹⁾⁵⁵⁾ 최근 저용량 에독사반요법 (30 mg, 15 mg)과 표준용량 에독사반요법 (60 mg, 30 mg)의 직접 비교에서는 뇌졸중 예방은 표준용량이, 출혈 위험은 저용량이 유리함을 보여주었다.⁵⁷⁾ 다비가트란 110 mg은 와파린에 비해 뇌졸중 위험은 비슷하였으며 출혈 위험은 현저히 감소하였다.³⁸⁾ 반면, ROCKET-AF (리바룩사반) 또는 ARISTOTLE (아픽사반) 연구에서는

저용량군을 따로 설정하지 않았으며 따라서 용량 감소 기준에 따라 저용량을 사용한 환자들만이 포함되어 있다. J-ROCKET 연구는 일본 환자에서 15 mg QD 리바룩사반을 표준 용량으로 사용하여 와파린과 비교한 연구이다. 이 연구에서 15 mg 리바룩사반은 뇌졸중 예방에서 좋은 안전성을 보여주었으나, 예방 효과에 대한 충분한 검증이 이루어지지 않았다.⁶⁸⁾ ELDERCARE-AF 연구에서는 항응고제를 복용하기에 적절하지 않은 80 세 이상의 고위험 환자에서 15 mg 에독사반을 복용할 경우 위약에 비해 뇌졸중/전신색전증 발생의 절대 위험도를 4.4 %/년 감소함을 보였으며, 주요 출혈 위험에서는 유의하지 않은 1.5 %/년의 증가를 보였다.⁶⁹⁾

가능한 약물 간의 상호작용은 특히 NOAC 혈장 수준에 영향을 미치는 위험 인자들을 가진 환자에서 NOAC의 종류를 선택할 때 중요하다. 표 7은 항부정맥제 등 자주 사용되는 약제, 표 8은 일반적인 항암제, 표 9는 항뇌전증제, 표 10은 혼한 약초 (herbal medication) 등에 대한 정리들이다. 특히 NOAC과 약초와의 관계에 대한 평가는 약동학 및 약학 경로 가능성, 상호 작용 메커니즘 및 구성의 변이성 등이 잘 알려져 있지 않아 적절한 권고가 어렵다.

표 7. 약물 상호 작용과 NOAC 혈장농도에 대한 임상적 요인 및 항응고 효과

	기전	다비가트란	아파사반	에독사반	리바록시반
P-gp 기질(substrate)		O	O	O	O
CYP3A4 기질		X	O ($\approx 25\%$)	X ($<4\%$)	O ($\approx 18\%$)
항부정맥제					
Amiodarone	중등도 P-gp 억제	+12 % ~ 60 % SmPC	약동학 자료 없음	+40 %	경미한 영향a
Digoxin	P-gp 경쟁	영향 없음 SmPC	영향 없음	영향 없음	영향 없음 SmPC
Diltiazem	약한 P-gp, CYP3A4 억제	영향 없음 SmPC	+4 0%	자료 없음	영향 없음
Dronedarone	P-gp, CYP3A4 억제	+70 % ~ 100 %	주의 요망	+85 % (하루 한번 30 mg 복용 권장)	중등도 영향: 복용 금지
Quindine	P-gp 경쟁	+53 % SmPC	자료 없음	+77 % (용량 조절 필요 없음)	상승 정도 알 수 없음
Verapamil	P-gp 억제 및 약한 CYP3A4 억제	+12 % 180 % SmPC (동시 복용시) (110 mg BID 복용 권장)	약동학 자료 없음	+53 % (SR) (용량 조절 필요 없음)	+40 % (연관성 없을 것으로 추정됨)
기타 심혈관계 약물					
Atorvastatin	P-gp 경쟁 및 CYP3A4 억제	연관된 상호작용 없음	약동학 자료 없음	영향 없음	영향 없음
Ticagrelor	P-gp 경쟁	+24 % to 65 % SmPC (다비가트란 투약 2시간 후 부하용량 투여)	자료 없음 - 주의 관찰 필요	자료 없음 - 주의 관찰 필요	자료 없음 - 주의 관찰 필요
항생제					
Clarithromycin; Erythromycin	P-gp 억제 및 강력한 CYP3A4 억제	Clarithromycin; 19 % AUC; +15 % Cmax (SmPC)	Clarithromycin; +60 % AUC; +30 % Cmax (SmPC)	Erythromycin; +85 % AUC; +68 % Cmax (dose reduction to 30 mg daily by label)	Clarithromycin; +50 % AUC; +40 % Cmax Erythromycin; +30 % AUC; +30% Cmax (SmPC)

	기전	다비가트란	아픽사반	에독시반	리비록사반
Rifampicin	P-gp/BCRP와 CYP3A4 유도	-66 % AUC; -67 % Cmax (SmPC)	-54 % AUC; -42 % Cmax (SmPC)	-35 % AUC, (but with compensatory increase of active metabolites)	-50 % AUC; -22 % Cmax (SmPC)
항바이러스제					
HIV protease inhibitors (e.g., ritonavir)	P-gp and BCRP 억제 혹은 유도; CYP3A4 억제	다양한 증가/감소	강한 증가	자료 없음	+153 % AUC; +55 % Cmax (Ritonavir 600 BID)
항진균제					
Fluconazole	중등도 CYP3A4 억제	자료 없음	자료 없음	자료 없음	-42 % AUC; -30 % Cmax (전신투약시)
Itraconazole; Ketoconazole	강력한 P-gp와 BCRP 경쟁; 강한 CYP3A4 억제	+140 to 150 % (ketoconazole) (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 mL/min)	+100 % AUC; +64 % Cmax (ketoconazole)	+87 % AUC; +89 % Cmax (하루 한번 30 mg 복용 권장)	+160 % AUC; +72 % Cmax (ketoconazole, SmPC)
Voriconazole	강한 CYP3A4 억제	자료 없음	SmPC	자료 없음	SmPC
Posaconazole	경도~중등도의 P-gp 억제, 강한 CYP3A4 억제	SmPC	SmPC		SmPC
기타 약제					
Naproxen	P-gp 경쟁; 약력학적으로 (출혈 시간 증가)	자료 없음	+55 % AUC; +61 % Cmax	AUC에 차이 없음	AUC의 관련 증가 없음
H2-blockers; PPI; Al-Mg-hydroxide	소화관 흡수	경미한 작용, 임상적 연관성 없음 SmPC	영향 없음	경미한 작용, 임상적 연관성 없음	영향 없음
SSRIs; SNRIs	혈소판에 약동학적 영향	SmPC	SmPC	SmPC	SmPC
세인트 존스 워트	P-gp / BCRP와 CYP3A4 유도				

	기전	다비가트란	아픽사반	에독사반	리비룩사반
다른 요소들					
80세 이상 나이	혈장 농도 증가 가능성	110 mg BID (SmPC)	b	c	
75세 이상 나이	혈장 농도 증가 가능성			c	
60 kg 이하 체중 (NOACs in high- and low body weights' section 참고)	혈장 농도 증가 가능성			라벨에 따라 30 mg 감량 b	
120 kg 이상 체중 (NOACs in high- and low body weights' section 참고)	혈장 농도 증가 가능성				
만성콩팥병	혈장 농도 증가 가능성				
잠재적으로 출혈 위험이 증가할 수 있는 기타 요인		예: • 항혈소판제 병용; NSAID; 전신 스테로이드 요법; 기타 항응고제 • 심각한 노쇠함/낙상 위험 • 출혈 또는 소인(빈혈, 혈소판 감소증)의 병력			

노란색: 두 개 이상이 해당될 경우 용량을 감량하거나 다른 NOAC으로의 변경을 고려

주황색: 용량을 감량하거나 다른 NOAC으로의 변경을 고려

적색: 사용 금지

녹색: NOAC의 혈중 농도를 감소시키므로 사용 금지

청색: 병용 가능하다고 언급이 되어 있으나 주의가 필요하며 최대한 피한다.

표 8. NOAC 혈장 농도에 대한 일반적인 항암제의 예상 효과

	기전	다비가트란	아픽사반	에독사반	리바루사반
P-gp 기질(substrate)		O	O	O	O
CYP3A4 기질		X	O ($\approx 25\%$)	X ($<4\%$)	O ($\approx 18\%$)
항암제					
Paclitaxel	중등도 CYP3A4 유도; CYP3A4/P-gp 경쟁				
Vinblastine	강한 P-gp 유도; CYP3A4/P-gp 경쟁				
Docetaxel, Vincristine	약한 CYP3A4 유도; CYP3A4/P-gp 경쟁				
Vinorelbine	CYP3A4/P-gp 경쟁				
항대사물질					
Methotrexate	P-gp 경쟁; 관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Pemetrexed, Purine analogues, Pyrimidine analogues	관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Topoisomerase inhibitors					
Topotecan	관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Irinotecan	CYP3A4/P-gp 경쟁; 관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Etoposide	경한 CYP3A4 억제; CYP3A4/P-gp 경쟁				
Anthracyclines / Anthracenediones					
Doxorubicin	강한 P-gp 유도, 경한 CYP3A4 억제; CYP3A4/P-gp 경쟁				

	기전	다비가트란	아픽사반	에독사반	리비룩사반
Idarubicin	경한 CYP3A4 억제; P-gp 경쟁				
Daunorubicin	P-gp 경쟁; 관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Mitoxantrone	관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Alkylating agents					
Ifosfamide	경한 CYP3A4 억제; CYP3A4 경쟁				
Cyclophosphamide	경한 CYP3A4 억제; CYP3A4 경쟁				
Lomustine	경한 CYP3A4 억제				
Busulfan	CYP3A4 경쟁; 관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Bendamustine	P-gp 경쟁; 관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Chlorambucil, Melphalan, Carmustine, Procarbazine, Dacarbazine, Temozolomide	관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Platinum-based agents					
Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin	관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Intercalating agents					
Bleomycin, Dactinomycin	관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Mitomycin C	P-gp 경쟁; 관련 상호 작용이 예상되지 않음				

	기전	다비가트란	아픽사반	에독사반	리바루사반
Tyrosine kinase inhibitors					
Imatinib, Crizotinib	강한 P-gp 억제; 중등도 CYP3A4 억제; CYP3A4/P-gp 경쟁				
Nilotinib, Lapatinib	중등도에서 강한 P-gp 억제, 경한 CYP3A4 억제; CYP3A4/P-gp 경쟁				
Vemurafenib	중등도 CYP3A4 유도; CYP3A4/P-gp 경쟁				
Dasatinib	경한 CYP3A4 억제; CYP3A4/P-gp 경쟁				
Vandetanib, Sunitinib	강한 P-gp 억제; CYP3A4 경쟁				
Erlotinib, Gefitinib	CYP3A4 경쟁; 관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Monoclonal antibodies					
Brentuximab	CYP3A4 경쟁; 관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Rituximab, Alemtuzumab, Cetuximab, Trastuzumab, Bevacizumab	관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Hormonal agents					
Abiraterone	중등도 CYP3A4 억제, 강한 P-gp 억제; CYP3A4/P-gp 경쟁				

	기전	다비가트란	아픽사반	에독사반	리비룩사반
Enzalutamide	강한 CYP3A4 유도, 강한 P-gp 억제; CYP3A4/P-gp 경쟁				
Bicalutamide	중등도 CYP3A4 억제				
Tamoxifen	강한 P-gp 억제, 경한 CYP3A4 억제; CYP3A4 경쟁				
Anastrozole	경한 CYP3A4 억제				
Flutamide	CYP3A4 경쟁; 관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Letrozole, Fulvestrant	CYP3A4 경쟁; 관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Raloxifene, Leuprolide, Mitotane	관련 상호 작용이 예상되지 않음				
Immune-modulating agents					
Ciclosporine	중등도에서 심한 P-gp 억제, 중등도 CYP3A4 억제; CYP3A4/P-gp 경쟁	SmPC	SmPC	+73 % AUC (dose reduction to 30 mg once daily by label)	
Dexamethasone	중등도 CYP3A4 유도; CYP3A4 경쟁				
Tacrolimus	중등도에서 심한 P-gp 억제, 경한 CYP3A4 억제; CYP3A4/P-gp 경쟁	SmPC	Consider avoiding	Consider avoiding	Consider avoiding
Prednisone	중등도 CYP3A4 유도; CYP3A4 경쟁				

	기전	다비기트란	아픽사반	에독시반	리바록사반
Temsirolimus, Sirolimus	경한 CYP3A4 억제; CYP3A4/P-gp 경쟁				
Everolimus	CYP3A4 경쟁; 관련 상호 작용이 예상되지 않음				

노란색: 두 개 이상이 해당될 경우 용량을 감량하거나 다른 NOAC으로의 변경을 고려

주황색: 용량을 감량하거나 다른 NOAC으로의 변경을 고려

적색: 사용 금지

녹색: NOAC의 혈중 농도를 감소시키므로 사용 금지

청색: 병용 가능하다고 언급이 되어 있으나 주의가 필요하며 최대한 피한다.

표 9. NOAC 혈장 농도에 대한 일반적인 항노전증제의 예상 효과

	기전	다비가트란	아팍사반	에독사반	리바루사반
P-gp 기질(substrate)		O	O	O	O
CYP3A4 기질		X	O ($\approx 25\%$)	X ($<4\%$)	O ($\approx 18\%$)
Drug					
Brivaracetam	-	알려진 관련 상호 작용 없음			
Carbamazepine	강한 CYP3A4/P-gp 유도; CYP3A4 경쟁	-29 %	-50 % (SmPC)	SmPC	SmPC
Ethosuximide	CYP3A4 경쟁		알려진 관련 상호 작용 없음	작용 없음	
Gabapentin	-		알려진 관련 상호 작용 없음	작용 없음	
Lacosamide	-		알려진 관련 상호 작용 없음	작용 없음	
Lamotrigine	P-gp 경쟁		알려진 관련 상호 작용 없음	작용 없음	
Levetiracetam	P-gp 유도; P-gp 경쟁				
Oxcarbazepine	CYP3A4 유도; P-gp 경쟁				
Phenobarbital	강한 CYP3A4/ 가능한 P-gp 유도		SmPC	SmPC	SmPC
Phenytoin	강한 CYP3A4/P-gp 유도; P-gp 경쟁				
Pregabalin	-		알려진 관련 상호 작용 없음	작용 없음	
Topiramate	CYP3A4 유도; CYP3A4 경쟁				
Valproic acid	CYP3A4/P-gp 유도/억제				
Zonisamide	CYP3A4 경쟁; 약한 P-gp 억제		알려진 관련 상호 작용 없음	작용 없음	

노란색: 두 개 이상이 해당될 경우 용량을 감량하거나 다른 NOAC으로의 변경을 고려

주황색: 용량을 감량하거나 다른 NOAC으로의 변경을 고려

적색: 사용 금지

녹색: NOAC의 혈중 농도를 감소시키므로 사용 금지

청색: 병용 가능하다고 언급이 되어 있으나 주의가 필요하며 최대한 피한다.

표 10. NOAC 혈장 농도에 대한 흔한 약초의 예상 효과

	기전	다비기트란	아픽사반	에독사반	리비룩사반
P-gp 기질(substrate)		O	O	O	O
CYP3A4 기질		X	O ($\approx 25\%$)	X ($<4\%$)	O ($\approx 18\%$)
Drug					
커큐민	P-gp 억제				
마늘	경한 CYP3A4 억제 항응고/항혈전 효과				
생강	항응고/항혈전 효과				
은행	P-gp 억제 항응고/항혈전 효과				
인삼	항응고/항혈전 효과				
녹차	P-gp 억제 항응고/항혈전 효과				
길쭉근	경한 CYP3A4 억제				
세인트 존스 워트	P-gp/ BCRP/CYP3A4 유도				

노란색: 두 개 이상이 해당될 경우 용량을 감량하거나 다른 NOAC으로의 변경을 고려

주황색: 용량을 감량하거나 다른 NOAC으로의 변경을 고려

적색: 사용 금지

녹색: NOAC의 혈중 농도를 감소시키므로 사용 금지

청색: 병용 가능하다고 언급이 되어 있으나 주의가 필요하며 최대한 피한다.

4.1 음식 섭취, 제산제, 비 위관을 통한 약물 투여

리바룩사반 15, 20 mg은 다른 NOAC 과 달리 음식물과 함께 섭취를 권고한다. 리바룩사반은 10 mg의 경우 음식과 관계없이, 15, 20 mg의 경우 음식과 같이 복용 시 경구 생체 이용률이 높게 (80-100 %) 유지된다.⁷⁰⁾ 아픽사반, 에독사반은 음식물의 영향을 받지 않고 흡수된다.⁷¹⁾ 다비가트란의 경우 양성자펌프억제제 (PPI)나 H2 차단제와 함께 복용하면 생체 이용률이 약간 감소되지만, 임상적 효과에는 차이가 없었다.⁷²⁾ 다른 NOAC에서도 제산제와의 상호작용은 없는 것으로 알려져 있다.⁷³⁾⁷⁴⁾ 오메가-3와의 약동학적 자료는 없으나 상호작용은 없을 것으로 생각된다. 비위관을 통한 분말 형태 투약은 아픽사반, 리바룩사반, 에독사반에서 생체 이용률에 차이가 없었다.⁷⁵⁻⁷⁸⁾ 하지만 다비가트란은 캡슐을 제거하고 가루를 투여하는 것이 생체 이용률을 증가시킬 수 있다.

4.2 항부정맥제

항부정맥제와 관련된 상호 작용은 표 7에 명시되어 있다. 베라파밀에 의한 다비가트란의 P-gp 억제효과는 베라파밀의 성상에 따라 다양하다. 즉효형의 경우, 다비가트란 보다 한 시간 전에 복용하면 다비가트란의 혈중 농도를 180 %로 증가시킬 수 있다. 이런 경우 약 투약 간격을 두 시간 이상으로 하면 상호작용은 없어진다. 서방형 제제의 경우, 다비가트란 농도의 60 %를 증가시킬 수 있다. RE-LY 연구에서 베라파밀을 복용하는 경우 다비가트란 농도가 평균 23 % 증가한다고 보고하였고, 이에 따라 베라파밀 복용이 필요한 환자는 저용량 다비가트란을 사용하도록 권한다. 에독사반도 초기에는 상호 작용이 있는 것으로 생각되었으나, 3 상 연구 후 상호 작용이 임상적으로는 의미가 없음이 확인되어, 이에 따른 용량 감소는 권장되지 않는다. 그러나 다른 요인들과의 상관관계가 있는지 주의할 해야 한다. 아픽사반과 베라파밀의 약동학적인 상호 작용은 알려진 바가 없다. 리바룩사반과 베라파밀을 병용 시 27 명의 피험자에서 리바룩사반 AUC가 1.4 배 증가하는 것으로 나타났지만, 출혈을 증가시키지는 않았다.

딜티아젬은 P-gp 억제효과가 낮아 상호작용이 적다고 알려졌음에도 불구하고, 아픽사반의 혈중 농도를 40 % 증가시킨다.

정상 신기능을 가진 환자에서 아미오다론은 에독사반의 AUC를 40 % 증가시킨다. 3 상 연구에서 저용량 에독사반과 아미오다론 간에는 상당한 상호작용이 있어 혈중 농도 변화에도 영향이 있을 수 있을 것으로 생각된다. 그럼에도 불구하고, 함께 처방하는 경우에도 용량의 감소는 권장되지 않는다. 아픽사반의 3 상 연구인 ARISTOTLE 연구의 하위 분석

에서는 아미오다론의 병용 여부가 아픽사반의 와파린 대비한 효과와 안전성에 영향을 끼치지 않는 것으로 보고하였다.⁷⁹⁾

드로네다론은 다비가트란의 혈중 농도에 큰 영향을 미치므로, 함께 사용하는 것은 금기이다. 하지만 에독사반에 대해서는 중등도의 상호 작용이 있어, ENGAGE-AF에서는 드로네다론 사용시 에독사반을 감량하도록 하였다. 리바록사반과 아픽사반에 대해서는 약동학적으로 알려진 상호작용이 없으나, P-gp 와 CYP3A4 상호작용을 근거로 주의를 요한다.

NOAC의 혈청 농도 측정: 기술적인 접근, 적응증, 주의할 점

5.1 NOAC의 항응고 효과 평가

NOAC과 와파린을 비교한 네 개의 3 상 무작위 대조시험에서 혈장 농도를 측정하여 용량 조절을 하지는 않았기 때문에 일반적으로 NOAC 사용시 모니터링이 권고되지는 않는다.³⁶⁻³⁹⁾ 그러나, 드물지만 특수한 상황에서 NOAC의 항응고 효과 측정을 고려할 수 있다.

