



심방세동 치료를 위한 미국과 유럽의 심박수 및 율동 조절 약물요법 가이드라인 비교 연구

정은주 · 손기호 · 백인환*

경성대학교 약학대학

(2016년 2월 24일 접수 · 2016년 3월 13일 수정 · 2016년 3월 15일 승인)

A Comparative Study of USA and Europe Guidelines of Rate and Rhythm Control Pharmacotherapy in Atrial Fibrillation

Eun Joo Jung, KieHo Sohn, and In-Hwan Baek*

College of Pharmacy, KyungSung University, Busan 48434, Republic of Korea

(Received February 24 2016 · Revised March 13, 2016 · Accepted March 15, 2016)

ABSTRACT

Objective: Atrial fibrillation (AF) guidelines have been published in the USA and Europe. Recently, the USA and Europe have updated their guidelines, respectively. These new AF guidelines help in addressing key management issues in clinical situations. This study, therefore, systematically compared guidelines for rate and rhythm control pharmacotherapy of patients with AF between the USA (American College of Cardiology and American Heart Association, ACC/AHA) and Europe (European Society of Cardiology, ESC). **Methods:** This study investigated and compared American guidelines (2014) and European guidelines (2010 and 2012). **Results:** Generally, there are four meaningful differences between ACC/AHA and ESC guidelines. Important differences are treatment classification system, level of recommendation, drug list, and dosage. In addition, ACC/AHA described pharmacokinetic drug interactions for antiarrhythmic drugs, ESC emphasized ECG and atrioventricular nodal slowing as feature of antiarrhythmic drugs. **Conclusion:** This research addresses important use of anti-arrhythmic drugs and movement to accept recent recommendations in Korea. For the successful application of the guidelines, a role of pharmacists is crucial in clinical situation.

KEY WORDS: Atrial fibrillation, pharmacotherapy, ACC/AHA, ESC, guideline

부정맥(arrhythmia)이란 심박동수가 비정상적으로 증감하거나 불규칙하게 되는 것을 뜻하며, 충동생성부위의 변동, 전도장애 및 이에 대한 심근의 반응장애로 인해 생성된다.¹⁾ 여러 종류의 부정맥 중에서 심방세동(atrial fibrillation)은 가장 일반적이고 복잡한 형태이며 심혈관계 유병률 및 사망률과 매우 연관이 높다. 이러한 심방세동은 전 세계적으로 각 나라마다 2% 정도의 인구에서 나타나는데, 인구의 고령화가 더 진행되면서 이 수치는 급격히 증가하고 있다.²⁾ 심방세동은 미국에서 부정맥으로 인한 주요한 입원 원인이며, 유럽에서도 부정맥으로 인한 입원율의 1/3을 차지한다³⁾ 최근 우리나라와 같은 고령화 사회에서 심방세동으로 인한 유병률과 사망률 증가는 중요한 보건사회학적 문제로 대두되고 있다. 특히 심방세동은 뇌졸중(stroke)과 심부전(heart failure)을 비롯한 전신색전증

(systemic embolization)을 일으키는 중요한 원인이 되는 복합적이며 사회적 부담이 큰 질환이다.⁴⁻⁶⁾ 심방세동은 임상적으로 발작성(paroxysmal), 지속성(persistent), 장기 지속성(long-standing persistent) 및 영구형(permanent) 심방세동으로 구분된다.⁷⁾

심방세동의 치료는 크게 4가지로 나눌 수 있다. 심박수 조절(rate control), 동율동으로의 전환(sinus rhythm control), 항혈전 치료(anti-coagulant therapy), 그리고 비약물적 치료이다.^{8,9)} 심박수 조절에는 칼슘차단제(calcium channel blocker), 베타차단제(beta-blocker), 디기탈리스(digitalis) 등 효과적인 약제를 사용한다.¹⁰⁾ 동율동 전환을 위해서는 항부정맥제와 직류심율동 전환(direct-current cardioversion, DCC) 등을 이용한다.¹¹⁾ 항혈전치료는 뇌졸중 예방을 위해 항응고 약물을 사용

*Correspondence to: In-Hwan Baek, College of Pharmacy, KyungSung University, 309, Suyeong-ro, Nam-gu, Busan 48434, Republic of Korea
Tel: +82-51-663-4880, Fax: +82-51-663-4809
E-mail: baek@ks.ac.kr

하는 것을 말한다.¹²⁾ 마지막으로 비약물적인 치료로는 박동기를 이용한 치료, 도관절제술 등 수술적인 치료를 의미한다.¹³⁾ 심방세동의 치료에 있어서 1차적으로는 환자 상태에 따라 심박수 조절치료를 할지 울동 조절을 할 것인지를 적절히 선택하여야 한다.¹⁴⁾ 이 중, 정상 동율동으로의 전환시키는 방법에는 약제를 이용하는 방법(pharmacological cardioversion)과 전기 충격(direct-current cardioversion, DCC)이 있으며, 약제를 이용하는 방법에서는 항부정맥제(anti-arrhythmic drugs)를 표준약물요법으로 권장하고 있다.¹⁵⁾