NOAC의 항응고 효과는 NOAC 혈장 농도를 정량화 할 수 있는 특수한 응고 검사를 통해 측정할 수 있다.⁸⁰⁾⁸¹⁾ 일반적인 응고측정기는 NOAC의 혈장 농도를 30 분 이내에 측정할 수 있다. 현장 진단 검사(point-of-care test)들도 개발되어 일상 진료에 도입되고 있으나 널리 사용되지는 않고 있다.⁸²⁾⁸³⁾

항응고인자 Xa 색소원측정법(anti-FXa chromogenic assays)을 통해 응고인자 Xa 억제제 혈장 농도를 정밀하게 측정할 수 있다. 항응고인자 Xa 활성도가 측정되지 않을 경우에는 약물 농도가 임상적 의미 있을 정도로 높지 않다고 할 수 있다. 희석트롬빈시간(diluted thrombin time, dTT) 검사나 에카린색소원측정법(ecarin chromogenic assay, ECA)은 다비가트란 농도와 직선의 상관관계를 보이므로 다비가트란 농도의 정량적 평가에 사용할 수 있다. 임상 시험에서는 고성능 액체크로마토그래피/질량분석법(High Performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry, HPLC/MS)을 사용하여 약제 농도를 측정하긴 하였으나, 다비가트란은 dTT/ECA 검사를 통해 그리고 응고인자 Xa 억제제는 항-응고인자 Xa 색소원측정법을 통해 대략적인 약물 농도 측정 및 모니터링을 할 수 있다. 이러한 측정 결과는 HPLC/MS에 필적하는 것으로 입증되었다.⁸⁴⁻⁸⁶⁾ 그러나 NOAC 치료 중인 환자들에서는 검사실내 및 검사실간 변이, 방법적 한계 등을 고려하여 항-응고인자 Xa 활성도 또는 dTT를 측정하기 보다는 혈장 농도를 직접 측정하는 것을

추천한다.⁸⁷⁾⁸⁸⁾ NOAC 을 투약 중인 환자들의 예상 최고 및 최저 농도는 표 11을 통해 확인할 수 있다. NOAC 을 투약 중인 환자에서 응고 검사를 할 때에는 NOAC 복용 시점과 채혈 시점을 아는 것이 중요하다. 응고 검사에서 NOAC 의 최고 효과는 최고 농도에서 나타나는데 그 시점은 대략 약을 복용한 후 2~3 시간 (± 1 시간)이다.

표 11. NOAC으로 치료 중인 환자에서 혈장 농도 및 응고 검사

	다비가트란	아픽사반	에독사반	리바룩사반
심방세동으로 치료받는 환자에서 NOAC의 예상 혈장 농도*				
최고농도	52-383	69-321	101-288	178-343
최저농도	28-215	34-230	12-43	12-137
통상적인 응고 검사에 대한 NOAC의 예상 영향				
PT	(↑) 최고농도시 (↑) 치료농도 초과시 79	(↑) 최고농도시	↑ 치료농도시 (민감한 검사가 사용될 경우) 정상 수치라도 최저농 도를 배제 못함	↑ 치료농도시 (민감한 검사가 사용될 경우) 정상 수치라도 최저농 도를 배제 못함
aPTT	↑ ↑ (↑) 정상 수치면 치료농도 초과는 배제할 수 있으나 치료농도 배 제는 불가	(↑) 최고농도시	(↑) 최고농도시	(↑) 최고농도시
ACT	↑ (↑) aPTT에 대한 효과와 동일	(↑)	(↑)	(↑)
dTT	↑ ↑ ↑ ↑ 정상 수치면 다비가트란 존재 배제 가능	—	—	—

ACT, activated clotting time (활성화응고시간); aPTT, activated partial thromboplastin time (활성화부분트롬보플라스틴 시간); dTT, diluted thrombin time (희석트롬빈시간); PT, prothrombin time (프로트롬빈시간).

* [ng/ml] 5-95 % percentiles for FXa inhibitors and 10-90 % percentiles (ng/ml) for Dabigatran.

5.2 NOAC이 다른 응고 검사에 미치는 영향

통상적인 응고 검사인 PT, aPTT, 활성화응고시간 (activated clotting time, ACT)은 NOAC의 항응고 효과를 정확하게 평가할 수 없고, (표 11) 치료 순응도 정보 또한 제공해 주지 못한다. 그러나, 다비가트란 치료 환자에서 정상 aPTT 수치를 보이면 과용량 상태는 배제할 수 있다. 아픽사반, 에독사반 및 리바룩사반이 PT 수치에 미치는 영향은 사용된 PT 시약에 크게 의존한다. 따라서, 정상 PT 수치가 나오더라도 리바룩사반, 에독사반, 그 리고 특히 아픽사반이 치료 농도가 아니라고 할 수는 없다.⁸⁰⁾⁸⁸⁾⁸⁹⁾ 와파린 모니터링을 위

해 개발된 현장 진단 (point-of-care) INR 측정기는 NOAC 치료 환자의 항응고 상태를 정확히 반영하지 못한다.

혈전탄성묘사법 (thromboelastography) 또는 회전혈전탄성측정법 (rotational thromboelastometry)은 NOAC 최저 농도에서 민감도를 상실하기 때문에 NOAC 활성화도 평가를 위해 사용하기에는 정보가 충분하지 않다.⁸⁸⁾ 소변 검사는 NOAC 노출을 감지하는데 유용할 수 있지만 혈장 농도를 잘 반영하지 못한다.⁸⁸⁾

6.1 일반적인 측면

NOAC이 와파린보다 두개내 출혈 및 생명을 위협하는 출혈의 위험도가 낮다는 것은 3 상 연구에서 일관되게 증명되었다. NOAC은 와파린 대비 출혈 발생률이 비슷하거나 감소했을 뿐만 아니라 주요 (특히 두개 외) 출혈을 경험한 환자에서도 출혈 위험도를 낮춰 주었다. 또한, NOAC은 와파린 대비 치명적인 출혈 및 전체 사망률 감소 효과를 보여주었다.⁹⁰⁻⁹³⁾ 하지만, 항응고 치료가 더 광범위하게 사용될수록 NOAC 관련 출혈 사건의 절대 수는 증가할 수 있다. 따라서, NOAC 관련 출혈을 줄이기 위해서는 NOAC의 올바른 선택 및 용량을 확인하고, 동반된 가역적인 출혈 위험 요인을 평가 및 교정하는 것이 중요하다.

출혈이 있는 NOAC 치료 환자를 최적으로 관리하기 위해 심장 전문의, 혈액내과 전문의, 응급 의사/중환자 치료 전문가, 외과 의사 등이 다학제간 진료를 통한 협의 진료가 필요하다.

NOAC으로 치료받는 환자의 출혈 합병증을 관리하기 위한 전략에서는 다음 사항들을 고려해야 한다. (표 12)

- (1) 출혈의 심각도를 분류한다: 경미한 출혈, 생명을 위협하지 않는 주요 출혈, 생명을 위협하는 주요 출혈.
 - 위치, 범위, 환자의 연령, 동반 질환 등을 포함한 임상적 판단에 기반한다.
 - 다양한 출혈에 대한 정의가 있다. [e.g. TIMI,⁹⁴⁾ International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH),⁹⁵⁾ GUSTO⁹⁶⁾ 등]

표 12. 출혈이 발생한 경우 조치 방법

	다비가트란	아픽사반, 에독사반, 리바룩사반
경미한 출혈	• 마지막 NOAC 복용 시점 확인 • 크레아티닌과 혈색소 등을 확인하기 위한 혈액 검사 • 다음 복용을 연기하거나 중단 • 병용 약물 재검토 • NOAC의 변경 및 감량 고려	
생명을 위협하지 않는 중대한 출혈	• 마지막 NOAC 복용시점 확인 • 크레아티닌과 혈색소 등을 확인하기 위한 혈액 검사 • 신속한 혈액 응고 검사 (가능한 경우 약물 농도 측정) • 국소 지혈 • 수액공급 • 필요시 수혈 • 혈소판 수혈 (혈소판 수가 60x10⁹/L 미만이거나 혈소판 기능 장애 있는 경우) • Fresh frozen plasma: 역전제 역할이 아닌 plasma expander로 활용 • Tranexamic acid 고려 • Desmopressin 고려 (응고 장애가 있는 등 특별한 경우)	
	• 혈장의 정상화 시간: - 정상 신기능: 12-24 시간 - CrCl 50-80 mL/min: 24-36 시간 - CrCl 30-50 mL/min: 36-48 시간 - CrCl <30 mL/min: 48 시간 이상 • 적절한 이뇨 유지 • 이다루시주맵 고려	• 혈장의 정상화 시간: 12-24 시간
생명을 위협하는 중대한 출혈	• 위의 내용 + 역전제 - 역전제: 이다루시주맵 5g 정맥 투여 (2.5g 을 각각 15분 이내의 간격으로 정맥 투여)	• 위의 내용 + 역전제 - 역전제: 안텍사넷 알파 (국내 승인 보류 중)

(2) 환자 치료에 다음과 같은 요인들을 고려한다.

- 마지막 NOAC 섭취 시간
- 섭취 용량
- 신장 기능
- 혈장 농도에 영향을 미치는 기타 요인 (예: 간 기능, 병용 약물 등)
- 지혈에 영향을 미치는 기타 요인 (예: 항혈소판제 병용)

(3) 환자의 혈전색전증 위험을 고려한다.

- 특히 혈전용해제 사용을 고려하거나, 항응고제 치료를 조기 재개해야 할 때 고려가 필요하다.

NOAC 혈장 농도 측정을 위한 혈액 응고 검사는 NOAC 관련 출혈 평가에서 필요할 수 있다. 하지만, 혈액 응고 검사는 NOAC 복용 자체의 영향뿐만 아니라 심각한 출혈과 혈액 응고 장애로 인해 비정상적일 수 있다는 점을 염두에 두어야 한다. 반대로 검사 결과 회복되었다고 해서 임상적 경과가 개선된다는 근거가 없다는 점도 고려해야 한다.⁹⁷⁾⁹⁸⁾

6.2 생명을 위협하는 출혈 또는 중요한 부위의 출혈

NOAC 복용 중 생명을 위협하는 출혈이나 중요한 부위에 출혈이 있는 환자는 위에 설명된 표준 조치와 그림 3의 방법으로 역전제 사용을 고려한다.⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾ 응고 수치 검사에 대한 결과값이 나오기 전이라도 임상적 평가에 따라 즉각적인 조치를 취해야 한다. 응고 인자의 정상화 자체가 출혈을 멈추기에 충분하지 않을 수도 있으므로 출혈 원인을 제거하기 위한 침습적인 중재술이 필요할 수도 있다. 또한, 직접적인 역전제의 사용 후에도 NOAC 효과가 다시 나타나서 반복적 또는 지속적인 출혈을 유발할 수 있으므로 지속적인 임상 모니터링이 필요하다.¹⁰¹⁾ 이러한 현상은 반감기가 짧은 안텍사넷 알파 투여 후에 이다루시주맙 보다 더 빈번하게 발생할 수 있다.

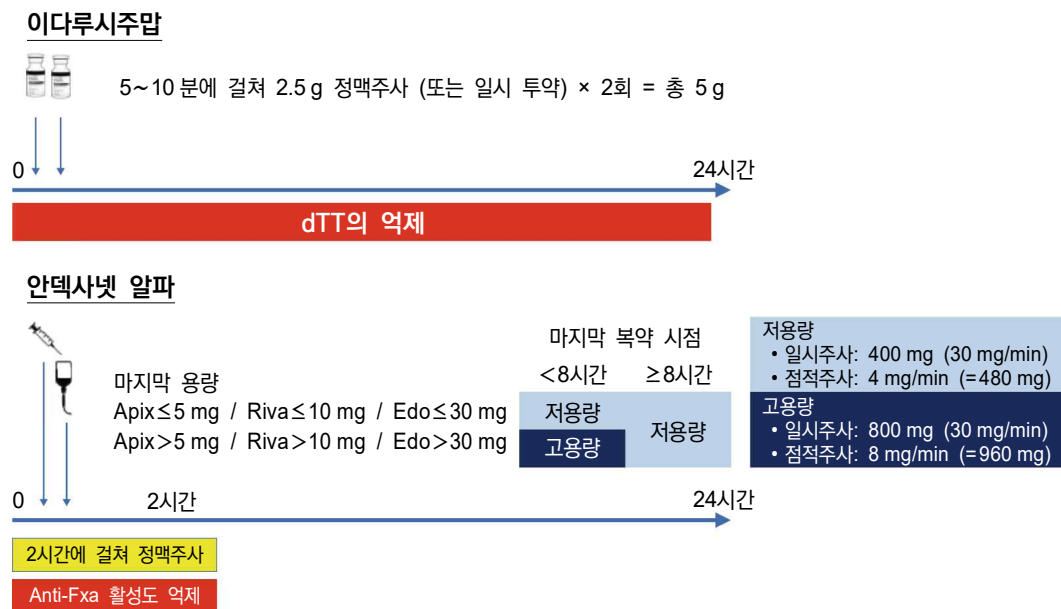


그림 3. 이다루시주맙과 안텍사넷 알파의 투약 및 효과

6.2.1 이다루시주맙(Idarucizumab)

이다루시주맙(Idarucizumab)은 다비가트란에 비특이적으로 결합하는 인간화 항체 단편이다. RE-VERSE-AD 연구에서 이 약물은 주요 출혈 또는 생명을 위협하는 출혈이 있거나 응급 수술이 필요한 다비가트란 환자에서 성공적인 결과를 보여주었다.¹⁰²⁾ 이러한 결과는 REVECTO 레지스트리에서도 확인되었다.¹⁰³⁾ 이다루시주맙은 거의 모든 환자에서 몇 분 이내에 다비가트란의 항응고 활성을 완전히 역전시켰으며, 출혈 상황에서 1차 요법으로 고려할 수 있다. 총 5 g의 이다루시주맙을 투여하게 되는데, 2.5 g의 2 회 용량으로 각각을 5~10 분에 걸쳐 각각 연속 주입하거나 일시(bolus) 주사로 투여한다. 이다루시주맙 5 g을 투여하더라도 비정상적으로 높은 수준의 다비가트란을 완전히 중화하지 않을 수 있으며 (예: 과다 복용 또는 만성신장질환의 경우), 12~24 시간 후에 낮은 수준의 다비가트란의 효과가 다시 나타날 수 있다. 24 시간 후 임상적으로 필요하다면 다비가트란을 정상 용량으로 다시 시작할 수 있으며, 헤파린을 포함한 다른 항응고제는 이다루시주맙의 영향을 받지 않는다. 이다루시주맙을 사용할 수 없는 경우 혈액 투석을 통해 약물을 제거할 수 있다. 하지만 생명을 위협할 수 있는 출혈이 있는 환자에서는 투석을 시작하는 것이 어려울 수 있어 이다루시주맙을 사용할 수 없는 경우에 한하여 제한적으로 고려해 볼 수 있다.

6.2.2 아픽사반, 에독사반 또는 리바룩사반의 역전제 (FXa 억제제)

안덱사넷 알파 (Andexanet alfa)는 FXa 억제제에 비특이적으로 결합하여 모든 FXa 억제제 (저분자량 및 UFH 포함)가 FXa를 억제하는 것을 방지하는 재조합 비활성 FXa 유사체이다. ANNEXA-4 (Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors 4) 연구에서 안덱사넷 알파는 주요 출혈 또는 생명을 위협하는 출혈에 성공적으로 사용되었다.¹⁰⁴⁾ 이 약물은 사용 전 동결 건조 분말로 제공된다. 15~30 분에 걸쳐 일시 투여한 후 NOAC의 종류와 마지막 섭취 이후 시기에 따라 2 시간 동안 주입한다. EU와 미국에서 안덱사넷 알파는 승인되었으나 한국에서는 아직까지 사용할 수 없다.

6.2.3 응고 인자

NOAC에 대한 여러 연구들에서 NOAC은 출혈 위험도가 낮아서 응고 인자의 투여가 거의 필요하지 않았다.¹⁰⁵⁾¹⁰⁶⁾ 따라서 응고 인자의 NOAC 길항 효과는 잠재적인 혈전 효과와 함께 신중하게 검토해야 한다. 동물 실험과 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서는 지혈 보조제로서 프로트롬빈 복합 농축물 (PCC, prothrombin complex concentrate) 및

활성화된 PCC (aPCC)의 임상적 유용성을 보여주었다.¹⁰⁷⁾¹⁰⁸⁾ 현성 출혈이 있는 NOAC 사용 환자에서 PCC 또는 aPCC의 효과는 무작위 배정 연구를 통해 확고하게 확립되지 않았다. 그러나 주요 출혈이 있는 환자를 대상으로 한 여러 관찰 연구에서는 PCC가 지혈에 효과적인 것으로 나타났다. 다만 두 개 내 출혈에서의 유용성은 불확실하다.⁹¹⁾¹⁰⁷⁾¹⁰⁹⁻¹¹²⁾ 따라서 PCC 또는 aPCC는 1) 특정 역전제를 사용할 수 없거나, 2) 즉각적인 지혈이 필요한 경우, 3) 생명을 위협하는 출혈이 발생한 경우 권고된다. PCC와 aPCC 중 선택은 가용성과 치료 센터의 경험에 따라 달라질 수 있다. aPCC는 강력한 응고 촉진 효과를 유도하므로 사용 경험이 있는 의사만 사용해야 한다.¹¹³⁻¹¹⁶⁾ 재조합 활성화 인자 VIIa (90 mg/kg)보다는 PCC 및 aPCC가 더 선호된다.¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾ 신선 동결 혈장(FFP)은 더 이상 유용한 역전 치료전략으로 간주되지 않는다. 이는 새로 투여된 응고 인자를 억제하는 NOAC이 혈장내에 다량 잔존하기 때문에 혈액 응고에 영향을 미치려면 대량의 FFP가 필요하기 때문이다.¹¹⁸⁾ 비타민 K와 프로타민 투여는 NOAC에 의한 출혈을 조절하는데 도움을 주지 못한다.¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾

6.3 두개외 출혈 후 항응고 개시

경미한 출혈의 경우 항응고제를 다시 시작할 수 있으며, 단순히 단일 용량을 연기하거나 건너뛰는 것만으로도 시작할 수 있다. 그러나, 생명을 위협하는 출혈은 항응고 치료 재개의 위험과 이점에 대한 신중한 재평가가 필요하다. 이차적(예: 외상 후 출혈) 또는 가역적 원인(예: 암으로 인한 비노생식기 출혈)으로 인한 출혈의 경우 출혈의 원인이 제거되면 항응고제를 다시 투여할 수 있다. 반대로 명확한 이차 또는 가역적/치료 가능한 원인이 없는 생명을 위협하는 중증 출혈의 경우 항응고 요법을 다시 시작할 위험이 이점보다 클 수 있다. 그러한 경우에, 좌심방이 폐쇄술이 장기적인 항응고제의 대안으로 고려할 수 있다.¹⁾

6.4 출혈이 없는 과량투여 또는 잠재적인 출혈 위험을 나타내는 응고 검사가 있는 경우 고려할 조치

과도한 NOAC 혈장 농도는 잠재적으로 환자의 출혈 위험을 증가시킨다. 이것은 환자가 과량을 복용했을 때 발생할 수 있지만 신기능의 급성 저하(특히 다비가트란의 경우) 또는 알려진 상호 작용이 있는 약물의 투여는 NOAC 혈장 농도를 치료 농도 이상의 수준

으로 증가시킬 수 있다. 관리 면에서 출혈이 있는 과량 투여와 출혈이 없는 과량 투여를 구별하는 것이 중요하다. 과량 투여가 의심되는 경우 NOAC 혈장 수준 평가는 출혈 위험을 결정하는 데 도움이 될 수 있다. NOAC의 상대적으로 짧은 혈장 반감기를 감안할 때 출혈의 증거가 없다면 대부분의 경우 기다리면 해결될 수 있다. NOAC의 반감기는 연령과 신장 기능을 고려하여 추정할 수 있다. 예외적인 경우에만 약물의 제거를 기다리는 응고 인자 (PCC, aPCC)의 투여를 고려해야 한다. 이러한 상황에서 출혈이 없는 환자의 응고 정상화 이점과 강력한 혈전 효과의 가능성을 신중하게 비교해야 한다.

응급 수술이 필요한 환자

응급 수술이 필요한 경우 모든 NOAC은 즉각 중단해야 한다. 구체적인 사항은 응급도에 따라 다르며 그림 4에 정리되어 있다.

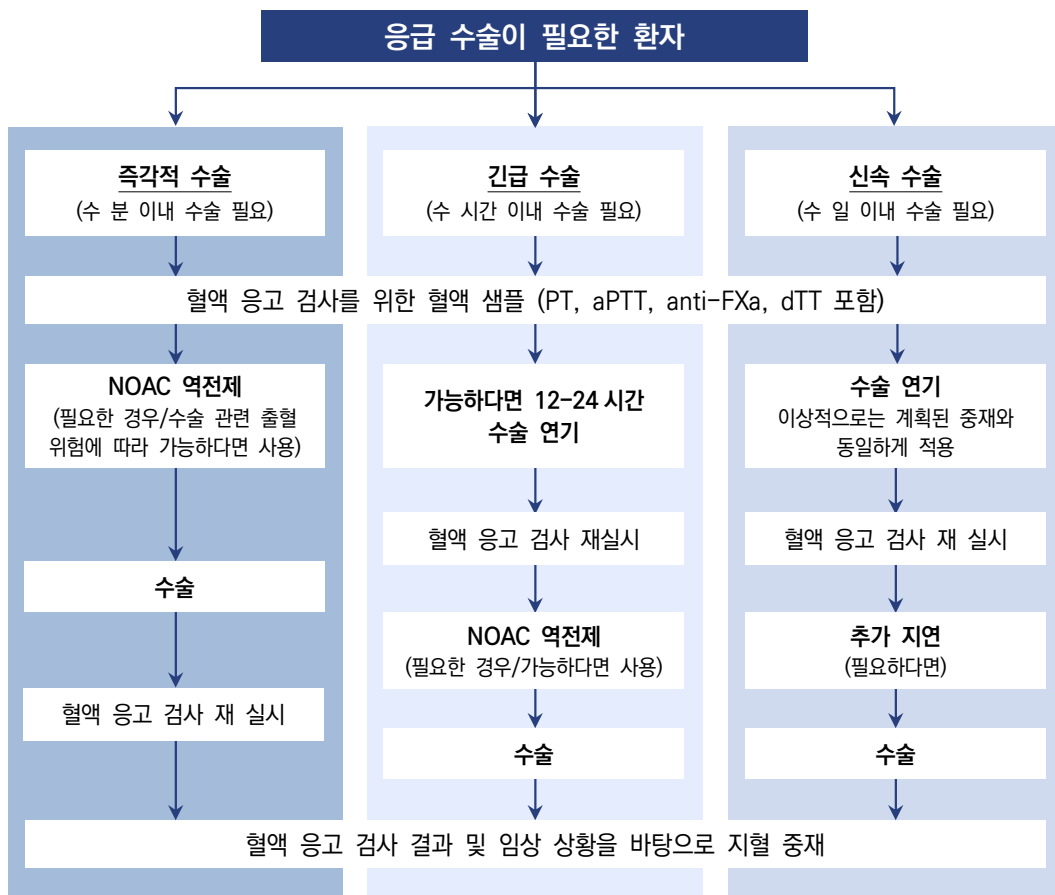


그림 4. NOAC을 복용중인 환자에서 응급 수술이 필요한 경우 조치

모든 경우에 있어서, 특히 지혈제를 사용하기 전에는 환자의 혈액 응고 상태를 평가하기 위해 PT, aPTT, anti-FXa, 또는 dTT/ECA 등의 응고검사를 고려할 수 있다. 또한 NOAC의 혈장 농도의 측정이 환자의 항응고 상태와 NOAC 효과의 감소를 평가하는데 도움이 될 수 있다.

7.1 급성 응급 수술 (acute emergency procedure)

생명, 사지 또는 장기의 생존을 위해 즉각적으로 시행되어야 하는 심장, 혈관, 신경외과적 수술들에 해당한다. 다비가트란을 복용 중이던 환자는 중등도 이상의 출혈 위험도가 있는 수술일 경우는 역전제인 이다루시주맙을 사용하는 것이 바람직하다.¹⁰²⁾¹¹⁹⁾ 이다루시주맙을 사용한 REVERSE-AD 연구는 출혈이 있는 환자와 응급수술을 받는 환자를 모두 포함하였으나 안텍사넷 알파를 사용한 ANNEXA-4 연구는 급성 출혈을 경험한 환자만 포함되었다.¹⁰⁴⁾ 하지만 연구 결과를 토대로 볼 때 안텍사넷 알파도 응급수술이 필요한 상황에서 사용할 수 있을 것으로 보인다. 이다루시주맙과 달리 안텍사넷 알파는 FXa를 비특이적으로 억제하는 약제이기 때문에 응급 수술 이후의 항응고 치료, 예를 들면 헤파린 사용 등에 영향을 줄 수 있음을 반드시 염두에 두어야 한다.¹²⁰⁾ 역전제를 사용할 수 없는 상황이라면 아직 효과와 안전성에 대한 증거가 부족하긴 하지만 PCC 또는 aPCC의 사용을 고려해야 한다.¹¹³⁾¹²¹⁾ 또한 역전제를 사용할 수 없는 상황에서는 경막 외 혈종을 피하기 위해서 척추 마취 보다는 전신 마취가 권장된다.

7.2 긴급 수술 (urgent procedure)

긴급 수술은 잠재적으로 생명, 사지 또는 장기의 생존을 위협할 수 있는 상황, 골절의 교정, 통증의 완화 등을 위해 수시간 내에 시행되어야 하는 수술들에 해당된다. 마지막 NOAC 복용 후 적어도 12 시간 또는 가능하다면 24 시간 동안 수술 또는 시술을 연기해야 한다. 수술을 연기하는 것이 임상 경과를 악화시킬 것으로 예상된다면 다비가트란의 경우 이다루시주맙을 투여하는 것을 고려해 볼 수 있다. 또한 역전제 또는 PCC 등의 투여가 필요할 지를 평가하기 위해 혈액 응고검사 결과를 확인해 볼 수 있다.

7.3 신속 수술 (expedite procedure)

생명, 사지 또는 장기의 생존을 위해 즉각적으로 시행되어야 하는 상황은 아니지만 신속한 치료를 요하는 경우로 수일 내에 시행되어야 하는 수술을 말한다. 이러한 일반적인 권고안에 따라 NOAC을 충분한 기간 중단하고 수술을 진행한다.

침습적 시술, 수술, 카테터 절제술이 계획되어 있는 환자

8.1 일반적 고려사항

항응고치료를 받는 환자 중 약 1/4이 2년 이내 침습적 시술로 일시적으로 항응고치료를 중단하게 된다.¹⁰⁶⁾ 수술과 침습적인 시술의 경우 일시적인 NOAC 중단이 필요하지만, 상대적으로 덜 침습적인 일부 시술의 경우에는 출혈의 위험도가 적어 NOAC을 최소한으로 중단하거나 중단하지 않고 진행할 수 있다. (표 13) 따라서 환자의 특성과 시술의 위험도를 함께 고려하여 언제 NOAC을 중단하고 재시작 할지를 결정해야 한다. 표 14, 15에 일반적인 NOAC 중단 기간을 제시하고 있으나, 환자의 이득/위험 및 개별 기관 특성을 고려하여 항응고 치료 중단 전략을 수립하는 것이 권고된다. 모든 환자들에게는 마지막 NOAC 복용 날짜 및 시간이 반드시 확인되어야 한다.

표 13. 출혈 위험에 따른 계획적 시술/수술의 분류

출혈 위험이 미약한 경우
치과 시술
1-3 개의 발치
치주 수술
배농 절개
임플란트
백내장, 녹내장 수술
조직검사 없는 진단적 내시경
피부 수술 (배농, 피부과적 절제)

저 출혈 위험 시술 (출혈이 드물게 발생하거나 혹은 발생하더라도 임상적으로 큰 문제가 되지 않는 경우)
조직검사를 동반한 내시경
전립선, 방광 조직검사
전기생리학검사 및 카테터절제술
관상동맥이외의 혈관 조영술
심박동기, 제세동기 이식술
고 출혈 위험 시술 (출혈이 자주 발생되거나 혹은 발생했을 경우 치명적이 경우)
복잡한 내시경 시술 (용종 절제술, 괄약근절개가 필요한 ERCP 등)
척추 마취, 경막외 마취, 척추 천자
흉부 수술
복부 수술
주요 정형외과 수술
간 조직검사
경요도 전립선 절제술
신장 조직검사
초음파 쇄석술
고 출혈 위험 및 혈전 생성이 촉진되는 시술
좌측 심장의 카테터절제술

8.2 수술 또는 침습적 시술 전 혈액 검사

특정 NOAC의 약제 농도 측정을 고위험 시술이나 수술 전에 고려해 볼 수 있다.¹²²⁾ 하지만, 아직 NOAC의 혈액 농도에 근거하여 NOAC 중단 기간을 결정하는 전략이 효과가 전향적인 연구에서 입증되지 않았고, 각각의 시술 위험도에 따른 NOAC 농도의 참고 범위도 확립되지 않았다. 대체적으로는 NOAC 농도에 상관없이 현재 가이드라인에서 권고한대로 중단 시점을 정하는 것이 안전할 것으로 생각된다.¹²³⁾¹²⁴⁾ 어떤 종류의 NOAC이라도 72 시간 이상 중단되었다면 신기능이 매우 저하된 환자들을 제외하고는 잔여 NOAC 농도는 매우 미미할 것으로 예측된다.¹²⁵⁾¹²⁶⁾

8.3 출혈 위험에 따른 중단 기간

출혈 위험에 따른 분류 표 13에 근거한 NOAC 중단 방법은 표 14, 15에 정리되어 있다.

표 14. 계획된 시술/수술 전 마지막으로 NOAC을 복용해야 하는 시간

	다비가트란		아픽사반, 에독사반, 리바록사반	
	• 출혈 위험이 중요하지 않거나 국소 지혈이 가능한 경우: 최저 혈중약물농도 수준에 시행 (마지막 투약 후 12-24 시간)			
	출혈 저위험	출혈 고위험	출혈 저위험	출혈 고위험
CrCl≥80 mL/min	≥24 시간	≥48 시간	≥24 시간	≥48 시간
CrCl 50-79 mL/min	≥36 시간	≥72 시간	≥24 시간	≥48 시간
CrCl 30-49 mL/min	≥48 시간	≥96 시간	≥24 시간	≥48 시간
CrCl 15-29 mL/min	적응 안됨	적응 안됨	≥36 시간	≥48 시간
CrCl<15 mL/min	공식적인 적응증 아님			
• 헤파린으로 가교 치료를 하지 않음				
• 출혈 저위험의 경우 수술 후 24 시간 이후 NOAC 재 투약				
• 출혈 고위험의 경우 수술 후 48-72 시간 이후 NOAC 재 투약				
• 예정된 시술/수술을 받는 경우 환자는 시술/수술의 날짜 시간과 그리고 언제 마지막 NOAC을 복용해야 하는지에 대한 안내문을 받아야함				

표 15. 계획된 시술/수술 시 NOAC의 중단 및 재 투여

		4일전	3일전	2일전	1일전	수술일			수술 후 1일	수술 후 2일		
미약한 출혈 위험	다비가트란	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	가교 필요 없음	수술	수술 후 6시간 이상 경과	(○)	○ ○	○ ○	
	아픽사반	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○				(○)	○ ○	○ ○	
	에독사반 리바록사반 (오전 복용)	○	○	○	○				(○)	○	○	
	에독사반 리바록사반 (오후 복용)	○	○	○	○				(○)	○	○	
출혈 저위험	다비가트란	○ ○	○ ○	○ ○	(○)			수술	병원 별 상황에 따른 수술 후 혈전 예방 치료	(○)	○ ○	○ ○
	아픽사반	○ ○	○ ○	○ ○	(○)					(○)	○ ○	○ ○
	에독사반 리바록사반 (오전 복용)	○	○	○	(○)					(○)	○	○
	에독사반 리바록사반 (오후 복용)	○	○	○						(○)	○	○
출혈 고위험	다비가트란	○ ○	○ ○	가교 필요 없음			병원 별 상황에 따른 수술 후 혈전 예방 치료			○ ○		
	아픽사반	○ ○	○ ○							○ ○	○ ○	
	에독사반 리바록사반 (오전 복용)	○	○							○	○	
	에독사반 리바록사반 (오후 복용)	○	○							○	○	

8.4 가교요법 (Bridging therapy)

수술 전 저 분자량 헤파린이나 미분획 헤파린으로 가교요법하는 것은 항응고 효과를 예측할 수 있는 NOAC 약제의 특성상 추천되지 않는다. 와파린으로 항응고 치료를 받는 환자들에게 저 분자량 헤파린이나 미분획 헤파린으로 가교요법하는 것은 색전증의 발생 위험을 줄이지 못할 뿐만 아니라 오히려 출혈의 위험을 높이는 것으로 알려져 있다.¹²⁷⁾ 이와 유사하게 NOAC 사용자에서 가교 요법을 하는 경우에도 출혈의 위험을 높인다.¹⁰⁶⁾¹²⁸⁻¹³⁰⁾

8.5 침습적 시술 이후 NOAC 재 투약 시점

시술 이후 즉시 완전한 지혈이 이루어졌다면, 대체적으로 6~8 시간 후에 NOAC을 재 시작할 수 있다. 하지만 일부 수술의 경우에는 48~72 시간 이후에 NOAC을 재 시작하더라도 출혈의 위험이 존재하는 경우가 있다. 이 경우 저 분자량 헤파린으로 심부정맥 혈전 발생 위험을 막고, 약 48~72 시간 이후에 NOAC을 재 시작하는 것을 고려해볼 수 있다. 이와 비슷하게, 경구섭취가 불가능한 환자들도 헤파린을 사용하는 것을 고려해볼 수 있다. 심방세동 환자에서 수술 후 정맥혈전증을 예방하기 위해 저용량 NOAC 일률적으로 사용하는 것에 대한 효과와 안정성은 입증되지 않았다.

8.6 카테터 절제술에 관한 고려 사항

좌심방 카테터 절제술은 서혜부 출혈, 심방중격천자, 카테터 조작 관련 등의 대한 출혈 위험을 가지고 있다. 또한, 시술과 관련된 혈전색전증의 발생 위험도 높다.¹³¹⁾¹³²⁾ 최근 진료 지침에서는 와파린의 적절한 효과를 유지하며 (INR 2.0~2.5) 시술을 진행하는 것을 추천하고 있다.¹³¹⁾¹³³⁾ 이는 헤파린 가교 요법에 비해 색전증 및 출혈의 발생 위험도가 낮기 때문이다.¹³³⁾¹³⁴⁾ 지속적인 NOAC 사용 또는 와파린을 이용한 항응고치료를 비교한 여러 무작위연구 연구가 발표되었다.¹³⁵⁻¹³⁹⁾ NOAC 치료는 전반적으로 와파린에 비해 주요 출혈 위험이 적었고, 혈전색전증의 발생 위험은 와파린에 비해 높지 않았다.¹³⁸⁾ 따라서 NOAC 을 중단하지 않고 심방세동 카테터 절제술을 하는 것은 안전하고 효과적인 방법으로 추천된다.

하루 1 회 복용하는 NOAC 은 시술에 앞서 예를 들어 약 1 주전부터 NOAC 을 저녁에

복용하도록 투약방법을 변경하는 것을 고려해 보아야 한다. 또한 시술 전 하루 2 회 복용하는 NOAC 약제로 변경하는 것도 고려해볼 수 있다.¹³⁷⁾¹³⁸⁾ 이때, 마지막 NOAC 용량을 시술 당일 오전에 투여할지 혹은 시술 전일 저녁에 투여할지에 대해서는 환자의 신기능, 시술 시작 시간, 좌심방 천자 후 헤파린 투약 시점, sheath 제거 전 프로타민 투여 시점 등 다양한 요소들을 고려해서 결정해야 한다.¹³¹⁾¹⁴⁰⁾ 특히 시술 전일 오후에 약제가 투여된 경우에는 시술 이후에는 혈중 내 항응고제 농도가 매우 낮을 수 있다.¹⁴¹⁾ 현재까지 위 두 가지 방법을 비교한 무작위 배정 연구는 존재하지 않는다. 다만 RE-CIRCUIT 연구에서 다비가트란을 복용한 그룹에서 5 레의 주요 출혈 사건이 발생하였는데, 마지막 투약을 시술 4 시간 이내에 복용한 사람이 2 명, 4~8 시간 내 복용한 사람이 3 명이었다. 또한 다비가트란 그룹의 19.6 % 환자들에서는 마지막 투약 시점이 최소 시술 8 시간 전이었다. 따라서 하루 2 회 복용하는 NOAC약제는 시술 당일 오전 용량을 중단하는 것도 합리적인 선택일 수 있다.

카테터 절제술 동안에는 헤파린을 이용하여 ACT를 300~350 초로 유지해야 한다.¹⁴²⁾ NOAC종류에 따라 필요한 헤파린 용량은 다를 수 있다.¹⁴³⁾¹⁴⁴⁾ 다비가트란을 복용한 환자들은 기저 활성화된 응고 시간 값이 다른 응고인자 Xa 억제제를 복용한 환자들에 비해 증가되어 있을 수 있다.¹⁴⁵⁾ 하지만 와파린을 복용한 환자들과 NOAC을 복용한 환자들 모두 동일한 ACT 목표를 적용해야 하는지에 대해서는 아직 그 근거가 부족하다. NOAC은 sheath 제거 후 지혈이 되고 심낭 삼출이 없다면 3~5 시간 후 다시 재시작 할 수 있다.¹⁴⁰⁾

8.7 심장 수술 시 고려 사항

8.7.1 심장 수술 전후 NOAC 사용

심장 수술은 출혈의 발생 위험이 높은 수술이다. 그러므로 EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) 가이드라인에 따라 수술 48 시간 전에 NOAC을 중단해야 해야 한다.¹⁴⁶⁾ 고령 및 만성 신질환 환자에서도 최대 중단 기간은 72~96 시간 이상 넘기지 않는 것이 좋다. 긴급 심장 수술이 필요한 환자들은 NOAC 농도를 검사해보는 것이 출혈의 발생위험을 예측하는데 도움이 될 수 있다. EACTS 가이드라인에서는 혈액 농도가 30 ng/mL 미만인 경우 수술이 안전하다고 제시하고 있다.¹⁴⁶⁾ 하지만 이에 대한 전향적인 연구결과는 아직 없다. 만약 혈액 농도가 이보다 높고, 지체할 시간이 없다면 NOAC 역전제 사용을 고려해볼 수 있다.¹⁰²⁾ 현재 응고인자 Xa 억제제인 안텍사넷 알파가 다비가트란의 역전제인 이다루시주맙 만큼 효과와 안전성을 갖는지는 명확하지 않다. 특히 안텍

사넷 알파는 부혈전 효과가 있고, 미분획 헤파린을 포함한 다른 응고인자 Xa 억제제를 억제하는 효과는 심폐우회 (cardiopulmonary bypass) 수술 시에 헤파린을 사용하지 못하고, 아가트로반이나 비발리루딘 같은 직접 트롬빈 저해제를 사용해야 하는 단점을 유발한다.¹²⁰⁾ 이런 안텍사넷 알파의 단점과 높은 가격으로 인해 응고 인자 Xa 억제제의 효과를 없애기 위해서 PCC나 aPCC가 좀 더 적합해 보이지만, 잠재적인 혈전 생성 효과가 있으므로 주의해서 사용해야 한다.¹⁴⁶⁾¹⁴⁷⁾

수술 이후에 NOAC의 재개 시점은 지혈 및 여러 임상 상황을 고려하여 결정해야 한다. 미분획 헤파린과 저 분자량 헤파린은 효과가 빠르고, 짧게 지속되며 역전제 사용이 가능하므로 초기 심장 수술 이후에 12~48 시간이 경과한 시점에 심방세동으로 인한 색전증 예방 용도로 사용할 수 있다.¹⁴⁶⁾ 이후에 지혈이 완전하게 되고, 추가적인 시술이나 수술이 계획되어 있지 않다면 미분획 헤파린/저 분자량 헤파린을 NOAC으로 변경할 수 있지만, 판막 수술을 한 경우에는 NOAC 사용의 금기에 해당되지 않는지 따져보아야 한다.

8.7.2 심장 수술 후 추가적인 시술이 필요한 경우 (흉관 삽입, 심장 외막 박동기 유도선 제거 등)

아직까지 데이터는 충분하지 않으나, 심장 외막 박동기 유도선 제거는 출혈위험이 낮은 시술에 해당된다. 24 시간의 NOAC중단 후 제거할 수 있으나, 혈소판 감소, 항혈전제 치료, 신장 질환 등 여러 요소들을 고려하여 결정해야 한다. 추가적인 시술이 예상되는 경우에는 NOAC 재사용을 늦추는 것도 좋은 방법이다.