하지만 최근 심실성부정맥의 특정 환자에게 일부 항부정맥제의 사용이 오히려 사망률은 더 증가시킨다는 것이 많은 임상 연구나 임상 현장에서 보고되고 있다.¹⁶⁾ 또한 Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)이나 Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) 등 임상 시험을 통하여 항부정맥제가 심방세동으로 인한 심부전, 전신색전증, 그리고 사망률 등을 크게 호전시키지 못한다는 주장이 제기되었으며, 최근에는 전극도자 절제술이 부정맥 치료에 광범위하게 사용되면서 항부정맥제는 임상에서의 적용이 많이 위축되었다.¹⁷⁾ 동율동 유지를 위해 널리 사용하는 기존의 항부정맥제들은 그 효능이 제한적이거나 부작용으로 인해 장기적 사용이 어렵고, 약물로 인한 조직 독성 및 또 다른 부정맥 유발(proarrhythmia) 가능성 등의 이유로 사용에 여러 제약이 따르는 것이 사실이다.¹⁸⁾ 그럼에도 불구하고 간편하고 환자에게 육체적이나 심리적으로 부담감이 덜하다는 장점이거나 재발 방지 목적 등의 여러 이유로 미국심장학회/협회(ACC/AHA)나 유럽심장학회(ESC) 등에서는 부정맥의 초기 치료로서 혹은 심박동기/제세동기 삽입 후 보조적 또는 병행 치료 수단으로서 항부정맥제의 역할은 여전히 고려되어야 한다고 권고하고 있다.¹⁹⁾

또한, 여태까지 심실빈맥이나 심실세동만큼 위험하지 않고 약물을 이용하여 어느 정도 조절이 가능했기 때문에 심방세동에 대한 치료법의 연구에 소홀했던 것이 사실이다. 하지만 심방세동에서 선택해야 할 치료방법이나 약물의 사용이 실제 임상에서는 더 어려운 경우가 많다.^{20,21)} 대표적인 부작용인 항부정맥제 사용으로 인한 또 다른 부정맥 유발에 대한 위험성이나 조직에 대한 독성 등을 감안하여 최근에는 단순히 심방세동의 증상 치료가 아니라 임상적으로 효과를 보는 것에 초점을 맞추고 있는 추세이다.²²⁾

이 뿐만 아니라, 최근 이러한 항부정맥제의 부작용을 최소화하거나 더 나은 새로운 특성을 지닌 신약개발이 지속적으로 행해지고 있다.²³⁾ 그 대표적인 예가 2009년 개발되어 유럽, 북미, 그리고 국내에서 사용이 승인된 dronedarone이다.²⁴⁾ Dronedarone은 발작성 또는 지속성 심방세동 환자의 심혈관성 질환으로 인한 입원 또는 사망률을 획기적으로 감소시키는 최초이자 유일한 항부정맥제라고 주목을 받고 있다.²⁵⁾ 그렇기

만 이 약제 역시도 다른 항부정맥제가 가지는 위험을 완전히 일으키지 않는다는 확신은 할 수 없으며 약효나 안정성을 모두 고려하여 다른 항부정맥과 함께 임상상황에서 적절한 때에 사용되어야 한다.²⁶⁾

이렇듯 유병률과 사망률이 높고 복잡한 심방세동에서 항부정맥제를 포함하여 심박수 및 울동조절을 위한 약물요법에 대한 보다 나은 이해와 실제 임상에서 적절한 사용을 목표로 미국과 유럽을 비롯한 선진국에서 개정된 가이드라인을 발표하였다.²⁷⁾ 현재 국내 약 30만명의 심방세동 환자에 대하여 매년 1만명 정도의 증가 추세를 고려하면 관련 가이드라인 작업에 대한 움직임이 절실히 필요하다. 이러한 상황에서 올바른 치료방법의 선택과 그에 따른 적절한 약물요법의 신중한 사용으로 임상에서의 효과적인 적용을 기대하기 위해서 약에 대한 전문가인 임상약사의 역할이 더욱 더 중요하게 여겨지고 있다.^{28,29)} 따라서 본 연구에서는 미국과 유럽에서 각각 개정되어 온 심방세동 가이드라인에 대한 흐름을 조사하고 나아가 두 나라간의 최신 표준약물지침 가이드라인을 비교하고자 한다. 이를 바탕으로 심방세동에서 심박수 및 울동조절을 위한 약물요법의 중요성과 임상에서 부정맥 치료 약물 사용에 대한 변화를 파악하고자 한다.³⁰⁻³²⁾

연구 방법

심방세동에 관한 미국과 유럽 각각의 가이드라인이 개정되어 온 변화를 알아보기 위하여 다음 각 기관의 사이트를 활용하였다.

- 미국심장학회(the American College of Cardiology, ACC) / 미국심장협회(the American Heart Association, AHA) Joint Guidelines

(http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/ByTopic/TopicsA-C/ACCAHA-Joint-Guidelines_UCM_321694_Article.jsp)

- 유럽심장학회(European Society of Cardiology, ESC) Clinical Practice Guidelines (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-Clinical-Practice-Guidelines-list/listing>)

심혈관 질환의 하나인 부정맥 중에서도 심방세동 치료에 초점을 맞추어서 위 기관들로부터 발행된 치료 가이드라인에 대하여 조사하였다.