8.7.3 관상동맥 우회술 이후 NOAC 사용

심방세동이 없는 환자에서는 관상동맥 우회술 이후 이중 항혈소판 요법이 이식 혈관 개통 유지와 낮은 사망률과 관련이 있어 현재 널리 사용된다.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰⁾ 심방세동이 동반된 환자라면 단독 항혈소판제 (아스피린 또는 클로피도그렐)와 NOAC을 병합하여 복용하는 것이 합리적으로 보인다. 하지만 무작위 배정 연구를 통해 증명된 적은 없다. 이중 항혈소판 요법과 NOAC의 동시 사용은 출혈의 위험을 확실히 높이기 때문에 바람직하지 않다. 관상동맥 우회술 이후 1년 경과하면 다른 관상동맥질환 환자들처럼 NOAC 단독 요법으로 유지해도 좋을 것이다.¹⁵¹⁾

관상동맥질환이 동반된 심방세동 환자

관상동맥 질환과 심방세동이 함께 있는 경우는 임상적으로 자주 볼 수 있다. 항응고제와 항혈소판제의 병용 유무와 그 선택에 있어 신중한 검토가 필요하다. CHA₂DS₂-VASc가 1 점 이상인 심방세동 환자에서 동반된 관상동맥질환이 있는 경우 대부분 다른 심혈관계 위험인자를 동반하는 경우가 많으므로 항응고제 사용의 적응증이 된다. 일정 기간의 이중 항혈소판 요법이 스텐트 혈전증과 재발성 급성 관상동맥증후군의 예방에 필수적이거나, 이중 항혈소판 요법은 뇌경색을 예방하기에는 충분치 않다. 반면, NOAC은 뇌경색 예방에 필수적이거나, 이 자체만으로는 급성관동맥증후군 (acute coronary syndrome, 이상 ACS)나 스텐트 삽입 후 새로이 발생하는 관상동맥 사건들을 예방하기에는 충분치 않다. 항혈전 치료가 부족하면 관상동맥 사건 혹은 뇌경색의 위험이 있고, 지나치면 출혈의 위험이 있으므로, 항혈전치료의 선택은 굉장히 어려운 임상적 문제다.

9.1 2제 요법 vs. 3제 요법

9.2.1 2제 혹은 3제 요법에서 NOAC vs. 와파린

네 가지 전향적인 무작위 연구에서 ACS 또는 PCI (Percutaneous coronary intervention)를 시행 받은 심방세동 환자에서 다양한 조합으로 NOAC 또는 와파린을 항혈소판제와 병합하여 출혈 사건을 줄일 수 있는지 비교하였다.¹⁵²⁻¹⁵⁵ 이 연구들은 일차 결과 지표로 출혈에 중점을 두었고, 이차 결과 지표로 뇌경색과 관상동맥 사건을 분석하였다. 종합해보면, NOAC과 P2Y₁₂ 억제제 (대부분 클로피도그렐)의 2제 요법이 와파린과 아스피린, P2Y₁₂ 억제제 (대부분 클로피도그렐)을 사용한 3제 요법보다 출혈의 위험도가 낮았다. 출혈 위험도의 감소는 와파린 대신 NOAC을 사용한 것과 더불어 아스피린을 생략한 것

에 기인한 것으로 보이며,¹⁵²⁾¹⁵⁶⁾ 이런 효과는 PCI를 시행 받지 않은 환자에서도 확인되었다.¹⁵⁶⁾¹⁵⁷⁾

비록 4 개의 연구가 스텐트 혈전증에 대한 분석을 하기에는 검증력이 낮았으나, NOAC을 근간으로 한 2 제 요법은 4 개의 연구에서 비교적 매우 낮은 관상동맥 허혈 사건을 보여 관상동맥 허혈성 사건 예방에 있어서도 안전하다고 생각된다.¹⁵³⁻¹⁵⁶⁾ 최근의 네트워크 메타분석에서는 NOAC과 P2Y12 억제제의 2 제 요법이 이중 항혈소판요법이 포함된 다른 항응고치료요법에 비해 관상동맥 혈전 위험을 유의하게 높이지는 않으면서 출혈의 위험도는 낮춘다고 발표하였으나,¹⁵⁶⁾ 일부 네 가지 NOAC 무작위연구를 포함한 다른 메타 분석에서는 아스피린을 생략한 경우에 적지만 통계적으로 유의하게 스텐트 혈전증이 증가한다고 보고하였다.¹⁵⁸⁻¹⁶¹⁾

9.2 ACS/PCI 후 3 제요법의 유지 기간

최근 2020 심방세동과 비ST 분절 상승 ACS(NSTE-ACS) 유럽심장학회 가이드라인에 따르면, 삼제요법은 PCI를 시행받은 모든 심방세동환자에서 짧은 경우 1 주 이내로 권고된다.¹⁾¹⁶²⁾ 약물 치료 하는 비 ST 분절 상승 ACS환자에서는 NOAC과 단독 항혈소판제(주로 클로피도그렐) 치료를 유지하도록 한다.¹⁶²⁾ 하지만, 앞서 언급한 네 개의 무작위연구에서는 PCI 후 수 시간에서 10 일 이후까지의 환자가 등록되었다. 따라서 비교적 저위험군의 환자들이 포함되어 분석이 되었을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 앞서 다양한 기간 동안 3제 요법으로 치료 받은 상당수의 환자들이 NOAC근간의 2제 요법으로 무작위 배정이 되었을 수 있다. 최종적으로 네 개의 무작위 연구 모두에서 NOAC을 근간으로 한 2제 요법이 와파린을 근간으로 한 삼제 요법에 비해 출혈 위험이 적었으나, 이것이 사망률 감소로 이어지지는 못했다. 따라서, 복잡 병변 PCI나 스텐트 혈전증의 기왕력이 있는 환자를 포함한 동맥 혈전증의 고위험군 환자들에서는 NOAC과 이중 항혈소판요법을 병합한 3제 요법을 30 일까지 연장하여 투약하는 것이 권고 된다. 반면 30 일 경과후 3제 요법 유지는 일반적으로 권고되지 않는다.¹⁶³⁾

항혈전제의 기간 뿐만 아니라 종류에 대한 선택은 개개인의 동맥혈전성/심장혈전성/출혈성 위험에 따라 결정해야 한다.¹⁶⁴⁾ CHA₂DS₂-VASc 및 Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) 점수와 같은 공인된 도구를 이용한 뇌경색과 심허혈성 위험도 평가가 매우 중요하다.¹⁾¹⁶⁴⁾ 출혈 위험도의 평가와 더불어 가역적인 출혈 위험을 교정 및 감소시키는 노력이 필요하다. 항응고제와 항혈소판제를 병용하는 모든 환자에서 PPI의 사용이 권유된다.

9.3 2 제/3 제 요법에서 NOAC 용량 결정

NOAC의 용량은 각각의 NOAC 용량 감량 기준에 해당되는 경우에만 감량 용량을 쓰는 것이 원칙이다. 아픽사반 (AUGUSTUS, Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation, 5 mg BID), 다비가트란 (RE-DUAL PCI, Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation, 110 mg/150 mg BID), 에독사반 (ENTRUST AF-PCI, Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation, 60 mg QD)를 사용한 2 제와 3 제 요법을 비교하는 연구가 있었고, 이 세 연구에서는 용량 감량의 기준이 되는 경우 감량된 용량을 적용하였다.¹⁵³⁾¹⁵⁵⁾¹⁵⁶⁾ 이에 반해 리바록사반 (PIONEER AF-PCI, Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI)를 사용한 연구에서는 리바록사반의 감량된 용량인 15 mg QD가 사용되었고, 이 용량이 ACS 환자나 PCI를 시행받은 환자에서 뇌경색을 예방하는데 충분한지는 불확실하다.¹⁵⁴⁾

9.4 P2Y12 억제제의 선택

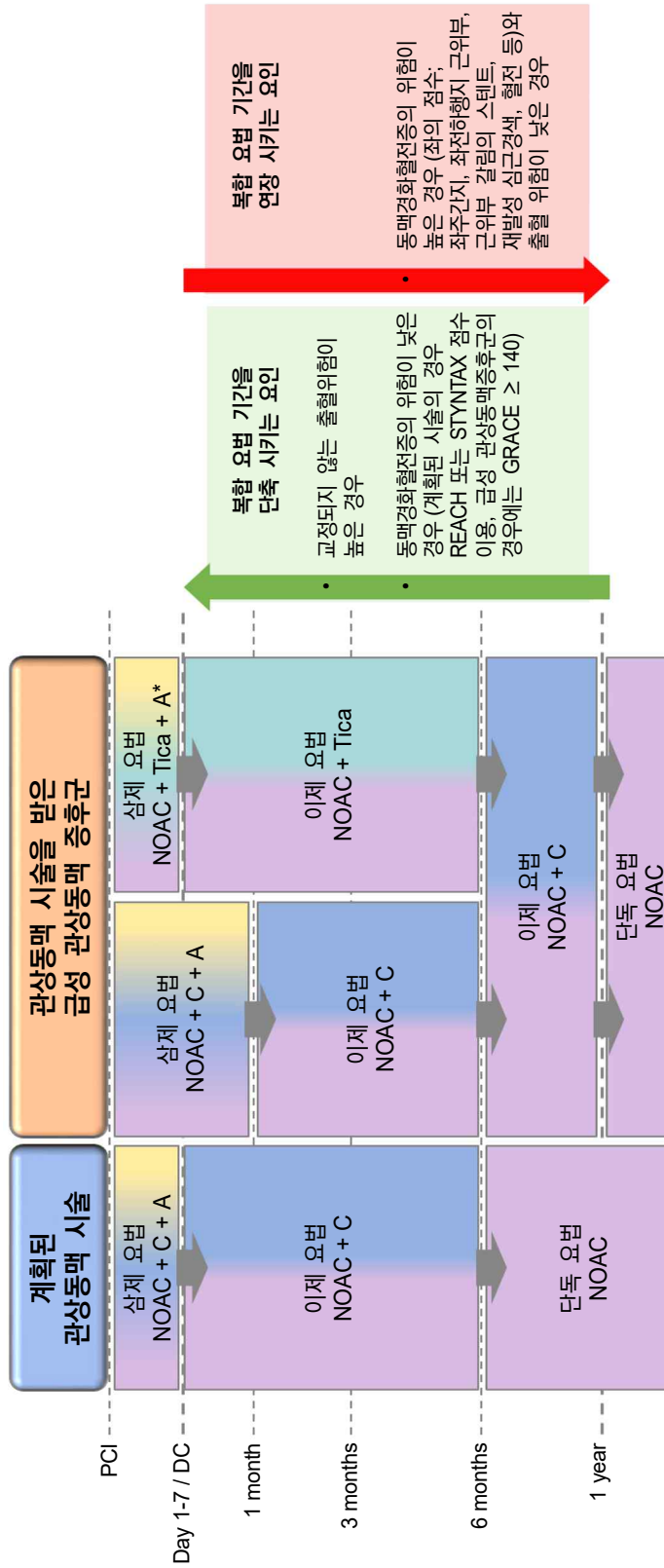
삼제 요법 시에 티카그렐러 또는 프라수그렐을 사용하는 것은 권고되지 않는다. 이제 요법 환자에서 클로피도그렐과 비교하여 티카그렐러는 출혈의 위험도를 증가시킨다.¹⁶⁵⁾ 앞서 언급한 무작위연구에서는 일부 적은 수의 환자에서 클로피도그렐을 제외한 다른 P2Y12 억제제를 사용하였는데, P2Y12 억제제의 종류와 무관하게 NOAC을 근간으로 한 2 제 요법이 와파린을 근간으로 한 3 제 요법보다 출혈 위험도가 낮았다.¹⁶⁵⁾ NOAC 또는 와파린을 근간으로 한 3 제 요법이 필요한 경우 관상동맥 혈전의 위험도가 높고, 출혈의 위험이 낮은 급성 관상동맥 증후군 환자에서는 NOAC과 티카그렐러를 사용한 2 제 요법을 대신 고려할 수 있다. 이에 대해서는 보다 많은 무작위연구가 필요하다. 실제로 클로피도그렐을 사용하는 40 %의 환자에서 불충분한 혈소판 억제 효과를 보인다.¹⁶⁶⁾ 아스피린을 중단하려 하는 시점에서 클로피도그렐에 대한 항혈소판 반응을 살펴 이에 따른 약제 변경을 하는 것(티카그렐러로 변경하거나 아스피린을 유지하는 것)이 효과적인지에 대해서는 알려진 바가 없다.

9.5 만성 관상동맥 질환이 있는 환자의 치료

최근까지 만성 관상동맥 질환이 있는 환자에서 NOAC 단독 요법을 하는 것에 대한 근거는 3 상 연구들과 일부 관찰연구에서 얻은 간접적인 자료뿐이었다.¹⁶⁷⁾ 하지만, 최근 발표된 리바록사반을 사용한 연구 (AFIRE, Atrial Fibrillation and Ischemic Events with Rivaroxaban in Patients with Stable Coronary Artery Disease)에서 재관류 치료 후 1 년 이후의 만성 관상동맥 질환이 있는 심방세동 환자에서 리바록사반 15 mg 하루 1 회 단독 요법이 리바록사반과 항혈소판제 병합 요법에 비해 출혈의 위험을 감소시켰을 뿐 아니라, 심뇌혈관 사건과 모든 원인의 사망에 있어서도 비열등함을 보여주었다.¹⁶⁸⁾ 이 연구는 병합 요법 군에서의 사망률 증가로 조기 종료 되었다.¹⁶⁸⁾ 이 결과와 이전의 관찰 연구를 근거로 대부분의 만성 관상동맥 질환이 있는 심방세동 환자는 항혈소판제 없는 NOAC 단독 치료를 권장하고 있다. (그림 5)

9.6 심방세동이 동반된 심근경색 후 좌심실 혈전이 있는 환자의 치료

심근경색의 범위가 큰 환자에서 좌심실 혈전이 합병되는 경우 NOAC 이 효과적인지에 대해서는 무작위 연구가 없어 명확하지 않다. 지금까지의 관찰 연구에서는 좌심실 혈전이 있는 환자에서 와파린에 비해 NOAC 을 사용한 경우 혈전의 크기 감소 효과가 비슷하다는 보고도 있으나, 혈전색전성 사건이 더 많다는 보고 있다.¹⁶⁹⁻¹⁷²⁾ 추가적인 임상적 근거가 생기지 않는 한 현재로서는 와파린이 좌심실 혈전이 있는 환자에서의 표준 치료이다. 와파린에 대한 모니터링이 불가능하거나, INR 이 조절이 되지 않는 경우 등의 특수한 상황에서만 환자에 대한 충분한 설명과 동의 후에 NOAC 을 고려할 수 있다.



모든 환자에서:

- 1세대 약물 용출성 스텐트 / Bare metal stent 사용을 피한다.
- 이제 /삼제 요법시에 Proton pump inhibitor 사용
- 조절 가능한 출혈의 위험성을 평가하고 치료하여 출혈 위험 최소화 (고혈압 등)
- 면밀한 경과 관찰; 잠재적 출혈의 증후를 확인한다.

그림 5. 심방세동이 있는 환자에서 PCI(Percutaneous coronary intervention) 또는 급성 관상동맥증후군 이후 항응고 치료

- '단축/약화': 초기에 아스피린 또는 P2Y12 억제제 중단, '연장/강화': 삼제 요법을 장기적으로 사용하거나, P2Y12 억제제 사용을 연장
A, aspirin; C, clopidogrel; NOAC, Non-vitamin K oral anticoagulant; Tica, ticagrelor

NOAC 치료 환자의 심장율동전환

현재 심방세동 진료지침에 따르면 심방세동의 지속 기간이 48 시간 이상이거나 분명치 않을 때는 CHA₂DS₂-VASc 점수에 관계없이 심장율동전환 전 적어도 3 주간 경구용 항응고제를 사용하거나 경식도 초음파를 통해 좌심방이 내의 혈전이 없는 지 확인해야 한다.¹³³⁾ 심율동 전환을 고려할 때 대표적인 임상적 상황에 따른 접근 방법은 그림 6에 정리되어 있다.

10.1 심장율동전환 후 항응고제 복용기간

심장율동전환 후 지속적인 복용 여부는 환자의 CHA₂DS₂-VASc 점수에 따라 결정된다. 2 점 이상인 남성과 3 점 이상인 여성은 심장율동전환의 성공 여부에 관계없이 지속적인 항응고제 사용이 필요하다.¹³³⁾ 심방세동 지속기간이 48 시간 이상이면, CHA₂DS₂-VASc 점수가 낮은 경우도(남자 0 점, 여자 1 점) 심장율동전환 뒤 4 주 동안 지속 복용이 필요하다. 반면에 심방세동 지속기간이 12~24 시간 미만처럼 짧은 경우 얼마나 항응고 요법을 지속해야 하는지는 아직 명확하지 않다. 이러한 환자의 경우 혈전색전증의 위험도는 일반적으로 낮기 때문에 추가적이고 지속적인 항응고제 사용이 반드시 필요하지는 않을 수 있다.¹⁴¹⁾ 최근 유럽 심방세동 진료지침에서는 심방세동 지속기간이 명확하게 24시간 이하이고 색전증의 위험도가 낮다면(남자 0 점, 여자 1 점) 심장율동전환 후 항응고제를 복용하지 않을 수 있다.¹³³⁾

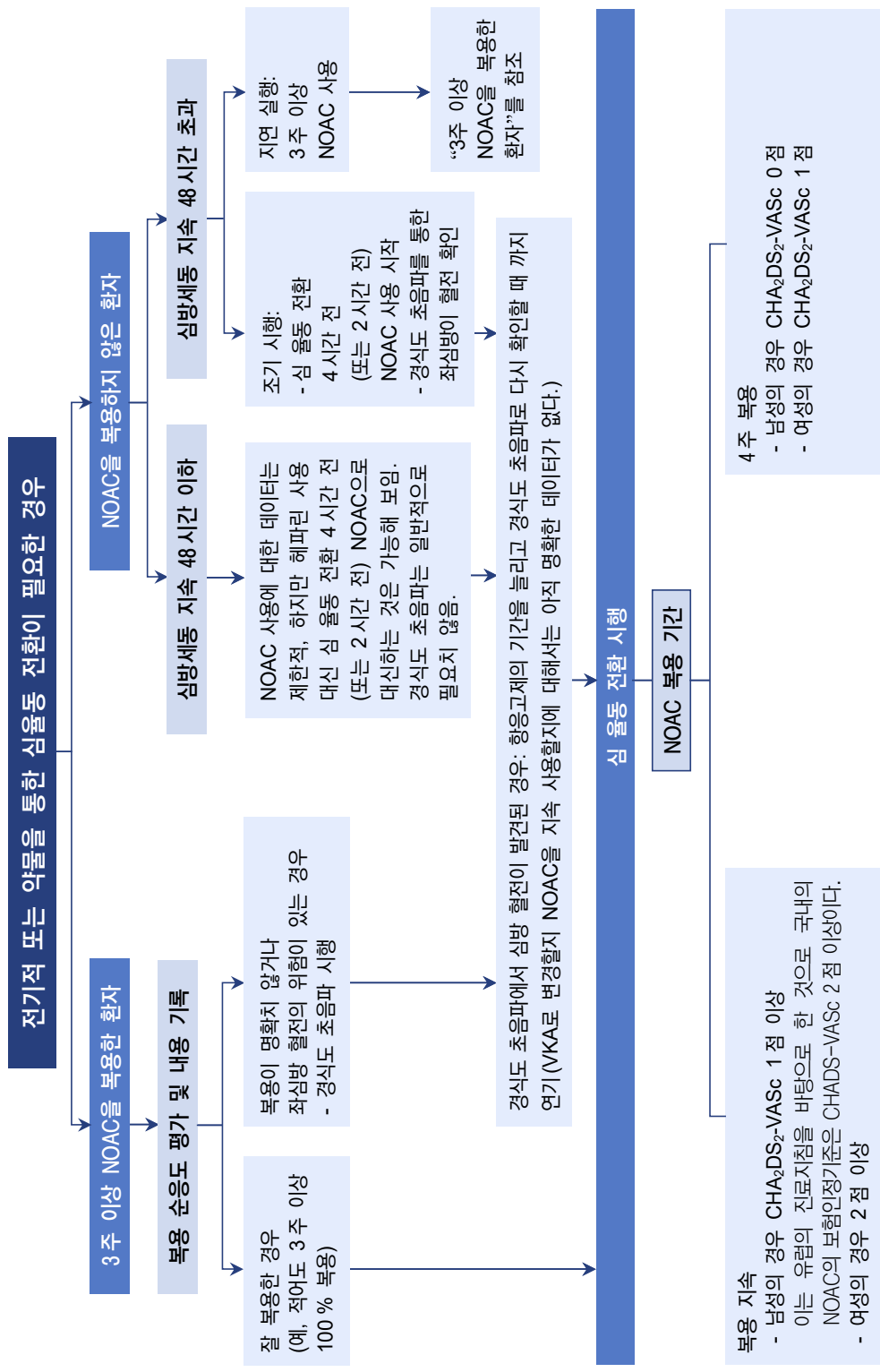


그림 6. NOAC을 활용한 심방세동 환자에서의 심율동 전환 방법

10.2 좌심방이 혈전이 발견된 환자의 조치

경식도 초음파에서 좌심방이에 혈전이 발견되면 심장을동전환을 시행해서는 안 된다. 이 경우 NOAC과 와파린 중 어떤 것이 좌심방이 혈전을 치료하기 위한 최선의 선택인지는 적절한 전향적 연구가 없어 확실치 않다. 와파린의 사용이 어렵거나 적절하게 INR의 조절이 힘든 환자에서는 NOAC을 선택할 수 있다. 만약 NOAC을 잘 복용했음에도 혈전이 남아있는 경우 다른 NOAC으로 변경 또는 와파린으로 변경 등 개별화된 치료 전략이 필요하다.

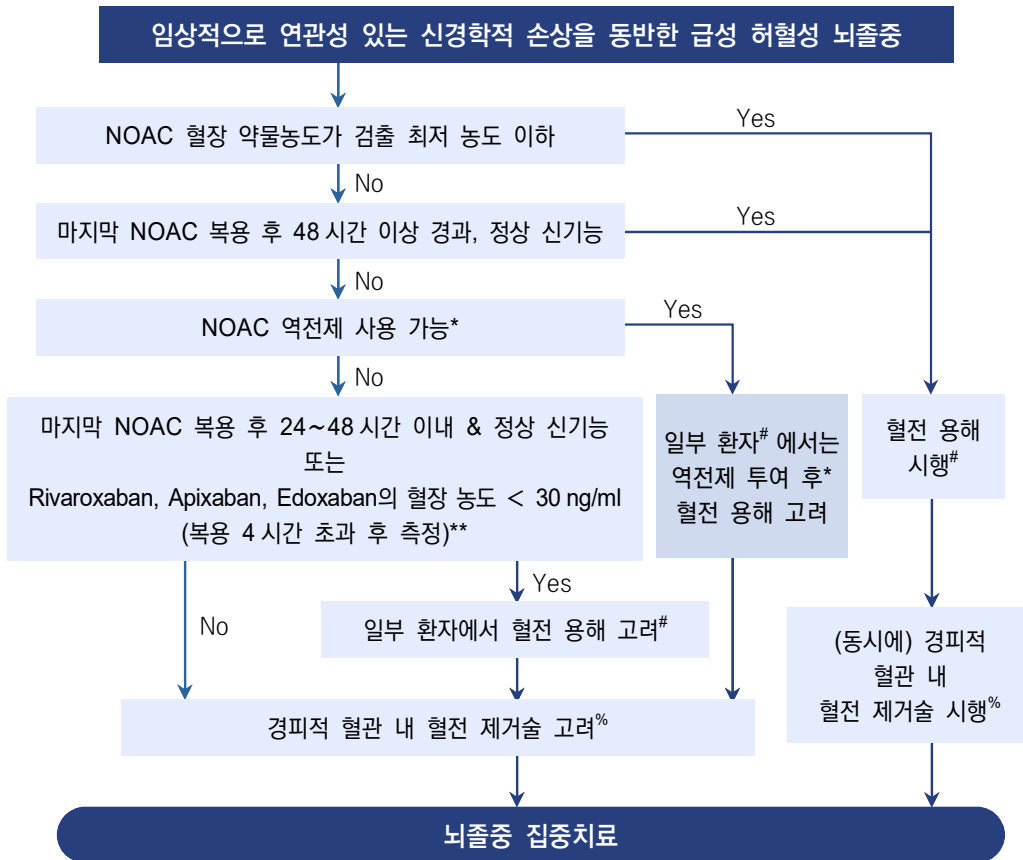
NOAC 복용 중 급성 뇌졸중이 발생한 심방세동 환자

NOAC을 복용하는 심방세동 환자에서 허혈성 뇌졸중의 유병율은 연간 약 1~2 %이다. 뇌졸중은 약물 순응도가 높음에도 불구하고 발생할 수 있는데, 허혈성 뇌졸중 발생 당시 적절한 NOAC 용량을 유지하던 환자에서는 항응고 치료를 하지 않았던 심방세동 환자와 비교하여 중증도가 낮았고 좋은 예후를 보였다.¹⁷³⁾¹⁷⁴⁾

출혈성 뇌졸중은 유럽과 미국에서 뇌졸중의 약 8~15 %를 차지하고 그중 15~25 %는 항응고 치료와 연관이 있다.¹⁷⁵⁾¹⁷⁶⁾ NOAC을 복용하는 심방세동 환자에서 뇌 내출혈의 발생률은 연간 0.13~0.37 %였고 두개내 출혈 (거미막밑, 경막외, 경막밑 출혈 포함)은 연간 0.23~0.55 %였다.³⁷⁾¹⁷⁷⁻¹⁸⁰⁾ 와파린보다 NOAC을 복용하는 환자에서 더 좋은 예후를 보였다.¹⁸¹⁾¹⁸²⁾ NOAC 치료를 받았던 뇌졸중 환자들은 최선의 치료방법을 결정하기 위해 신경과 전문의와의 협력이 필요하다.

11.1 NOAC을 복용 중인 심방세동 환자에서 뇌졸중 급성기 치료

NOAC을 복용 중인 심방세동 환자에서 허혈성 뇌졸중의 급성기 치료는 그림 7에 요약하였다. 현재 비판막성 심방세동에 의한 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 조기 NOAC 투여의 효과 및 안전성 평가를 위한 임상시험 연구가 진행 중이다.



*뇌졸중의 재발 위험이 큰 경우는 기간을 단축

#아직 입증된 근거는 없음

%혈관의 폐색이 발견되거나 적응증에 해당하고 시행이 용이할 때

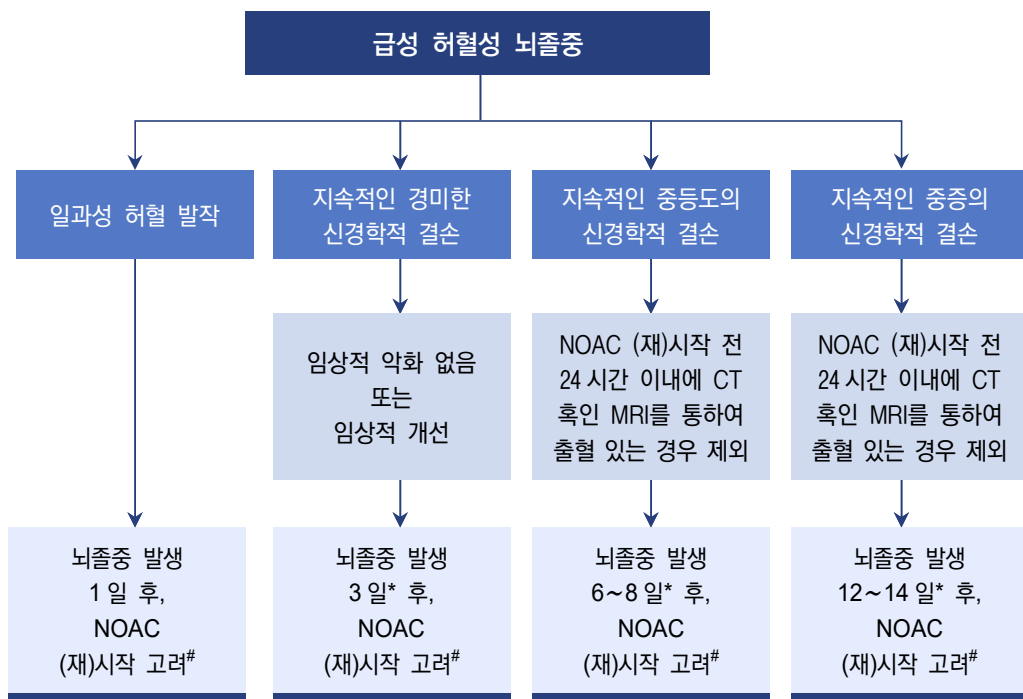
그림 7. NOAC을 복용중인 환자에서 급성 허혈성 뇌졸중이 발생한 경우 급성기 치료

11.2 심방세동 환자에서 뇌졸중 급성기 후 치료

모든 심방세동 환자에서 뇌졸중의 다른 원인에 대하여 평가해야 한다.¹⁷⁴⁾¹⁸³⁾ NOAC 복용 중 일과성 허혈 발작 또는 허혈성 뇌졸중이 발생하였을 때 어떤 NOAC이 가장 우수한지에 대한 무작위 임상 시험은 없다. 치료는 적정 용량 여부, 환자의 동반 질환, 동반 약제 등을 고려하여 개별화해야 한다. 입원 당시 NOAC의 혈중 농도 측정은 뇌졸중 당시 약물 순응도를 평가하는 데 도움이 될 수 있다. 뇌졸중과 연관된 혈액-뇌 장벽의 붕괴는 이차적인 뇌출혈의 위험을 증가시키기 때문에 항응고 치료를 다시 시작하는 시기는 허혈성 뇌졸중의 재발과 뇌출혈의 위험비를 고려하여 결정한다. 아직까지 이에 대한 대규모 무작

위 임상 연구는 없으며 NOAC의 3 상 연구에서도 뇌졸중 7~30 일 이후의 환자와 심한 뇌졸중의 3~6 개월 이내인 환자는 제외되었다.¹⁷⁵⁾

현재 급성 허혈성 뇌졸중 이후 NOAC의 재시작 시점에 초점을 맞춘 무작위 연구 (ELAN (NCT03148457), OPTIMAS (NCT03759938), TIMING (NCT02961348), START (NCT03021928), AREST (NCT 02283294))들이 진행 중이다.¹⁸⁴⁾ 2015년 유럽 부정맥학회 NOAC지침에 따르면 일과성 허혈 발작 환자에서는 영상 검사를 통해 뇌출혈/출혈성 변화를 배제한 후 급성 허혈성 뇌병변의 크기를 고려하여 NOAC 사용을 지속하거나 또는 다음날 시작되어야 한다고 추천한다.¹⁸⁵⁾¹⁸⁶⁾ 만약에 경증의 뇌졸중에서 허혈성 병변의 크기가 출혈성 변화의 위험을 더 증가시키지 않는다면 항응고 치료는 급성 허혈성 뇌졸중 후 3 일이 지난 시점에 시작되어야 한다. 중등도 뇌졸중 환자에서는 항응고 치료는 6~8 일이 지난 시점에, 중증 뇌졸중 환자에서는 12~14 일이 지난 시점에 반복적인 뇌 영상 검사(컴퓨터 단층 촬영 또는 자기공명영상)로 출혈성 변화를 배제한 후 시작하도록 권유되고 있다. (그림 8)



*뇌졸중의 재발 위험이 큰 경우는 기간을 단축

#아직 입증된 근거는 없음

그림 8. 일과성 허혈성 발작 또는 뇌졸중 이후의 NOAC의 재 투여 시기

그러나 현재까지의 제언들은 관찰 연구 및 전문가 의견에 따른 것이다. 복잡한 상황에 서는 다학제 팀 접근이 필수적이다. 예를 들어, 좌심방이 혈전이 있거나, 대뇌 아밀로이드 혈관병증이 있다면 항응고 약제를 재시작시 주의가 필요하다. 대뇌 극소 출혈의 존재만으 로는 항응고 치료를 중단해서는 안 된다.

NOAC은 작용 시간이 빠르며 출혈의 위험이 있기 때문에 헤파린 가교 요법은 권고되 지 않는다. 만약 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 항응고 치료가 지연된다면 항응고 치료 시 작 전 아스피린 투약을 고려할 수 있다. 뇌졸중 발생 후 급성기에 항응고제를 복용하는 경우 아스피린 병용은 NOAC의 반감기, 신기능, 혈액 응고 검사 등을 참고하여 결정해야 한다. 심방세동 환자에서 급성 허혈성 뇌졸중 이후에 이차적 뇌졸중 예방을 위한 항혈소 판 치료를 반드시 사용해야 하는 이유가 없다면 NOAC을 다시 복용하는 시점에 항 혈소 판제는 중단하는 것이 좋다. NOAC의 적정 용량과 환자의 순응도가 이차적 뇌졸중 예방 을 위해 필수적이다.¹⁷³⁾¹⁸⁷⁾¹⁸⁸⁾

11.3 허혈성 뇌졸중과 죽상 경화증이 동반된 심방세동 환자

만약 뇌졸중의 원인이 대혈관 질환이거나 또는 최근에 스텐트 시술을 받았으면서 출혈 위험이 낮은 경우에는 NOAC과 항혈소판제 병용 요법을 고려해 볼 수 있다. 그러나 병용 에 대한 임상적 근거는 부족하며 보다 많은 연구가 필요하다. 증상이 있는 심한 경동맥 협착으로 인한 급성 허혈성 뇌졸중이 발생한 심방세동 환자에서는 가급적이면 경동맥 내 막절제술이 선호된다. 이는 스텐트를 삽입할 경우 NOAC에 이중 항혈소판제를 추가해야 하여 출혈위험이 높아지기 때문이다. 경동맥 내막절제술을 시행하는 심방세동 환자는 수 술 전후 아스피린이 권고되며, NOAC을 다시 시작하면 보통 중단하게 된다. 증상이 없는 죽상경화증 또는 내경동맥/두개내 동맥 협착이 있는 심방세동 환자는 안정형 관상 동맥질환과 항혈소판제 병용 없이 스타틴과 항응고 치료를 한다.

11.4 뇌내 출혈 (intracranial hemorrhage) 이후 심방세동 환자

심방세동이 있는 경우에 뇌내 출혈은 그 자체가 문제일 뿐만 아니라 이로 인해 항응고 치료가 중단되면서 허혈성 뇌졸중 및 사망률을 증가시키게 된다. 자발적인 뇌내 출혈의 과거력이 있는 경우 출혈의 가역적인 원인 (조절되지 않는 고혈압, 동맥류 또는 동정맥류 기형 또는 삼제요법 등)이 해결되지 않는다면 항응고 치료의 금기증으로 여겨진다. 뇌내

출혈 과거력이 있는 심방세동 환자를 포함하는 관찰 연구에서 NOAC 또는 와파린 등 항응고 치료를 재개할 경우 뇌내 출혈 재발 또는 허혈성 뇌졸중의 위험은 비슷하거나 감소하였다.¹⁸⁹⁾¹⁹⁰⁾ 항응고치료 약제 관련 뇌내 출혈을 경험한 환자에서는 어떤 종류의 항응고 약제를 재 시작할 것인지에 대해서는 각 환자에 따른 개별화가 필요하다. (그림 9) 적절한 혈압 조절은 뇌내 출혈 재발을 예방하는데 매우 중요하다. 대뇌 아밀로이드 혈관병증이 있는 환자는 뇌내 출혈의 재발 위험이 아주 높기 때문에 항응고 치료를 권고하지 않는다.¹⁹¹⁾ 와파린과 연관된 뇌출혈의 처치와 유사하게, 심장-색전 뇌졸중의 위험이 높고, 뇌내 출혈의 재발 위험이 낮은 경우 NOAC은 뇌내 출혈 4~8 주 이후 재시작 할 수 있다.¹⁷⁶⁾¹⁹²⁾¹⁹³⁾

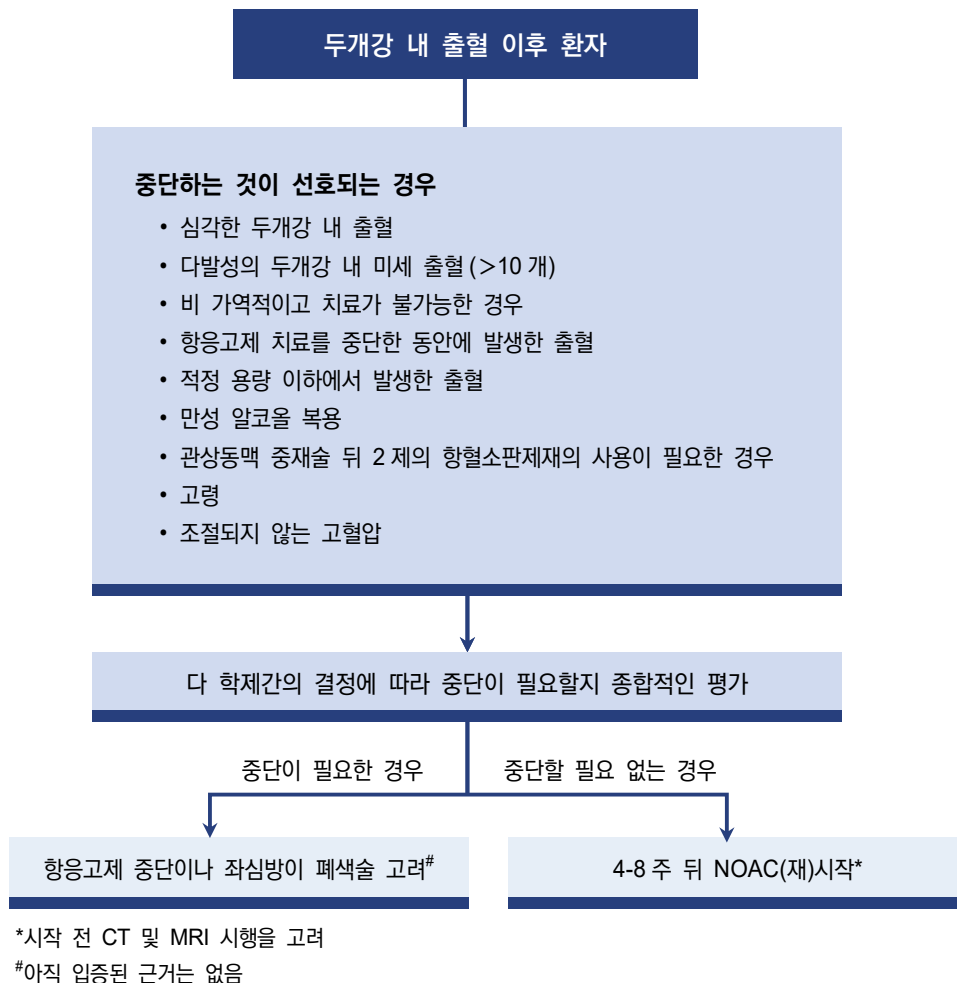


그림 9. 두개강 내 출혈 이후 NOAC의 재시작

좌심방이 폐색술은 뇌내 출혈 이후 심방세동 환자들에서 장기 항응고 치료의 대안이 될 수 있다.¹⁾¹⁷⁵⁾¹⁹⁴⁾ 그러나 좌심방이 폐색술 이후에도 일정 기간 항혈소판제 또는 항응고제 유지가 필요하다. 항혈소판 약제 치료를 아주 짧게 유지하는 것에 대한 안정성 및 효과는 알려져 있지 않다. 항응고 치료와 연관된 뇌내 출혈 이후 좌심방이 폐색술에 대한 치료 근거는 아직 부족하며¹⁹⁵⁾ CLOSURE-AF (NCT03463317), STROKECLOSE (NCT02830152), 또는 CLEARANCE (NCT04298723)와 같은 무작위 임상 시험들이 진행되고 있다.

11.5 거미막밑 출혈 (subarachnoid hemorrhage) 이후 심방세동 환자

무작위 임상시험에서 NOAC 치료를 받은 심방세동 환자에서 거미막밑 출혈의 발생률은 연간 0.1 % 미만이었다.¹⁷⁷⁾¹⁷⁹⁾¹⁸⁰⁾ 심방세동 환자에서 거미막밑 출혈 이후 항응고 치료를 재시작에 대한 연구 결과는 거의 없다.¹⁹⁶⁾ 거미막밑 출혈 이후 항응고 치료를 다시 시작하기 전에 철저한 혈관 평가, 기저의 동맥류 또는 동정맥류 기형의 치료와 향후 재 출혈 위험에 대한 다학제팀 (신경과/신경외과/신경 영상의학과)의 평가가 필요하다. 거미막밑 출혈이 치료 가능한 원인이 없는 상태에서 발생하는 경우 항응고 치료 재시작은 매우 신중해야 하며, 좌심방이 폐색술이 대안으로 고려될 수 있다.