이러한 가이드라인에 대하여 본 연구에서는 미국과 유럽 두 나라에서 새로이 개정된 최신 약물요법 가이드라인을 비교 연구 수행하였다. 미국 ACC/AHA의 경우는 2014년 가이드라인을 연구하였고, 유럽 ESC는 2010년 가이드라인을 기본 토대로 2012년 가이드라인에서 부분적인 업데이트 사항들이 추가 되었으므로 2010년 가이드라인과 2012년 가이드라인 모두 연

구하였다. 그리고 이 후, 2014년 미국 가이드라인과 비교 분석 하였다.

- 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation
- Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)
- 2012 Focused Update of the ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation

연구결과

미국과 유럽의 심방세동 치료에서 약물요법 가이드라인 현황

미국심장학회(ACC), 미국심장협회(AHA), 미국심장학회재단(ACCF), 그리고 미국심장박동학회(HRS)에서 심방세동에 대해 2003년에 첫 가이드라인을 발행 한 이후로 꾸준히 개정해오고 있다. 2003년에 유럽심장학회(ESC)와 공동으로 심방세동을 상심실성 부정맥으로 명칭하여 “Supraventricular Arrhythmias (ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with)” 을 처음 발행하였다. 바로 다음 개정 가이드라인도 두 나라에서 공동 작업하여 2006년에 “ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation” 을 발행하였다. 2008년에는 미국 의사 협회와 공동으로 심방세동과 심방조동을 가진 성인 환자에 있

어서의 임상진료지침 “ACC/AHA/Physician Consortium 2008 Clinical Performance Measures for Adults with Nonvalvular Atrial Fibrillation or Atrial Flutter” 을 독립적으로 발표하였다. 이는 거의 대부분의 임상 상황을 고려하여 보다 나은 환자 치료와 진료 및 치료방법 개선할 목적을 가진다.³³⁾ 5년 후인 2011년에 신규 항응고제인 dabigatran 추가한 “2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients with Atrial Fibrillation (update on dabigatran)” 와 가이드라인의 요약인 “Pocket Guideline: Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: 2011 Update” 을 개정하여 발표하였다. 같은 년도에 2006년 가이드라인을 통합한 “2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation” 을 업데이트하였다. 2006년 과 2011년 가이드라인을 편집하고 보완한 “Management of Patients with Atrial Fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA HRS Recommendations)” 가 2013년에 나왔다. 그리고 현재 미국의 심방세동 치료를 위한 최신 약물요법 가이드라인은 바로 다음 해인 2014년에 발행된 “2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation” 이다(Table 1).

이에 반해 유럽의 가이드라인 발행과 개정은 단 세 차례 밖에 이루어지지 않았다. 유럽심장학회(ESC)의 경우에는 미국 심장학회/협회(ACC/AHA)와 함께 “Supraventricular Arrhythmias (ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of

Table 1. Publication history of pharmacotherapy guidelines for atrial fibrillation of ACC/AHA (USA).

ACC/AHA Guidelines	Publication Year
Supraventricular Arrhythmias (ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with)	2003
ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation	2006
ACC/AHA/Physician Consortium 2008 Clinical Performance Measures for Adults With Nonvalvular Atrial Fibrillation or Atrial Flutter	2008
2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran)	2011
2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation	2011
Pocket Guideline: Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: 2011 Update (PDF)	2011
Management of Patients With Atrial Fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS Recommendations)	2013
2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation	2014

Table 2. Publication history of pharmacotherapy guidelines for atrial fibrillation of ESC (Europe).

ESC Guidelines	Publication Year
Supraventricular Arrhythmias (ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with)	2003
Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)	2010
2012 Focused Update of the ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation	2012

Patients with)” 로 명명하여 첫 가이드라인을 2003년에 발행하였다. 이후 2010년에 ESC 단독으로 “Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)” 을 발표하였다. 그리고 현재 사용되고 있는 최신 약물요법 가이드라인은 2012년에 업데이트된 “2012 Focused Update of the ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation” 이다(Table 2).

미국과 유럽의 심방세동 치료에서 항부정맥 약물요법 가이드라인 비교: 심박수 조절

미국 ACC/AHA 가이드라인과 유럽 ESC 가이드라인은 심박수 조절 치료방법에 대한 분류 체계에서 차이를 나타내고 있다. 유럽 ESC 가이드라인은 이러한 치료시기에 따른 세부분류를 적용하여 보다 자세한 권고안을 보여주고 있는 반면,³⁴⁾ 미국 ACC/AHA 가이드라인은 이러한 분류체계를 적용하고 있지 않고 하나의 권고표로 심박수 조절 치료 가이드라인을 제시하고 있다.

미국과 유럽 가이드라인은 심박수 조절을 위하여 베타 차단제(beta-blocker), 비디하이드로피리딘계열 칼슘채널차단제(nondihydropyridine calcium channel blocker, non-CCB), 그리고 디기탈리스 글리코사이드(digitalis glycoside)를 우선

적으로 권고하고 있다. 또한 항부정맥제로 amiodarone과 dronedarone이 심박수 조절에 권고된다. 혈액학적으로 불안정한 환자나, 운동 중일 때의 심박수 조절 약제의 사용이나 적절한 약물치료의 실패 시 방실결절 절제술을 실시하는 사항, 그리고 좌심실 수축 기능이 보존되어 있고 별다른 증상이 없는 환자에서 110 bpm 이하로 심박수를 조절하는 사항은 미국과 유럽의 가이드라인 모두 권고등급이나 권고내용에서 동일하였다.