11.6 경막외 혈종 또는 경막밑 혈종 이후 심방세동 환자

무작위 임상시험에서 NOAC 치료를 받은 심방세동 환자에서 경막외 혈종과 경막밑 혈종 출혈의 발생률은 각각 연간 0.2 %, 0.1 % 미만이었다.¹⁷⁷⁾¹⁷⁹⁾¹⁸⁰⁾ 강력한 근거는 없으나, 약물/알코올 남용이나 추락의 위험이 없는 경우, 외상성 경막외 (수술적 제거 후) 또는 경막밑 혈종 4 주 이후 항응고 치료를 재시작 할 수 있다.¹⁹⁶⁾ 임상 증상과 혈종 범위에 따라 항응고 치료를 재시작하기 전에 컴퓨터 단층 촬영 또는 자기공명영상 등의 뇌 영상 촬영 등이 권장된다.

특정상황에서의 NOAC

12.1 만성 신질환

만성 신질환은 심방세동과 자주 병발하며,¹⁹⁷⁻²⁰⁰⁾ 혈전색전증과 심각한 출혈이 발생할 가능성이 높기 때문에 항응고제 사용에 어려움이 있다.²⁰¹⁾²⁰²⁾ NOAC의 신장제거율은 다비가트란 80 %, 에독사반 50 %, 리바룩사반 35 %, 아픽사반 27 %로 알려져 있다. 신장에서 배설되는 비율이 가장 적은 아픽사반은 신질환 환자에서 감량 기준에 해당될 경우 용량을 50 % 줄이며 와파린보다 출혈 위험도가 낮았다.²⁰³⁾ 신기능에 따라 용량을 감량할 경우 에독사반은 50 %, 리바룩사반은 25 % 줄이며, 와파린 대비 출혈 위험도는 줄어드는 것으로 보고되었다.

12.1.1 중증 신질환 (CrCl 15-29 mL/min)

중증 신질환이 있는 심방세동 환자에서는 와파린에 대한 근거도 부족한 상태이며, NOAC 관련 대규모 임상시험들은 모두 중증 신질환 (CrCl < 30 mL/min) 환자들을 제외하였다.²⁰⁴⁾ 중증 신질환 환자에게 미국 지침은 다비가트란 75 mg 1 일 2 회 요법, 유럽 지침은 저용량 리바룩사반, 아픽사반, 에독사반 사용을 승인하고 있다. (그림 10) 2023 대한부정맥학회 심방세동 진료지침에서는 중증 신질환 환자에게 응고인자 Xa 억제제를 조심스럽게 사용할 수 있다고 권고하고 있다.

12.1.2 말기 신질환 (CrCl < 15 mL/min 또는 투석치료)

말기 신질환이 있는 심방세동 환자에서는 와파린과 NOAC 모두 항응고 치료가 임상적 있다는 근거가 부족하다.²⁰⁵⁻²⁰⁸⁾ 오히려 혈전 예방의 이득 없이 출혈 위험성을 증가시킨다는 연구 결과도 있다.²⁰⁹⁾²¹⁰⁾²¹¹⁾

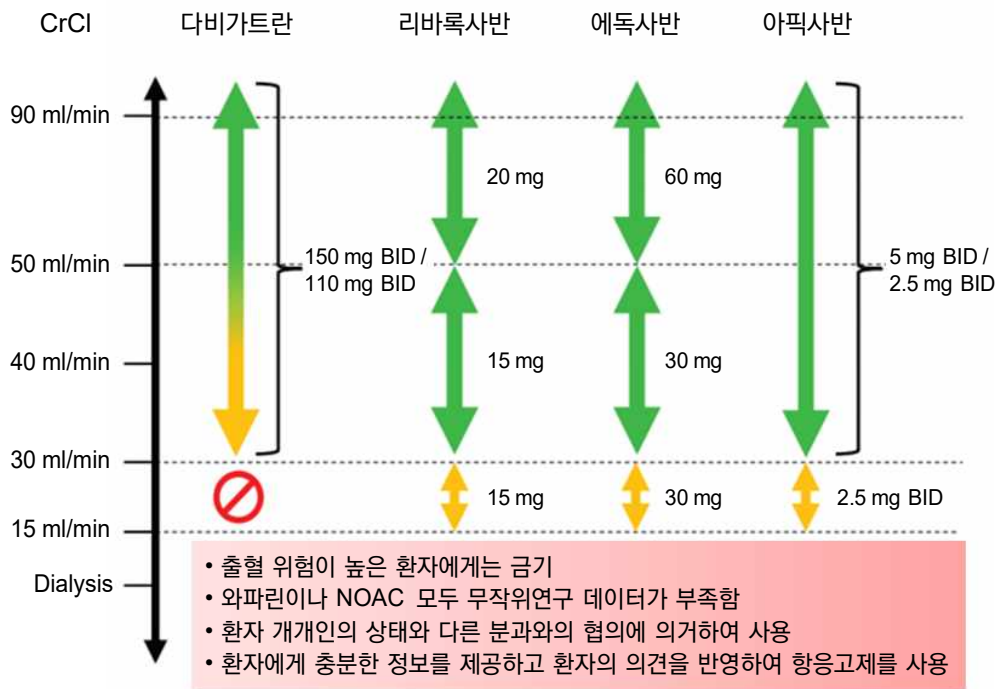


그림 10. 신기능에 따른 NOAC의 사용

약동학 연구에서 말기 신질환 환자에게 저용량 리바룩사반 (15 mg 또는 10 mg 1 일 1 회), 아픽사반 (5 mg 또는 2.5 mg 1 일 2 회), 에독사반 (15 mg 1 일 1 회) 사용시 정상 신기능 환자에게 표준 용량을 사용 했을 때와 비슷한 혈중 농도를 보였다.²¹¹⁻²¹³⁾ 최근의 관찰 연구에서 아픽사반 또는 리바룩사반이 와파린과 비교했을 때 비슷한 수준의 혈전 및 출혈 위험도를 보이는 것으로 나타났지만 해석에는 주의가 필요하다.²¹⁴⁻²¹⁷⁾ 결론적으로 현재 말기 신질환 또는 투석을 하는 환자에게 경구용 항응고제를 권고할 근거는 없으며, 환자 개개인의 상황에 맞추어 충분한 상의 후 약제 사용을 결정해야 한다. 신장이식을 받은 심방세동 환자에서도 NOAC 사용의 데이터가 부족하기 때문에 환자 개인의 특성에 따른 치료가 필요하다.

12.2 간질환

Child-Pugh 분류 C점 이상인 환자에서 항응고 요법은 위험이 이득에 비해 높아 금기시 되고 있다. (표 16)²¹⁸⁾ 국내 건강 보험 자료를 사용한 연구에서는 간질환이 있는 환자에서 NOAC은 와파린에 비해 우월한 효과 및 안전성을 보였다.²¹⁹⁾

표 16. Child-Turcotte-Pugh score 계산 및 간질환에서의 NOAC 사용

측정 항목	1 점	2 점	3 점	
혼수	No	Grade 1-2 (약물로 조절됨)	Grade 3-4 (약물로 조절되지 않거나 만성)	
복수	No	경도 (이뇨제에 반응 있음)	중증도-중증 (이뇨제 반응 없음)	
빌리루빈	<2 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL	
알부민	>3.5 g/dL	2.8-3.5 g/dL	<2.8 mg/dL	
INR	<1.7	1.71-2.30	>2.30	
Child-Pugh category	다비가트란	아픽사반	에독사반	리바록사반
A (5-6점)	감량 없음	감량 없음	감량 없음	감량 없음
B (7-9점)	감량 및 주의 사용	감량 및 주의 사용	감량 및 주의 사용	금기
C (10-15점)	금기	금기	금기	금기

12.3 고령환자

노화에 따라 심방세동의 발생은 지속적으로 증가한다. 2050년에는 80 세 이상의 노인이 전세계 인구의 4.4 %에 이를 것으로 예상된다.²²⁰⁾ 고령의 심방세동 환자에서 뇌졸중의 예방은 매우 중요한 문제이지만 국내 항응고치료의 처방율은 여전히 낮은 상태이다.²²¹⁻²²³⁾

NOAC의 무작위 대조군 비교연구에 75 세 이상의 고령 환자들이 31~43 % 포함되어 있다. 나이가 많을수록 임상적 사건의 절대 위험도가 높으며, NOAC을 사용하여 와파린 대비 더욱 큰 절대위험도 감소를 얻을 수 있다.²²⁴⁻²²⁷⁾ 모든 무작위 배정 연구에서 NOAC 군은 와파린에 비해 두개강내출혈이 적게 발생하였으나, 다비가트란은 고용량에서 고령 환자에서 두개외출혈이 증가하는 유의한 상호작용이 있는 것으로 나타났다.¹⁷⁷⁾²²⁸⁾ 반면 아픽사반, 에독사반, 리바록사반은 나이와 두개외출혈 발생을 사이의 상호작용은 없는 것으로 나타났다. 고령 환자에서 아픽사반과 에독사반 사용 시 와파린에 비해 주요 출혈이 적은 것으로 나타났다.³⁷⁾²²⁴⁾²²⁶⁾

미국의 ARISTOPHANES 연구에서 80 세 이상 환자의 하위분석결과 아픽사반은 와파린 대비 뇌졸중, 전신 색전증, 주요 출혈 위험을 유의하게 감소시키는 것으로 나타났으며,²²⁹⁾ 연령에 따른 분석 결과도 일관된 양상이었다.²³⁰⁾ 80 세 이상의 국내 후향적 연구에서도 NOAC이 와파린에 비해 임상적 이득이 있음을 확인하였다.²³¹⁾ 80 세 이상의 취약한 환자들을 대상으로 한 SAFIR-AC 연구에서 리바록사반은 와파린보다 주요 출혈 및 두개강내출혈을 유의하게 감소시켰다.²³²⁾²³³⁾

표준 항응고치료에 적합하지 않다고 여겨졌던 초고령의 심방세동 환자들을 대상으로 한 ELDERCARE-AF 연구에서 에독사반 15 mg을 사용했을 때 위약 대비 뇌졸중 절대위험도의 유의한 감소 및 통계적으로 유의하지 않은 수준의 출혈 위험 증가를 확인하였다.²³⁴⁾²³⁵⁾ 에독사반 15 mg은 출혈 위험성이 높아 허가된 NOAC 용량에 적합하지 않거나 매우 취약한 초 고령 환자에서 대안이 될 수 있다.

12.4 노쇠(frailty)와 낙상(falls)

12.4.1 노쇠함

고령 환자는 노쇠한 경우가 많아 항응고치료의 위험 대비 이득에 대한 신중한 판단이 필요하다. 체중 감소를 동반한 노쇠함은 경과 중 신기능이 악화될 위험이 높다. 따라서, 안전한 NOAC 용량을 유지하기 위해서 환자들의 체중을 정기적으로 측정하고 신기능을 정기적으로 모니터링 해야 한다. 심각하게 노쇠한 상태이거나 기대 수명이 짧은 상황에서는 항응고치료를 통한 이득을 기대할 수 없다. 관찰 연구들에서는 노쇠한 환자군이더라도 NOAC은 와파린과 비슷한 효과를 입증하였고 심각하게 취약한 환자를 제외하면 출혈 위험은 낮았다.²³⁶⁾²³⁷⁾²³⁸⁾ 국내 환자를 대상으로 한 연구에서도 노쇠한 환자에서 항응고요법은 긍정적인 결과를 보였고 특히 NOAC 군의 경과가 와파린 군에 비해 더 좋았다.²³⁹⁾

12.4.2 낙상 위험

고령 환자일수록 낙상 위험이 증가한다. 복용하는 약제가 많을수록, 요양 기관에서 치료받고 있을수록 낙상의 위험은 증가한다.²⁴⁰⁾ 낙상 위험이 높은 환자는 뇌출혈의 위험 때문에 항응고치료 시 고위험 군으로 분류되기도 한다.²⁴¹⁾²⁴²⁾ NOAC은 와파린보다 뇌출혈 위험이 낮으며, 후향적 연구에서는 낙상 위험이 높은 환자에서 에독사반 및 아픽사반은 임상적 이득이 있었다.²⁴³⁾²⁴⁴⁾ 낙상 자체는 NOAC 치료의 금기에 해당하지 않으나 고위험 환자군으로 주의가 필요하고 낙상 이외의 가역적인 출혈 위험인자들에 대한 평가와 교정이 필요하다.

12.5 인지기능 저하와 치매

인지 장애와 치매는 고령에서 매우 흔한 문제이다.²⁴⁵⁾²⁴⁶⁾ 심방세동은 그 자체로 치매의 위험 인자이며, 항응고치료가 치매 위험을 낮출 것이라는 근거들이 있다.²⁴⁷⁻²⁵⁰⁾ 이와 같은 위험 감소 효과는 와파린과 NOAC이 비슷할 것으로 보이며, 한국인 심방세동 환자에서는 NOAC을 사용 하는 것이 와파린보다 치매 위험도를 낮추는 것으로 나타났다.²⁵¹⁾²⁵²⁾ 특히 65~74 세 이상 또는 뇌졸중 병력이 있는 환자에서 NOAC은 와파린보다 더 유익한 것으로 알려져 있다. 약제 별 비교에서 와파린보다 에독사반이 치매 발생 위험이 낮았으며,²⁵¹⁾ 리바룩사반은 다비가트란보다 치매 위험을 낮았다는 보고가 있으나 관찰 연구로서 뚜렷한 결론을 도출 하기는 어렵다.²⁵²⁾ 치매 환자에서 경구용 항응고제 복용 순응도는 중요하다. 하루 1 회 복용 약물 사용, 주간 약제 상자, 알림, 또는 투명한 포장 등이 치매 환자에게 도움이 될 수 있다.

12.6 저체중과 비만

저체중 환자의 경우 일반적으로 출혈 위험도가 높기 때문에 NOAC 사용에 주의를 요한다.²⁵³⁾²⁵⁴⁾ 60 kg 이하의 체중은 에독사반과 아픽사반의 용량 감량 기준이다. (그림 11) 반면에 리바룩사반과 다비가트란은 체중과 큰 관련성이 없다. 아픽사반과 에독사반은 저체중 환자에서 와파린 대비 일관된 효능과 안전성을 보여, 저체중 환자에서 선호될 수 있다.⁵⁵⁾²⁵⁵⁾²⁵⁴⁾²⁵⁶⁾²⁵³⁾ 후속 메타분석 및 관찰 연구에서 저체중 환자 (50 kg 미만)에 대한 리바룩사반의 안전성은 확인되었으나 추가적인 연구가 필요하다.²⁵⁷⁾ 대규모 임상 연구에서는 아시아인이 상대적으로 적게 포함되어 저체중 환자에서 NOAC 사용에 대한 데이터는 아직 부족하다. 국내 관찰 연구에서도 저체중 환자에서 와파린 대비 NOAC의 효능과 안전성이 보고된 바 있다.²⁵³⁾

리바룩사반과 아픽사반의 약동학 연구에서는 체중 분포와 체중 범위의 반감기에 따른 약물 농도의 변화를 보고하였으나 임상적으로 의미가 없었다. ENGAGE-TIMI 48 연구에서 비만 환자와 정상 체중 환자 사이에서 에독사반의 혈장 농도 변화나 FXa에 대한 약역학적 차이는 관찰되지 않았다.²⁵⁴⁾²⁵⁵⁾ ROCKET-AF, ARISTOTLE와 ENGAGE AF-TIMI 48 연구에서 비만 여부에 관계없이 NOAC은 와파린 대비 일관된 효능과 안전성을 보였다.²⁵⁷⁾²⁵⁵⁾²⁵⁶⁾ 관찰연구에서도 유사한 결과를 보였다.²⁵⁸⁾²⁵⁹⁾

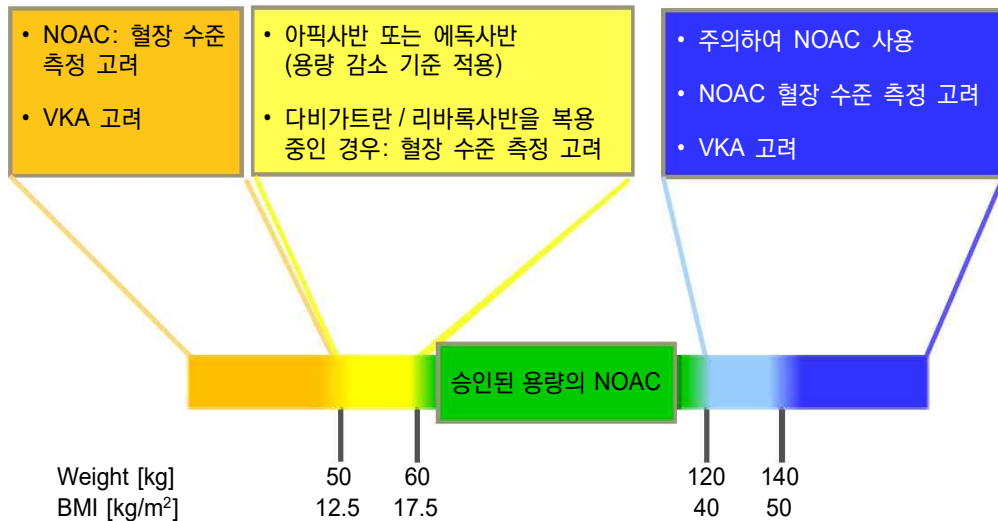


그림 11. 저체중 및 과체중 환자의 NOAC

12.7 악성 종양

악성종양은 심방세동과 마찬가지로 고령의 환자에서 흔하게 발생할 수 있다.²⁶⁰⁾ 기존 대부분의 NOAC 3 상 연구들에서 암성질환은 등록 대상에서 제외 기준이었기에 암성질환을 동반한 심방세동 환자에 대한 충분한 근거는 부족하다. 최근 NOAC 연구들의 메타분석에서 악성 종양 환자에서도 NOAC은 와파린에 비해 통계적으로 의미 있게 뇌졸중, 전신 색전증, 그리고 정맥혈전의 발생률을 낮추었다. 그 밖에 허혈성 뇌졸중, 모든 원인에 의한 사망률, 그리고 심혈관질환에 의한 사망률 줄이는 경향을 보였다.²⁶¹⁾ NOAC 사용시 특히 장내 혹은 두개내 출혈의 빈도가 낮았고, 주요 혹은 경미한 출혈의 빈도는 비슷했다. 3 개의 3 상 연구를 통합한 사후 분석에서는 악성종양 유무에 상관없이 NOAC과 와파린 사용은 비슷한 정도의 효율성과 안전성을 보여주었다. 국내외 후향적 관찰연구에서는 악성 종양을 진단받은 심방세동 환자에서 NOAC이 와파린보다 뇌졸중 및 전신 색전증, 주요출혈, 사망을 줄였다고 보고하였다.²⁶²⁾²⁶³⁾ 아직까지 NOAC과 항암제 간의 약물 상호작용은 아직 잘 알려져 있지 않다(표 8).²⁶⁴⁾

암성 질환이 있는 심방세동 환자에서 항응고 치료를 위해서는 세심한 다학제 팀 접근이 필요하다.²⁶⁵⁾ 특히 골수 억제 효과가 있는 항암 약물치료 혹은 방사선 치료가 계획이 되면 혈소판을 포함한 전혈검사, 콩팥/간 기능검사 및 출혈 경향성을 확인하고 NOAC 의 일시적 감량 혹은 중단에 대해 판단해야 한다. 또한 PPI나 H2 수용체 차단제를 이용한 위 점막 보호 치료도 고려할 수 있다.

12.8 아시아 인에서의 NOAC

과거 와파린 사용시기에 아시아인은 백인에 비하여 와파린의 낮은 사용률 및 부적절한 INR 조절률을 보였으며 이로 인한 높은 뇌경색 발생률 및 사망률을 보였다.²⁶⁶⁾²⁶⁷⁾ 기전으로 체질량의 차이, cytochrome P450의 유전적 차이에 의한 약물 대사 변화, 식생활, 사회경제적 상황, 등이 제시되었다.²⁶⁸⁾ 따라서 NOAC의 효과가 인종에 따라 다를 수 있다는 우려가 제기되었다.