하지만 두 나라의 가이드라인에서 권고내용은 권고등급에서 몇 가지 차이가 있다. ACC/AHA에서는 심박수 조절의 대표 약물인 베타 차단제와 non-dihydropyridine CCB의 사용을 class IB로 권고하고 있으나, ESC에서는 class IA로 권고하고 있다. 그리고 증상이 없는 심방세동 환자의 목표 심박수에 관해서는 ACC/AHA는 class IIbB로 권고하고 있으며 ESC는 class IIaB로 권고하고 있다. 또한 ACC/AHA는 증상이 있는 심방세동 환자의 휴식 시 목표 심박수를 < 80 bpm 미만으로 유지하기를 권고하는 반면, ESC는 휴식 시 목표 심박수 뿐만 아니라 적정량의 운동 시의 목표 심박수를 < 110 bpm 미만으로 추가 권고하고 있다. 더욱이 ESC는 목표 심박수에 도달 후 24시간 Holter monitor 사용도 권고하고 있다(Table 3).

또한 미국과 유럽의 가이드라인에서 각 약물군에 나열한 세부 약물들의 종류에는 차이가 있다. 베타차단제 중 하나인

Table 3. Comparison between ACC/AHA and ESC in recommendations for rate control.

Classification	ACC/AHA	ESC
Drug lists for paroxysmal, persistent, or permanent AF (without pre-excitation)	· Beta blocker (IV) or nonDHP-CCB [IB]	· Acute: beta-blocker (IV)s or nonDHP-CCB [IA] · Long-term: Beta-blocker, nonDHP CCB, digitalis, or a combination thereof [IA]
During activity (exertion)	· Use adequate pharmacological agents and therapy [IC]	· Use adequate pharmacological agents and therapy [IC]
Drug lists in pre-excitation	· N/A	· (Acute) class I antiarrhythmic drugs or amiodarone · (Long-term) propafenone or amiodarone
Resting HR control for symptomatic pts	· Resting HR < 80 bpm [IIaB]	· Resting HR < 80 bpm and HR during moderate exercise < 110 bpm · After achieving the strict HR target, a 24 h Holter monitor is recommended [IIaB]
IV Amiodarone	· IV amiodarone for ill pts without pre-excitation [IIaB]	· N/A
Lenient rate-control strategy for asymptomatic pts	· Resting HR < 110 bpm [IIbB]	· Resting HR < 110 bpm [IIaB]
Oral amiodarone	· Use when other measures are unsuccessful or contraindicated [IIbC]	· Use when other measures are unsuccessful or contraindicated [IIbC]
Contraindication (without pre-excitation)	· NonDHP-CCB (in decompensated HF) [III C] · Digoxin, nonDHP-CCB, or amiodarone [III B]	· Beta-blockers, nonDHP-CCB, digoxin, and adenosine [III C]
Contraindication of dronedarone	· Pts with permanent AF [III B]	· Pts with permanent AF [III B]
Contraindication of digitalis	· N/A	· pts with paroxysmal AF [III B]

nonDHP-CCB = nondihydropyridine calcium channel blockers; IV = intra venous; N/A = not applicable; HR = heart rate; pt = patient; HF = heart failure; AF = atrial fibrillation.

Table 4. Comparison drug lists for rate control of AF between ACC/AHA and ESC.

Drugs	Intravenous administration		Usual oral maintenance dose	
	ACC/AHA	ESC	ACC/AHA	ESC
Beta blockers				
Metoprolol	2.5-5.0 mg IV bolus over 2min; up to 3 doses	N/A	25-100 mg BID	N/A
Metoprolol XL	N/A	2.5-5.0 mg IV bolus over 2min; Up to 3 doses (CR)	50-400 mg QD	100-200 mg QD (ER)
Atenolol	N/A	N/A	25-100 mg QD	25-100 mg QD
Esmolol	500 mcg/kg IV bolus over 1min, then 50-300 mcg/kg/min IV	50-200 mcg/kg/min IV	N/A	N/A
Propranolol	1 mg IV over 1 min, up to 3 doses at 2-min intervals	0.15 mg/kg iv over 1min	10-40 mg TID or QID	10-40 mg TID
Nadolol	N/A	N/A	10-240 mg QD	N/A
Carvedilol	N/A	N/A	3.125-25 mg BID	3.125-25 mg BID
Bisoprolol	N/A	N/A	2.5-10 mg QD	2.5-10 mg QD
Nondihydropyridine calcium channel antagonists				
Verapamil	0.075-0.15 mg/kg IV bolus over 2min; additional 10.0 mg after 30 min if no response, then 0.005 mg/kg/min infusion	0.0375-0.15 mg/kg IV over 2min	180-480 mg QD (ER)	40 mg BID to 360 mg (ER) QD
diltiazem	0.25 mg/kg IV bolus over 2min, then 5-15 mg/h	N/A	120-360 mg QD (ER)	60 mg TID to 360 mg (ER) QD
Digitalis glycosides				
Digoxin	0.25 mg IV with to a maximum of 1.5 mg over 24 h	0.5-1 mg	0.125-0.25 mg QD	0.125 mg-0.5 mg QD
Digitoxin	N/A	0.4-0.6 mg	N/A	0.05 mg-0.1 mg QD
Others				
Amiodarone	300 mg IV over 1h, then 10-50 mg/h over 24 h	5 mg/kg in 1h, then 50 mg/h	100-200 mg QD	100 mg-200 mg QD
Dronedarone	N/A	N/A	N/A	400 mg BID

N/A = not applicable; QD = once daily; BID = twice daily; TID = 3 times a day; QID = 4 times a day; XL/ER = extended release; CR = controlled release; IV = intra venous.

nadolol은 ACC/AHA에서만 언급하고 있으며, 디기탈리스 글리코사이드에 속하는 digitoxin은 ESC에서만 언급하고 있는 약물이다.

미국과 유럽의 가이드라인은 심박수 조절에 이용되는 약물들의 용량을 정맥 주사 시 용량(intravenous administration)과 경구 투여 시 유지용량(usual oral maintenance dose)으로 나누어 권고하고 있다. 그 중 베타차단제인 metoprolol, propranolol, carvedilol, 그리고 bisoprolol의 권고 용량에서 두 가이드라인은 차이를 보이고 있다. 먼저 ACC/AHA에서는 metoprolol을 metoprolol tartrate와 metoprolol XL로 나누어 설명하고 있으나, metoprolol XL의 정맥 주사 시 용량에 대하여 언급하고 있지 않다(not applicable, N/A). 반면 ESC에서는 metoprolol CR과 XL 모두 ACC/AHA에서 metoprolol tartrate와 같은 용량인 2.5-5.0 mg 을 정맥으로 2분간 투여하는 것을 권고하고 있다. Metoprolol의 경구 유지용량의 경우 ACC/

AHA는 하루 한번(QD) 50-400 mg을 투여하는 것을 권고하는데 비하여 ESC는 하루 한번(o.d) 100-200 mg을 투여하는 것을 권고하고 있다. Propranolol의 경우 ACC/AHA에서는 1분간 1 mg 을 정맥으로 투여한 뒤, 2분 간격으로 최대 3 번 투여가 가능하다고 언급하는 반면에, ESC에서는 1분간 체중당 0.15 mg을 투여하도록 권고하고 있다.

두 가이드라인 모두 심박수 조절을 위하여 amiodarone의 정맥투여와 경구투여를 권고하고 있다. 하지만 정맥투여 시 ACC/AHA에서는 300 mg 을 1시간 동안 투여하는 것을 권고하고 있는 반면, ESC에서는 체중 당 용량(5 mg/kg)으로 제시하고 있다. ACC/AHA에서 심박수 조절과 동율동 조절(rhythm control)을 위하여 dronedarone을 모두 권고하고 있으나, 심박수 조절에서는 용량에 대한 권고사항이 없다. 반면에 ESC에서는 심박수 조절에 대한 dronedarone의 정맥 주사 투여는 권고하고 있지 않으며 경구 투여로 하루 두번(b.i.d) 400 mg 투

여하기를 권고하고 있다(Table 4).

미국과 유럽의 심방세동 치료에서 항부정맥 약물요법 가이드라인 비교: 울동 조절

울동 조절에는 직류 심율동 전환(direct-current cardioversion, DCC)과 약물 심율동 전환(pharmacological cardioversion)이 있다. DCC에서 ACC/AHA에서는 심방세동뿐만 아니라 심방조동(atrial flutter)까지 언급하고 있다는 점이다. 이 외에 빠른 심실 반응이나 약물치료에 반응이 없는 경우에 DCC의 사용, 혈액학적으로 불안정한 환자에서 DCC 사용, 그리고 증상이 심하고 치료에 반응하지 않는 환자에서 DCC를 반복하여 사용하는 권고내용은 권고등급을 포함하여 미국과 유럽 두 가이드라인에서 유사하다.

약물을 이용한 심율동 전환에서 기본적으로 사용되는 약제는 flecainide, propafenone, ibutilide, amiodarone 등이 있다.

하지만 최근 임상연구 결과를 반영함에 따라 두 가이드라인에서 권고하는 약물 종류와 내용 및 권고등급에 차이가 있다. 권고하는 약물에서 vernakalant은 최신 2012년 유럽의 가이드라인에만 있는 약물이다. 또한 ESC는 DCC의 성공을 높이기 위해서 심방세동 재발을 예방하기 위해서 전치료(pre-treatment)로 항부정맥제를 사용하는 것을 권고등급 IIaB로 제시하고 있다. Amiodarone은 ACC/AHA와 ESC 가이드라인에서 울동 조절을 위해 모두 권고하고 있으나, ESC에서는 최근 발병한(recent-onset) 심방세동 환자와 구조적 심질환을 가진 환자에 한해서 class IA로 더 높은 권고등급을 두는 등 두 가이드라인의 권고등급에서 차이가 있다(Table 5).

미국과 유럽의 심방세동 치료에서 항부정맥 약물요법 가이드라인 비교: 동율동 유지를 위한 항부정맥제

울동 치료에 중요한 항부정맥제에 대하여서는 미국과 유럽

Table 5. Comparison between ACC/AHA and ESC in recommendations for pharmacological cardioversion.