NOAC 무작위 임상에서 백인은 각각 70~82.9 % 포함되었고, 아시아인은 13.6~16 %로 적게 포함되었다.³⁷⁾²⁶⁹⁻²⁷¹⁾ 일반적으로 아시아인은 뇌경색과 출혈 위험이 둘 다 높다. 최근의 연구 결과에 따르면, 아시아인은 연령이 50~55 세를 넘을 때부터 뇌경색 발생률이 증가하였고, 따라서 CHA₂DS₂-VASc 점수를 아시아인에 맞게 수정해야 할 필요성이 제기되었다.²⁷²⁾²⁷³⁾ 아시아 인에서는 비 아시아인에 비해 와파린의 뇌경색 예방 효과가 낮았고, 뇌출혈 위험도가 높았다.²⁶⁸⁾²⁷⁴⁾ 이러한 현상의 원인으로는 아시아인에서 낮은 TTR 및 심장 외의 원인으로 발생한 색전성 뇌경색이 더 많았던 것 등이 제시된다. 아시아인은 저체중 및 낮은 크레아티닌 청소율 등으로 인해 NOAC의 대사, 청소율, 혈중농도, Factor Xa 억제 활동에 영향을 차이가 있다.²⁷⁵⁾²⁷⁶⁾

4 개의 3 상 NOAC 임상실험에서 총 8,600 명 이상의 아시아인이 포함되었다. 이를 분석해보면, 이전 연구들과 같이 아시아인에서 비 아시아인에 비해 뇌출혈 및 뇌경색 발생률이 높았다. 그러나 와파린 대비 NOAC의 출혈의 감소 효과 아시아인에서 더 두드러지게 나타났다.²⁷⁵⁾²⁷⁷⁻²⁷⁹⁾ 관찰연구 결과에서는 아시아인에서 NOAC을 복용하는 군은 와파린 군에 비해 허혈성 뇌졸중, 두개내 출혈, 위장관 출혈, 주요 출혈이 비슷하거나 낮았다.²⁸⁰⁾²⁸¹⁾

12.9 혈소판감소증

관찰연구의 결과에 따르면, 혈소판 감소증이 있는 심방세동 환자에서 NOAC 사용 군은 와파린사용 군과 비교하여 뇌경색과 전신 색전증의 발생률은 유사하고 출혈 발생률은 낮았다.²⁸²⁾ 소규모 전향적 연구에서 심방세동과 정도의 혈소판 감소증 ($50 \sim 100 \times 10^3/\mu\text{L}$)이 있는 환자에서 NOAC을 감량하여 사용한 경우 정상 혈소판수인 심방세동 환자에서 권장되는 NOAC용량을 사용한 경우와 비교하여 출혈과 뇌경색 발생률에 차이가 없었다.²⁸³⁾

혈소판 감소증 환자에서, 혈소판수의 안전한 기준은 없다. 혈소판 숫자 외에 혈소판감소증의 원인과 추가적인 위험인자 (혈소판 기능저하, 혈액응고장애)를 고려해야 한다. 일반적으로 권장되는 접근방식은 그림 12에 요약하였다. 대규모 연구에 의한 근거가 부족한 실정이기 때문에 NOAC치료는 환자 개개인에 맞춤형과 다학제적 접근법으로 함께 결정하는 것이 권장된다.

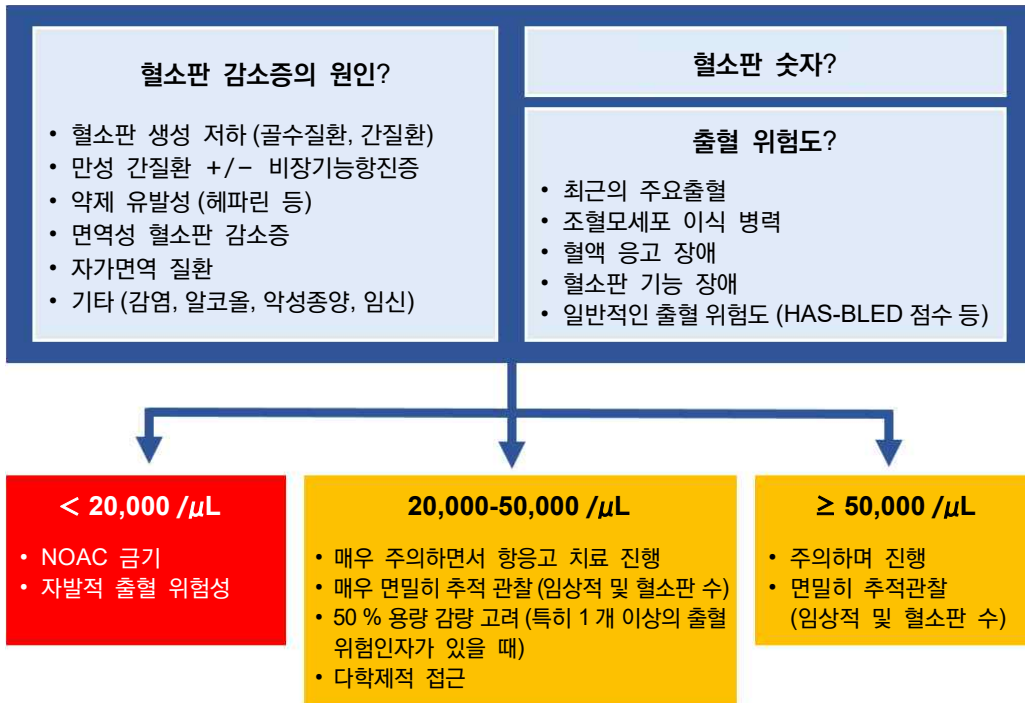


그림 12. 혈소판 감소증에 따른 혈소판 수치

12.10 위절제술 위우회술 이후의 NOAC

에독사반은 산성 및 중성에서 각각 고농도 및 경미하게 용해되며 주로 근위장에 흡수된다. 아픽사반은 산도와 무관하게 흡수되며, 절반 이상이 말단 소장과 상행 결장에서 흡수되고, 그 이후 점차 감소하기 때문에 위절제술이나 위 우회술을 받은 환자에서 좋은 대안일 수 있다.²⁸⁴⁻²⁸⁶⁾ 위절제술이나 위 우회술을 시행한 후 장기간 항응고제를 복용한 환자를 대상으로 한 이스라엘의 소규모 연구에서 아픽사반의 혈중 농도를 측정한 결과 일반적인 치료 범위 안에 있었다.²⁸⁷⁾

12.11 뇌전증

심방세동과 관련된 뇌경색의 경우 피질 침범이 많고 다발성 경색이 많으며 심한 신경학적 결손과 출혈성 변화의 발생 가능성이 높는데, 이는 뇌전증 발생의 예측 인자이기도 하다.²⁸⁸⁾ 경구 항응고제를 복용 중인 환자에서 경련이 발생하는 경우, 두부 외상이나 혀 깨물기 등으로 인해 출혈 위험이 증가할 수 있다.

NOAC과 항전간제와의 약물 상호 작용에 대한 근거는 부족하다.²⁸⁹⁾ NOAC으로 치료 중인 환자에서 항 전간제가 필요한 경우 잠재적인 약물 상호 작용에 대한 주의가 필요하며, 심장 전문의, 신경과 전문의, 1차 진료 의사, 임상 약사의 다학제적 접근이 중요하다. 특히 항전간제를 병용 투여하는 경우 항 전간제의 혈장 농도 유도 투여와 유사하게 NOAC 혈장 농도 측정이 제안된다.²⁹⁰⁻²⁹³⁾ 그러나 NOAC의 혈중 농도 측정에 따른 접근 방식은 임상 시험을 통해 증명된 바가 없다.²⁹⁰⁾²⁹¹⁾ 따라서 NOAC 약물 농도 측정에 따른 치료는 농도 측정 및 해석에 대한 많은 경험을 가진 센터에서 시행하는 것이 권장된다.

12.12 당뇨병

당뇨는 특히 젊은 사람에서 심방세동의 독립적인 위험 인자로 알려져 있다. 심방세동의 유병율은 비 당뇨 환자에 비해 당뇨를 동반한 환자에서 최소 두 배 이상 높고, 심방세동 발생률은 당뇨로 인한 미세혈관 합병증의 중증도가 증가할수록 증가하는 양상을 보이며, 제1형, 제2형 당뇨병 모두 뇌졸중의 위험인자로 알려져 있다.

혈당 조절이 심방세동의 신규 발병률에 영향을 미치는 것은 아니나, 메트포민이나 피오글리타존과 같은 약제는 심방세동의 위험 감소와 연관이 있다. 최근 메타 분석에서는 심방세동 환자에서 제2형 당뇨병과 NOAC의 효과에 대한 유의한 상관 관계가 나타나진 않았으나, NOAC으로 치료한 환자군이 와파린을 투여한 환자군보다 혈관 사망률이 낮았다. NOAC 3 상 연구의 메타 분석에 따르면, 당뇨를 동반한 심방세동 환자는 상대적으로 높은 혈관 사망 위험을 보이는 것으로 확인되었고, NOAC 사용시 와파린 대비 17%의 혈관 사망 위험 감소 효과를 보였다. 리바룩사반은 당뇨가 동반된 환자군에서 와파린 대비 심혈관 사건으로 인한 사망을 유의하게 감소시킨 것으로 나타났다.²⁹⁴⁾ NOAC의 와파린 대비 출혈 위험 감소는 당뇨 및 비 당뇨 동반 환자 간에 유사하였다. 당뇨병성 망막병증을 동반한 환자에서의 출혈 위험 증가는 없었다.¹³³⁾

12.13 심부전

2020 년 국내 심방세동 환자 수는 24 만여 명이며, 이 중 심부전을 동반하고 있는 환자는 9 만여 명으로 고혈압 다음으로 많은 비중을 차지하고 있다. 심방세동과 심부전은 서로를 유발하거나 악화시킬 수 있다. 심부전 환자는 심방세동 발병 위험이 더 높으며 심방세동은 심부전에 의한 입원 및 사망률 증가와 관련이 있다.²⁹⁵⁻²⁹⁸⁾

심부전을 동반한 심방세동 환자에서 NOAC은 와파린과 효과는 비슷하지만 더 낮은 출혈 위험을 보인다.²⁹⁹⁾ 유럽심장학회 심부전 진단 치료 가이드라인에서는 승모판 협착증 또는 기계적 인공 심장 판막치환술을 시행 받은 환자를 제외한 심부전을 동반한 심방세동 환자에서 NOAC을 Class I으로 권고하고 있다.²⁹⁹⁾

비타민 K 길항제의 용량 조정 최적화

심방세동 환자에서 NOAC의 선호에도 불구하고, 기계 판막 환자와 류마티스성 승모판 협착증과 같은 특정 상황에서는 아직도 비타민 K 길항제(와파린)의 사용이 필요하다.¹⁾ 따라서 와파린 사용을 잘 숙지하고, 치료 범주인 INR 2.0-3.0을 유지해야 한다. 와파린 사용에 다양한 알고리즘이 있고,²⁶⁵⁾³⁰⁰⁾³⁰¹⁾ 지난 수십 년간의 경험으로 다른 임상적 방법이 만들어졌다 (예, 항응고 클리닉, point-of-care 장비를 이용한 자가 측정). 성공적인 와파린 치료는 적절한 TTR을 유지하여 허혈 및 출혈의 위험도를 낮추는 것이다. 반대로 낮은 TTR이 지속되면 치료 방법의 변경이 고려되어야 한다. 표 17은 RELY 연구의 와파린 군에서 파생된 알고리즘이다.³⁰⁰⁾

표 17. 치료 범위 밖의 INR의 경우 와파린의 유지 용량

INR	주당 용량 조절
≤ 1.5	15 % 증량/주
1.6-1.9	10 % 증량/주
2-2.9	유지
3-3.9	10 % 감량/주
4-4.9	1회 중단 후 10 % 감량/주 하여 재시작
≥ 5	INR이 2-3 까지 중단, 이후 15% 감량/주 하여 재시작

결론

NOAC은 심방세동 환자의 뇌졸중 예방 및 색전증 예방에 있어 표준치료로 자리잡았다. 하지만, 중요한 것은 NOAC 선택에 있어 적응증을 확인하고 적절한 종류와 용량을 결정해서 사용해야 한다는 점이다. NOAC은 많은 환자들에게 도움을 줄 수 있는 약제이지만, 무분별한 사용은 득보다 실이 많을 수 있어, 진료 지침에 따른 신중한 사용이 필요하다.

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. 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.
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
4. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2022;387:978-88.
5. 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.
6. Duraes AR, de Souza Lima Bitar Y, Schonhofen IS, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Mechanical Heart Valves: Open-Label, Proof-of-Concept trial-The RIWA study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;21:363-71.
7. Guimaraes HP, Lopes RD, de Barros ESPGM, et al. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med* 2020;383:2117-26.
8. Shim CY, Seo J, Kim YJ, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023;165:58-67 e4.
9. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015;132: 624-32.
10. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, et al. Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016;134:589-98.
11. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:3377-85.
12. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, et al. Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1372-82.
13. Pan KL, Singer DE, Ovbiagele B, Wu YL, Ahmed MA, Lee M. Effects of Non-Vitamin K Antagonist

Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6.

14. 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.
15. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *Int J Cardiol* 2016;209:181-3.
16. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, et al. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med* 2021;385:2150-60.
17. Montalescot G, Redheuil A, Vincent F, et al. Apixaban and Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The ATLANTIS-4D-CT Randomized Clinical Trial Substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:1794-804.
18. Nasser MF, Gandhi S, Siegel RJ, Rader F. Anticoagulation for stroke prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: A review. *Heart Rhythm* 2021;18:297-302.
19. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2017;136:2420-36.
20. Jung H, Sung JH, Yang PS, et al. Stroke Risk Stratification for Atrial Fibrillation Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2409-11.
21. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Stroke and Bleeding Risks in NOAC- and Warfarin-Treated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:3020-1.
22. Dominguez F, Climent V, Zorio E, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;248:232-8.
23. 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.
24. Lee HJ, Kim HK, Jung JH, et al. Novel Oral Anticoagulants for Primary Stroke Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2019;50:2582-6.
25. Van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013;6:740-7.
26. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:451-60.
27. Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1153-61.
28. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-71.
29. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke Risk Factors Beyond the CHA(2)DS(2)-VASc Score: Can We Improve Our Identification of "High Stroke Risk" Patients With Atrial Fibrillation? *Am J Cardiol* 2015;116:1781-8.
30. 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.
31. 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.
32. Lee JM JB, Cha M-J, et al. 2018 KHRS Guidelines for Stroke Prevention Therapy in Korean Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Korean J Med* 2018;93:87-109.
33. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, et al. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: Comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost* 2017;117:1848-58.
34. 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.

35. 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.
36. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
37. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
38. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
39. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Cheng WH, Chao TF, Lin YJ, et al. Low-Dose Rivaroxaban and Risks of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2019;50:2574-7.
44. Lee SR, Choi EK, Park SH, et al. Off-label underdosed apixaban use in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:415-23.
45. 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.
46. Cho MS, Yun JE, Park JJ, et al. Pattern and Impact of Off-label Underdosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation Who are Indicated for Standard Dosing. *Am J Cardiol* 2020;125:1332-8.
47. 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.
48. 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* 2019;50:110-8.
49. 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.
50. Kim SS, Lee KH, Yoon NS, Park HW, Cho JG. What is Standard Dose of Rivaroxaban in Elderly Asian Patients with Atrial Fibrillation: 20ms versus. 15mg? *Clin Appl Thromb Hemost* 2021;27:10760296211061148.
51. Jeong HK, Lee KH, Park HW, et al. Real World Comparison of Rivaroxaban and Warfarin in Korean Patients with Atrial Fibrillation: Propensity Matching Cohort Analysis. *Chonnam Med J* 2019;55:54-61.
52. Chan YH, Chao TF, Chen SW, et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and clinical outcomes in Asian patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2020;17:2102-10.
53. Kirchhof P, Haas S, Amarenco P, et al. Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Rivaroxaban. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e009530.
54. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH, m AFAITi. Regular Bleeding Risk Assessment Associated with Reduction in Bleeding Outcomes: The mAFA-II Randomized Trial. *Am J Med* 2020;133:1195-202 e2.
55. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288-95.
56. Lip GY, Clemens A, Noack H, Ferreira J, Connolly SJ, Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost* 2014;111:933-42.
57. Steffel J, Ruff CT, Yin O, et al. Randomized, Double-Blind Comparison of Half-Dose Versus Full-Dose Edoxaban in 14,014 Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1197-207.
58. Kim H, Lee YS, Kim TH, et al. A prospective survey of the persistence of warfarin or NOAC in nonvalvular atrial fibrillation: a COMparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation (CODE-AF). *Korean J Intern Med* 2020;35:99-108.

59. Kim D, Yang PS, Jang E, et al. The optimal drug adherence to maximize the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in real-world atrial fibrillation patients. *Europace* 2020;22:547-57.
60. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:691-705.
61. Mainbourg S, Cucherat M, Provencher S, et al. Twice- or Once-Daily Dosing of Direct Oral Anticoagulants, a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2021;197:24-32.
62. Koziel M, Mazurek M, Teutsch C, et al. Persistence with Anticoagulation for Atrial Fibrillation: Report from the GLORIA-AF Phase III 1-Year Follow-up. *J Clin Med* 2020;9.
63. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:372-80.
64. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455-66.
65. Wang L, Zhang D, Raghavan N, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos* 2010;38:448-58.
66. LaHaye SA, Gibbens SL, Ball DG, Day AG, Olesen JB, Skanes AC. A clinical decision aid for the selection of antithrombotic therapy for the prevention of stroke due to atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2163-71.
67. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
68. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study. *Circ J* 2012;76:2104-11.
69. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735-45.
70. Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:1-16.
71. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011;51:687-94.
72. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-99.
73. Kubitz D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46:549-58.
74. Upreti VV, Song Y, Wang J, et al. Effect of famotidine on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol* 2013;5:59-66.
75. Song Y, Chang M, Suzuki A, et al. Evaluation of Crushed Tablet for Oral Administration and the Effect of Food on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Adults. *Clin Ther* 2016;38:1674-85 e1.
76. Duchin K, Duggal A, Atiee GJ, et al. An Open-Label Crossover Study of the Pharmacokinetics of the 60-mg Edoxaban Tablet Crushed and Administered Either by a Nasogastric Tube or in Apple Puree in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:221-8.
77. Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S, Sarich TC, Damaraju CV, Fields LE. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014;3:321-7.
78. Odell K, Costello J. Safety of Apixaban Administered via Nasogastric Tube. *Cardiology* 2019;142:39.
79. Flaker G, Lopes RD, Hylek E, et al. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1541-50.
80. Douxflis J, Ageno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018;16:209-19.
81. Douxflis J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabiga-

- tran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107:985-97.
82. van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med* 2012;125:417-20.
 83. Harenberg J, Schreiner R, Hetjens S, Weiss C. Detecting Anti-IIa and Anti-Xa Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Agents in Urine using a DOAC Dipstick. *Semin Thromb Hemost* 2019;45:275-84.
 84. 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.
 85. Altman R, Gonzalez CD. Simple and rapid assay for effect of the new oral anticoagulant (NOAC) rivaroxaban: preliminary results support further tests with all NOACs. *Thromb J* 2014;12:7.
 86. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1128-39.
 87. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013. doi:10.1111/jth.12149.
 88. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost* 2018;118:437-50.
 89. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2013;110:283-94.
 90. 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.
 91. Piccini JP, Garg J, Patel MR, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:1873-80.
 92. Giugliano RP, Ruff CT, Wiviott SD, et al. Mortality in Patients with Atrial Fibrillation Randomized to Edoxaban or Warfarin: Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Am J Med* 2016;129:850-7 e2.
 93. Kawabori M, Niiya Y, Iwasaki M, et al. Characteristics of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Patient Receiving Direct Oral Anticoagulants: Comparison with Warfarin. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:1338-42.
 94. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial. *Ann Intern Med* 1991;115:256-65.
 95. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on T, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
 96. investigators G. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
 97. Lee SB, Manno EM, Layton KE, Wijdicks EF. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology* 2006;67:1272-4.
 98. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke* 2012;43:1812-7.
 99. Cuker A, Siegal D. Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:117-24.
 100. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:594-622.
 101. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-41.
 102. 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.

103. Fanikos J, Murwin D, Gruenenfelder F, et al. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost* 2020;120:27-35.
104. 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.
105. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955-62.
106. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8.
107. Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost* 2012;10:1841-8.
108. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012;116:94-102.
109. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011;42:3594-9.
110. 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.
111. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
112. Song Y, Wang Z, Perlstein I, et al. Reversal of apixaban anticoagulation by four-factor prothrombin complex concentrates in healthy subjects: a randomized three-period crossover study. *J Thromb Haemost* 2017;15:2125-37.
113. Majeed A, Agren A, Holmstrom M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017;130:1706-12.
114. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost* 2018;118:842-51.
115. Xu Y, Schulman S, Dowlatshahi D, et al. Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study. *Chest* 2017;152:81-91.
116. Frontera JA, Bhatt P, Lalchan R, et al. Cost comparison of andexanet versus prothrombin complex concentrates for direct factor Xa inhibitor reversal after hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 49:121-31.
117. Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, Lamy A, Ricci C, Eikelboom JW. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood* 2012;119:2172-4.
118. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3042-67.
119. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:623-7.
120. Eche IM, Elsamadisi P, Wex N, et al. Intraoperative Unfractionated Heparin Unresponsiveness during Endovascular Repair of a Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm following Administration of Andexanet Alfa for the Reversal of Rivaroxaban. *Pharmacotherapy* 2019;39:861-5.
121. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, et al. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017;36:73-6.
122. Tripodi A. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures: reply. *J Thromb Haemost* 2016;14:2559-61.
123. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019;179:1469-78.
124. Colonna P, von Heymann C, Santamaria A, et al. Routine clinical practice in the periprocedural management of edoxaban therapy is associated with low risk of bleeding and thromboembolic complications:

- The prospective, observational, and multinational EMIT-AF/VTE study. *Clin Cardiol* 2020;43:769-80.
125. Godier A, Dincq AS, Martin AC, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anti-coagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2017;38:2431-9.
 126. Shaw JR, Li N, Vanassche T, et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv* 2020;4:3520-7.
 127. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.
 128. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood* 2014;124:3692-8.
 129. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from 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;129:1850-9.
 130. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anti-coagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888-96.
 131. 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. *Europace* 2018;20:e1-e160.
 132. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:265-70.
 133. 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.
 134. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014;129:2638-44.
 135. 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.
 136. 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.
 137. 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.
 138. 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.
 139. 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.
 140. Sticherling C, Marin F, Birnie D, et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace* 2015;17:1197-214.
 141. Steffel J. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants therapy for atrial fibrillation patients undergoing electrophysiologic procedures. *Eur Heart J Suppl* 2020;22:I32-17.
 142. 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. *Europace* 2018;20:157-208.
 143. Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, et al. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:460-6.
 144. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, et al. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation:

Results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2015;12:1162-8.

145. Dincq AS, Lessire S, Chatelain B, et al. Impact of the Direct Oral Anticoagulants on Activated Clotting Time. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31:e24-e7.
146. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:5-33.
147. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, Douketis J. Direct oral anticoagulants: new drugs and new concepts. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1333-51.
148. Verma S, Goodman SG, Mehta SR, et al. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg* 2015;15:112.
149. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, et al. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2013;28:109-16.
150. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:34-78.
151. 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.
152. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2019;380:1509-24.
153. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335-43.
154. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.
155. 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.
156. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Optimal Antithrombotic Regimens for Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Updated Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2020;5:582-9.
157. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation* 2019;140:1921-32.
158. 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.
159. Khan SU, Osman M, Khan MU, et al. Dual Versus Triple Therapy for Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020;172:474-83.
160. 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.
161. Gargiulo G, Cannon CP, Gibson CM, et al. Safety and efficacy of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation with or without acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:f50-f60.
162. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-367.
163. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation* 2020;141:1618-27.
164. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European

- Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60.
165. Oldgren J, Steg PG, Hohnloser SH, et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J* 2019;40:1553-62.
 166. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;390:1747-57.
 167. Lee SR, Rhee TM, Kang DY, Choi EK, Oh S, Lip GYH. Meta-Analysis of Oral Anticoagulant Monotherapy as an Antithrombotic Strategy in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2019;124:879-85.
 168. 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.
 169. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiol* 2020;5:685-92.
 170. Kajj M, Shokr M, Ramappa P. Use of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Left Ventricular Thrombus: Systematic Review of Current Literature. *Am J Ther* 2020;27:e584-e90.
 171. Ali Z, Isom N, Dalia T, et al. Direct oral anticoagulant use in left ventricular thrombus. *Thromb J* 2020;18:29.
 172. Dalia T, Lahan S, Ranka S, et al. Warfarin versus direct oral anticoagulants for treating left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J* 2021;19:7.
 173. Hellwig S, Grittner U, Audebert H, Endres M, Haeusler KG. Non-vitamin K-dependent oral anticoagulants have a positive impact on ischaemic stroke severity in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:569-74.
 174. Meinel TR, Frey S, Arnold M, et al. Clinical presentation, diagnostic findings and management of cerebral ischemic events in patients on treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants - A systematic review. *PLoS One* 2019;14:e0213379.
 175. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* 2019;4:198-223.
 176. Nguyen NY, Frishman WH. Restarting Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation After an Intracranial Hemorrhage. *Cardiol Rev* 2020;28:190-6.
 177. 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.
 178. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
 179. Giugliano RP, Ruff CT, Rost NS, et al. Cerebrovascular events in 21 105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. *Stroke* 2014;45:2372-8.
 180. Lopes RD, Guimaraes PO, Kolls BJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. *Blood* 2017;129:2980-7.
 181. Inohara T, Xian Y, Liang L, et al. Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality. *JAMA* 2018;319:463-73.
 182. Kurogi R, Nishimura K, Nakai M, et al. Comparing intracerebral hemorrhages associated with direct oral anticoagulants or warfarin. *Neurology* 2018;90:e1143-e9.
 183. Katsi V, Georgiopoulos G, Skafida A, et al. Noncardioembolic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Angiology* 2019;70:299-304.
 184. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2019;18:117-26.
 185. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-507.

186. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-78.
187. 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.
188. Xian Y, Xu H, O'Brien EC, et al. Clinical Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Older Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: Findings From the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. *JAMA Neurol* 2019;76:1192-202.
189. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, Kjaeldgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2019;50:939-46.
190. Tsai CT, Liao JN, Chiang CE, et al. Association of Ischemic Stroke, Major Bleeding, and Other Adverse Events With Warfarin Use vs Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation With a History of Intracranial Hemorrhage. *JAMA Netw Open* 2020;3:e206424.
191. Cannistraro RJ, Meschia JF. The Clinical Dilemma of Anticoagulation Use in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:106.
192. Hawkes MA, Rabinstein AA. Anticoagulation for atrial fibrillation after intracranial hemorrhage: A systematic review. *Neurol Clin Pract* 2018;8:48-57.
193. Pappas MA, Burke JF. Net clinical benefit of anticoagulation for atrial fibrillation following intracerebral hemorrhage. *Vasc Med* 2020;25:55-9.
194. Ahmed N, Audebert H, Turc G, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *Eur Stroke J* 2019;4:307-17.
195. 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.
196. Lu VM, Phan K, Rao PJ, Sharma SV, Kasper EM. Dabigatran reversal by idarucizumab in the setting of intracranial hemorrhage: A systematic review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2019;181:76-81.
197. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1386-98.
198. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363-9.
199. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102-7.
200. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009;158:629-36.
201. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:705-11.
202. Steffel J, Hindricks G. Apixaban in renal insufficiency: successful navigation between the Scylla and Charybdis. *Eur Heart J* 2012;33:2766-8.
203. 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.
204. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2020;141:1384-92.
205. 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.
206. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471-82.
207. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding

- in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129:1196-203.
208. 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.
 209. Pokorney SD, Black-Maier E, Hellkamp AS, et al. Oral Anticoagulation and Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Renal Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1299-308.
 210. Kuno T, Takagi H, Ando T, et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:273-85.
 211. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-Term Safety and Plasma Concentrations of Edoxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Severe Renal Impairment. *Circ J* 2015;79:1486-95.
 212. De Vriese AS, Caluwe R, Bailleul E, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66:91-8.
 213. Dias C, Moore KT, Murphy J, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-Dose Rivaroxaban in Chronic Hemodialysis. *Am J Nephrol* 2016;43:229-36.
 214. Weir MR, Ashton V, Moore KT, Shrivastava S, Peterson ED, Ammann EM. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J* 2020;223:3-11.
 215. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and Efficacy of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. *Ann Pharmacother* 2018;52:1078-84.
 216. 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.
 217. Miao B, Sood N, Bunz TJ, Coleman CI. Rivaroxaban versus apixaban in non-valvular atrial fibrillation patients with end-stage renal disease or receiving dialysis. *Eur J Haematol* 2020;104:328-35.
 218. Lee SJ, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *Int J Cardiol* 2015;180:185-91.
 219. 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.
 220. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J* 2008;156:57-64.
 221. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
 222. Fohrman RB, Novak E, Rich MW. Effect of New Oral Anticoagulants on Prescribing Practices for Atrial Fibrillation in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2405-12.
 223. Henrard S, Vandenabeele C, Marien S, Boland B, Dalleur O. Underuse of Anticoagulation in Older Patients with Atrial Fibrillation and CHADS2 Score ≥ 2 : Are We Doing Better Since the Marketing of Direct Oral Anticoagulants? *Drugs Aging* 2017;34:841-50.
 224. 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.
 225. 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.
 226. 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.
 227. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:1015-23.
 228. 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.

229. 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.
230. Lip GY, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients: the ARISTOPHANES study. *Stroke* 2018;49:2933-44.
231. Kwon S, Lee SR, Choi EK, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in very elderly east Asians with atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *Am Heart J* 2020;229:81-91.
232. Hanon O, Vidal J, Chaussade E, et al. *Direct oral anticoagulant rivaroxaban in very old and frail patients: A one-year prospective follow-up of a large-scale cohort (SAFIR-AC)*. EUROPEAN HEART JOURNAL: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND; 2019. p.180-.
233. Hanon O, Vidal J-S, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart* 2021;107:1376-82.
234. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735-45.
235. Okumura K, Lip GYH, Akao M, et al. Edoxaban for the management of elderly Japanese patients with atrial fibrillation ineligible for standard oral anticoagulant therapies: Rationale and design of the ELDERCARE-AF study. *Am Heart J* 2017;194:99-106.
236. Wilkinson C, Wu J, Searle SD, et al. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and frailty: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *BMC Med* 2020;18:401.
237. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med* 2021;289:42-52.
238. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2018;7.
239. Kim D, Yang PS, Sung JH, et al. Effectiveness and Safety of Anticoagulation Therapy in Frail Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2022;53:1873-82.
240. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing* 2006;35 Suppl 2:ii37-ii41.
241. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:1075-80.
242. 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.
243. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1169-78.
244. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med* 2018;131:269-75 e2.
245. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med* 2014;30:421-42.
246. Dagres 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.
247. 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.
248. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J* 2017;38:2612-8.
249. Kim D, Yang PS, Yu HT, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. *Eur Heart J* 2019;40:2313-23.
250. 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.

251. Lee SR, Choi EK, Park SH, et al. Comparing Warfarin and 4 Direct Oral Anticoagulants for the Risk of Dementia in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2021;52:3459-68.
252. 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.
253. Lee SR, Choi EK, Park CS, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Low Body Weight. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:919-31.
254. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation at the Extremes of Body Weight: An Analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Thromb Haemost* 2021;121:140-9.
255. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, et al. Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2019;40:1541-50.
256. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight. *Circulation* 2019;139:2292-300.
257. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021;23:1612-76.
258. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among NVAf Patients with Obesity: Insights from the ARISTOPHANES Study. *J Clin Med* 2020;9.
259. Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018;49:2933-44.
260. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol* 2013;165:355-7.
261. Deng Y, Tong Y, Deng Y, Zou L, Li S, Chen H. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Cancer and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012540.
262. Deitelzweig S, Keshishian AV, Zhang Y, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Active Cancer. *JACC CardioOncol* 2021;3:411-24.
263. Kim K, Lee YJ, Kim TH, et al. Effect of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients with Newly Diagnosed Cancer. *Korean Circ J* 2018;48:406-17.
264. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist* 2014;19:82-93.
265. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-801.
266. Piccini JP, Hernandez AF, Zhao X, et al. Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1280-9.
267. Thomas KL, Piccini JP, Liang L, et al. Racial differences in the prevalence and outcomes of atrial fibrillation among patients hospitalized with heart failure. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000200.
268. Shen AY, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Wang X, Chen W. Racial/Ethnic differences in ischemic stroke rates and the efficacy of warfarin among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39:2736-43.
269. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
270. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
271. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365:883-91.
272. Kim T-H, Yang P-S, Yu HT, et al. Age Threshold for Ischemic Stroke Risk in Atrial Fibrillation. *Stroke* 2018;49:1872-9.
273. Chao TF, Wang KL, Liu CJ, et al. Age Threshold for Increased Stroke Risk Among Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study From Taiwan. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1339-47.
274. Steffel J, Eikelboom JW. Stroke prevention in AF: Of Asians and non-Asians. *European Heart Journal*

2018;40:1528-30.

275. Chao T-F, Chen S-A, Ruff CT, et al. Clinical outcomes, edoxaban concentration, and anti-factor Xa activity of Asian patients with atrial fibrillation compared with non-Asians in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *European heart journal* 2019;40:1518-27.
276. Byon W, Sweeney K, Frost C, Boyd RA. Population Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Exposure-Response Analyses of Apixaban in Subjects Treated for Venous Thromboembolism. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6:340-9.
277. Goto S, Zhu J, Liu L, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation from East Asia: A Subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *American Heart Journal* 2014;168:303-9.
278. Wong KS, Hu DY, Oomman A, et al. Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the ROCKET AF trial. *Stroke* 2014;45:1739-47.
279. Hori M, Connolly SJ, Zhu J, et al. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke* 2013;44:1891-6.
280. Lee S-R, Choi E-K, Kwon S, et al. Effectiveness and safety of contemporary oral anticoagulants among Asians with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2019;50:2245-9.
281. 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.
282. Wang CL, Wu VC, Lee CH, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 47:512-9.
283. Janion-Sadowska A, Papuga-Szela E, Łukaszuk R, Chrapek M, Undas A. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Thrombocytopenia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018;72:153-60.
284. Song Y, Wang X, Perlstein I, et al. Relative Bioavailability of Apixaban Solution or Crushed Tablet Formulations Administered by Mouth or Nasogastric Tube in Healthy Subjects. *Clin Ther* 2015;37: 1703-12.
285. Byon W, Nepal S, Schuster AE, Shenker A, Frost CE. Regional Gastrointestinal Absorption of Apixaban in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol* 2018;58:965-71.
286. Kim SA, Yhim HY, Bang SM. Current Management of Cancer-associated Venous Thromboembolism: Focus on Direct Oral Anticoagulants. *J Korean Med Sci* 2019;34:e52.
287. Rottenstreich A, Barkai A, Arad A, Raccach BH, Kalish Y. The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels. *Thromb Res* 2018;163:190-5.
288. Galovic M, Dohler N, Erdelyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 2018;17:143-52.
289. Acton EK, Willis AW, Gelfand MA, Kasner SE. Poor concordance among drug compendia for proposed interactions between enzyme-inducing antiepileptic drugs and direct oral anticoagulants. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 2019;28:1534-8.
290. Steffel J, Potpara TS. Challenges in clinical decision-making on concomitant drug therapies in patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulants. *European Heart Journal* 2018;40:1569-70.
291. Potpara T, Steffel J. Strategies in patients with atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and co-medications with possible drug-drug interaction. *Eur Heart J* 2019;40:3802.
292. Mathy F-X, Dohin E, Bonfitto F, Pelgrims B. Drug-drug interaction between levetiracetam and non-vitamin K antagonist anticoagulants. *European Heart Journal* 2018;40:1571-.
293. von Oertzen TJ, Trinka E, Bornstein NM. Levetiracetam and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and epilepsy: a reasonable combination. *European Heart Journal* 2019;40:3800-1.
294. Coleman CI, Costa OS, Brescia CW, Vardar B, Abdelgawwad K, Sood N. Thromboembolism, bleeding and vascular death in nonvalvular atrial fibrillation patients with type 2 diabetes receiving rivaroxaban or warfarin. *Cardiovascular Diabetology* 2021;20:1-13.

295. 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.
296. 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.
297. 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.
298. 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.
299. 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.
300. Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2012;126:2309-16.
301. 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.

찾아보기

ㄱ

가교요법 • 356
간질환 • 374
경피적 대동맥 판막 시술 • 315
관상동맥 질환 • 359
급성관동맥증후군 • 359

ㄴ

낙상(falls) • 376
노쇠(frailty) • 376
뇌전증 • 381

ㄷ

다비가트란 • 313
당뇨병 • 381

ㄹ

리바록사반 • 313

ㅁ

만성 관상동맥 질환 • 362

ㅂ

비만 • 377
비타민 K 길항제 • 313
비타민 K 비의존성 경구용 항응고제
• 313
비후성 심근병증 • 315

ㅅ

3제 요법 • 359
소아 • 316
신질환 • 373
심부전 • 382
심장율동전환 • 364

ㅇ

아스피린 • 359
아픽사반 • 313
악성종양 • 378
안텍사넷 알파 • 346
에독사반 • 313
역전제 • 346
와파린 • 313
응고인자 II 억제제 • 313
응고인자 Xa 억제제 • 313
이다루시주맙 • 346
2제 요법 • 359
이중 항혈소판 요법 • 359
인지 장애 • 377
임신 • 316

ㅈ

저체중 • 377

ㅊ

치매 • 377

ㅋ

카테터 절제술 • 356
클로피도그렐 • 359

ㅌ

티카그렐러 • 361

ㅍ

프라수그렐 • 361

ㅎ

항혈소판제 • 359
혈소판감소증 • 379

A

acute coronary syndrome; ACS
• 359

B

Bridging therapy • 356

C

CHA₂DS₂-VASc • 317

H

HAS-BLED • 317
hypertrophic cardiomyopathy, HCM
• 315

N

non-vitamin K antagonist oral
anticoagulants • 313
novel oral anticoagulants (NOAC)
• 313

O

Off-label • 320
on-label • 320

P

P2Y₁₂ 억제제 • 359
PCI(Percutaneous coronary
intervention) • 359

T

TAVI • 315

■ 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	
	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	심장삽입전기장치	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	
	dronedarone	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	아이젠렝거 증후군	
	elective replacement indicator	전기적 교체시기 안내	ERI
	electrical cardioversion	전기적 심장동전환	
	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	
G	frailty	노쇠	
	ganglionated plexus	신경절총	GP
	gap junction	간극결합	
H	great cardiac vein	대심장정맥	
	hazard ratio	위험비	
	head-up tilt test / tilt test	기립경사검사	HUT
H	heart failure	심부전	HF
	heart failure with preserved ejection fraction	박출률 보존 심부전	HFpEF
	heart failure with reduced ejection fraction	박출률 감소 심부전	HFrEF
	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	
	Marshall vein	마샬 정맥	
	Maze procedure (operation)	Maze 수술	
	mechanical valve	기계판막	
	mechano-electrical 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 QRS 파 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 전도지연	
	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
	obstructive hypertrophic cardiomyopathy	폐쇄성 비후성 심근병증	
	obstructive sleep apnea	폐쇄성 수면무호흡증	
	off-label reduced dose	허가외 용량감량	
O	off-label use	허가외 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	다불포화지방산	
	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	프로카인아마이드	
	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	
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
	transseptal puncture (catheterization)	심방중격천자	
	transthoracic echocardiography	경흉부심초음파	TTE
	treatment burden	치료부담	
	trifascicular block	삼첨유속 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 삼첨유속 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

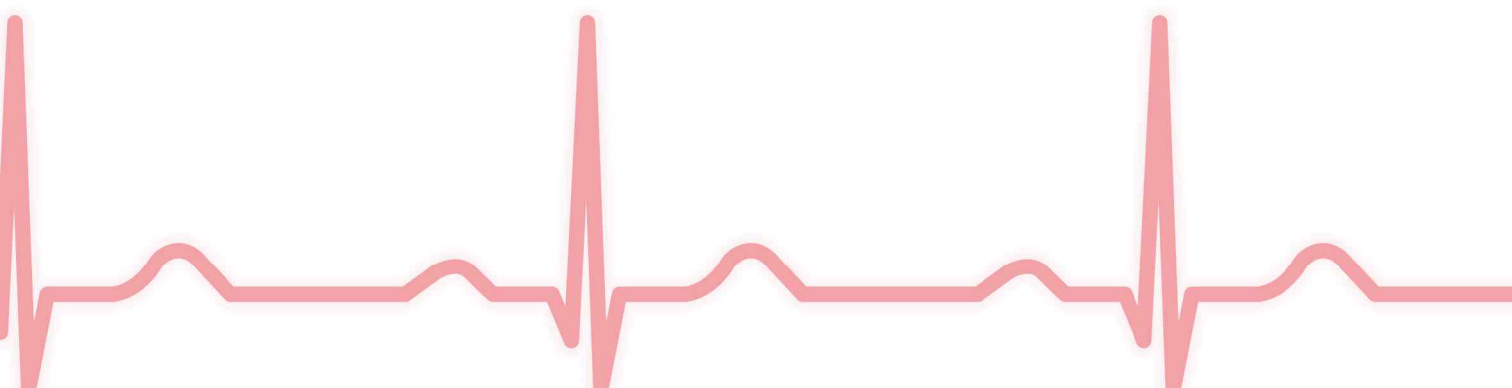
가격 49,000 원

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



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