Classification	ACC/AHA	ESC
Flecainide	· [IA]	· [IA]
Dofetilide	· [IA]	· [IA]
Propafenone	· [IA]	· [IA]
Ibutilide	· [IA]	· [IA]
Vernakalant	· N/A	· [IA]
Amiodarone	· [IIaA]	· Only for pts with recent-onset AF and structural heart disease [IA]
Contraindication of dofetilide	· Pts out of hospital [IIIb]	· N/A
Vernakalant	· N/A	· Pts with AF ≤ 7 days and moderate structural heart disease · Pts with NYHA class I-II heart failure (caution) [IIbB] · Cardioversion of postoperative AF ≤ 3 days in pts after cardiac surgery [IIbB]

NYHA = New York Heart Association; pt = patient; AF = atrial fibrillation; N/A = not applicable.

Table 6. Comparison between ACC/AHA and ESC in recommendations for maintenance of sinus rhythm.

Classification	ACC/AHA	ESC
Antiarrhythmic drugs	· Amiodarone, dofetilide, dronedarone, flecainide, propafenone, sotalol [IA]	· Amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, d,l-sotalol [IA]
Beta-blocker	· N/A	· Beta-blocker for prevention of adrenergic AF [IC] · Use for rhythm (plus rate) control in pts with a first episode of AF [IIaC]
Risk of using the antiarrhythmic drugs	· The risks of the antiarrhythmic drug, including proarrhythmia, should be considered before initiating therapy with each drug [IC]	· N/A
Continuation of the antiarrhythmic drugs	· Use in the setting of infrequent, well-tolerated recurrences of AF when the drug has reduced the frequency or symptoms of AF [IIbC]	· N/A
Contraindication of dronedarone	· Pts with NYHA class III and IV HF · Pts who have had an episode of decompensated HF in the past 4 weeks [IIIb]	· Pts with NYHA class III and IV, or with recently unstable (decompensation within the prior month) NYHA class II heart failure [IIIb]
Short-term antiarrhythmic therapy (4 weeks)	· N/A	· (After cardioversion) Use in selected pts (at risk for therapy-associated complications) [IIbB]

NYHA = New York Heart Association; pt = patient; AF = atrial fibrillation; HF = heart failure.

두 가이드라인 모두 권고등급 IA로 동일하게 항부정맥제 (amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, sotalol)를 권고하고 있다. 특히 항부정맥제에서 최근 이슈가 되고 있는 dronedarone의 경우에도 class IA로 다른 약제들과 같은 수준으로 두 가이드라인에서 권고하고 있다. 다만, Class III에 속하는 dofetilide는 ACC/AHA에만 있는 약물이다.

전부정맥(proarrhythmia)을 비롯한 항부정맥제의 위험을 고려하여 각 약물을 사용하는 점, 환자의 증상 빈도가 감소하고 내약성이 좋을 시 약제 사용의 연장에 관한 점은 ACC/AHA에서만 권고하고 있다. 반면에, 심율동 전환 후 단기간 항부정맥제 치료(short-term antiarrhythmic therapy)는 2012 ESC 가이드라인에 추가된 새 권고안이며, beta-blocker나 disopyramide의 사용에 관한 내용, 그리고 하나의 항부정맥제 실패 시에 다른 항부정맥제 사용 관한 내용 역시 ESC에만 있는 권고안이다(Table 6).

권고하는 문서양식 측면에서 ACC/AHA는 항부정맥제를 Vaughan Williams classification에 따라 분류하여 놓았다. 반면에, ESC의 경우에는 별도의 분류체계 없이 약물명만 나열하여 권고표로 만들어 놓았다. ACC/AHA에서 분류체계로 하고 있는 Vaughan Williams classification에 따라, 먼저 class IA 약제인 disopyramide의 경우 즉시 방출형(immediate release, IR)과 서방형(extended release, ER)제제의 용량을 ACC/AHA에서는 모두 권고하고 있고, 이와 대조적으로, ESC에서는 disopyramide의 서방형 제제에 대한 용량 권고내용은 없다. Quinidine에 대한 용량은 ACC/AHA에서만 매 8시간 마다 324-648 mg으로 권고하고 있다. Class IC에 해당하는 flecainide

는 ACC/AHA는 50-200 mg 매 12시간 마다 투여를 권고하고 있는 반면, ESC에서는 즉시방출형과 flecainide XL로 나누어 각각 100-200 mg 하루 두 번과 200 mg 하루 한번으로 나누어 권고하고 있다. Amiodarone의 경우, ESC에서는 경구 용량만 제시하고 있는 반면에, ACC/AHA에서는 경구 투여 시와 정맥 투여 시로 나누어 상세하게 용량을 권고하고 있다. 미국과 유럽 두 가이드라인에서 모두 sotalol의 권고되는 용량 범위의 최대 용량(maximum dose)이 160 mg으로 동일하다. 다만, 최소 용량(minimum dose)이 ACC/AHA는 40 mg, ESC는 그 2배인 80 mg으로 제시하고 있다(Table 7).

ESC는 약물별 주의사항(precaution)과 금기사항(contraindication)을 각각 분리하여 기술하고 있다. 또한 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)의 구체적 수치까지 나타낸 표현이나 감소된 좌심실 박출률(reduced LV ejection fraction)에 관한 언급 등은 ESC에만 사용하고 있다. 반면에 간 기능(liver function)에 관한 사항은 ACC/AHA에서만 있으며, class IC에 속하는 flecainide와 propafenone의 사용 시 브루가다 증후군(brugada syndrome)에서 주의할 것을 권고하고 있다. Class III에 속하는 amiodarone은 미국과 유럽의 가이드라인에서 QT 간격 연장(prolonged QT interval)에 관한 부분이 동일하게 권고되고 있다. 가장 최신 항부정맥 약물인 dronedarone은 권고 사항이 혈청 크레아티닌(serum creatinine)의 수치나 다른 약과의 병용투여 시 용량에 대한 표현 등으로 ESC에서 더 상세하게 기술되어 있다(Table 8).

동율동 유지에 있어서 항부정맥제 사용에 관하여 ACC/AHA에서만 다루고 있는 약물의 특성과 ESC에서만 다루고

Table 7. Comparison usual dosage for maintenance of sinus rhythm in AF between ACC/AHA and ESC.

Drug	ACC/AHA	ESC
Vaughan Williams class IA		
Disopyramide	· IR: 100-200 mg QID · ER: 200-400 mg BID	· 100-250 mg t.i.d
Quinidine	· 324-648 mg TID	· N/A
Vaughan Williams class IC		
Flecainide	· 50-200 mg BID	· Flecainide: 100-200 mg BID · Flecainide XL: 200 mg QD
Propafenone	· IR: 150-300 mg TID · ER: 225-425 mg BID	· Propafenone: 150-300 mg TID · Propafenone SR: 225-425 mg BID
Vaughan Williams class III		
Amiodarone	· Oral: 400-600 mg for 2-4 weeks, then 100-200 mg QD · IV: 150 mg over 10 min; then 1 mg/min for 6 h; then 0.5 mg/min for 18 h or change to oral dosing; after 24 h, consider decreasing dose to 0.25 mg/min	· Oral: 600 mg QD for 4 weeks, 400 mg QD for 4 weeks, then 200 mg QD
Dofetilide	· 125-500 mcg BID	· N/A
Dronedarone	· 400 mg BID	· 400 mg BID
Sotalol (d,l- Sotalol)	· 40-160 mg BID	· 80-160 mg BID

N/A = not applicable; QD = once daily; BID = twice daily; TID = 3 times a day; QID = 4 times a day; XL = extended release; SR = sustained release.

Table 8. Contraindication and precaution for maintenance of sinus rhythm in ACC/AHA and ESC.

Drug	ACC/AHA	ESC
Vaughan Williams class IA		
Disopyramide	<ul style="list-style-type: none"> · HF · Prolonged QT interval · Prostatism, glaucoma · Avoid other QT interval-prolonging drugs 	<ul style="list-style-type: none"> · Systolic heart failure (Contraindication). · QT-prolonging drugs (Caution)
Quinidine	<ul style="list-style-type: none"> · Prolonged QT interval · Diarrhea 	<ul style="list-style-type: none"> · N/A
Vaughan Williams class IC		
Flecainide	<ul style="list-style-type: none"> · Sinus or AV node dysfunction · HF · CAD · Atrial flutter · Infranodal conduction disease · Brugada syndrome · Renal or liver disease 	<ul style="list-style-type: none"> · Creatinine clearance < 50 mg/mL (Contraindication) · Coronary artery disease (Contraindication) · LV ejection fraction reduction (Contraindication)
Propafenone	<ul style="list-style-type: none"> · Sinus or AV node dysfunction · HF · CAD · Atrial flutter · Infranodal conduction disease · Brugada syndrome · Liver disease · Asthma 	<ul style="list-style-type: none"> · Coronary artery disease (Contraindication) · LV ejection fraction reduction (Contraindication) Renal impairment (Caution)
Vaughan Williams class III		
Amiodarone	<ul style="list-style-type: none"> · Sinus or AV node dysfunction · Infranodal conduction disease · Lung disease · Prolonged QT interval 	<ul style="list-style-type: none"> · QT-prolonging drugs (Caution) · Heart failure (Caution)
Dofetilide	<ul style="list-style-type: none"> · Prolonged QT interval · Renal disease · Hypokalemia · Hypomagnesemia · Diuretic therapy · Avoid other QT interval-prolonging drugs 	<ul style="list-style-type: none"> · N/A
Dronedarone	<ul style="list-style-type: none"> · Bradycardia · HF · Long-standing persistent AF/flutter · Liver disease · Prolonged QT interval 	<ul style="list-style-type: none"> · NYHA class III-IV (Contraindication) · Unstable heart failure (Contraindication) · QT-prolonging drugs (Contraindication) · Powerful CYP3A4 inhibitors (Contraindication) · Creatinine clearance < 30 mg/mL (Contraindication)
Sotalol (d,l-sotalol)	<ul style="list-style-type: none"> · Prolonged QT interval · Renal disease · Hypokalemia · Hypomagnesemia · Diuretic therapy · Avoid other QT interval-prolonging drugs · Sinus or AV nodal dysfunction · HF · Asthma 	<ul style="list-style-type: none"> · LV hypertrophy (Contraindication) · Systolic heart failure (Contraindication) · Pre-existing QT prolongation (Contraindication) · Hypokalaemia (Contraindication) · Creatinine clearance < 50 mg/mL (Contraindication)

있는 약물의 특성이 있다. ACC/AHA에서는 약동학적인 측면에서 주요한 약물 상호작용(major pharmacokinetic drug interactions)에 관한 내용을 기술하여 각 약물 별로 주요 대사 효소와 그에 따라 혈중농도 증가 또는 감소를 화살표로 보기

쉽게 표현하고 있다. 한편, ESC에서는 용량 감소나 약물 중단에 영향을 미치는 심전도(electrocardiography, ECG) 특징과 방실 결정을 낮추는 정도를 각 약물 별로 명시하고 있다.

Table 9. Comparison between ACC/AHA and ESC in recommendations for upstream therapy.

Classification	ACC/AHA	ESC
Drug lists (pts with HF and reduced left ventricular EF)	· ACEIs and ARBs [IIbB]	· ACEIs and ARBs [IIaA]
Drug lists (pts with hypertension)	· ACEIs and ARBs [IIbB]	· ACEIs and ARBs [IIaB]
Statins (patients with coronary artery surgery)	· Reasonable after coronary artery surgery [IIbA]	· Considered after coronary artery bypass grafting, isolated or in combination with valvular interventions [IIaB]
Statins (pts with HF)	· N/A	· [IIbB]
Contraindication (pts without CAD)	· ACEIs, ARB, or statin is not beneficial for primary prevention of AF [IIIb]	· ACEIs, ARB, or statin is not beneficial for primary prevention of AF [IIIc]

EF = ejection fraction; HF = heart failure; CAD; Coronary Artery Disease; ACEI = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB = Angiotensin Receptor Blocker; pts = patients; AF = atrial fibrillation.

미국과 유럽의 심방세동 치료에서 항부정맥 약물요법 가이드라인 비교: 조기치료

일차 예방(primary prevention)으로 새로운 심방세동의 발생이나 심 근육의 구조적 재형성 등을 예방 혹은 지연시키거나, 이차 예방(secondary prevention)으로 재발률이나 영구적 심방세동을 지연시키는 치료로 조기치료(upstream therapy)를 미국과 유럽 두 가이드라인에서 모두 권고하여왔다(Table 9). 2014 ACC/AHA에서는 여전히 조기 치료에 사용되는 관련 약제에 대해 권고하고 있지만, 이와 대조적으로, 2012 ESC에서 여태까지와는 상반되는 최근의 여러 임상 연구 결과를 바탕으로 조기 치료에 대한 확실성에 의문을 제기하고 있다. 특히 조기 치료에 쓰이는 약물인 안지오텐신수용체 차단제(angiotensin-receptor blockers, ARBs)나 불포화 지방산(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)를 가지고 실험한 최근 임상 연구 결과들이 기존의 조기 치료에 쓰이는 약제들의 효과를 증명하는데 실패했다고 말하며 효과가 거의 없는 것으로 보고 있다.

고 찰

본 연구는 선진국에서의 심방세동 가이드라인의 현황을 알아보기 위하여 미국 ACC/AHA 와 유럽 ESC 각각의 기관 사이트를 통하여 개정되어 온 가이드라인 흐름을 조사·분석하였다. 미국의 경우 2003년에 첫 가이드라인 발표를 시작으로 총 7번의 개정을 거치면서 하나의 임상 지침안과 두 번의 포켓 가이드라인(pocket guideline)을 포함하여 2014년에 발행한 최신 임상치료 가이드라인을 현재 사용하고 있다(Table 1). 유럽의 경우는 2003년을 시작으로 2010년과 2012년까지 가이드라인이 꾸준히 발행되고 있다(Table 2). 이를 토대로 본 연구에서는 궁극적으로는 미국과 유럽의 심방세동에 관한 최신 가이드라인을 비교 및 고찰하였다.

미국과 유럽 각 나라별 심방세동 가이드라인의 개정 현황에 대한 조사에서는 미국이 유럽보다 개정되어 온 횟수가 더 많았으며 임상치료지침 등도 발표하여 왔다.³⁵⁾ 미국과 유럽이

같이 발표한 2003년 가이드라인 이후 유럽은 2번의 개정이 있었던 것과 비교하면 미국에서 더 활발하고 세부적인 것들도 개정해 왔음을 알 수 있다.³⁶⁾ 미국의 경우는 최신 약물치료 가이드라인이 2014년 하나인 것에 비해, 유럽의 경우는 2010년 가이드라인을 기본 토대로 추가적 사항들만 2012에서 권고하고 있어서 두 가이드라인을 모두 분석하여서 미국의 가이드라인과 최종 비교·연구하였다.³⁷⁾ 큰 치료목표는 ACC/AHA와 ESC에서 비슷하였으나 세부적으로 항목을 나눈 것이나 특히 권고하는 약제의 종류나 용량의 차이가 다소 있어 일대일의 완전한 비교에는 제약이 따른다. 이러한 이유로 주요 치료방향과 약물들에 초점을 맞추어 두 나라의 가이드라인을 분석하였다.

심박수 조절(rate control)에 있어서 큰 차이로는 내용적인 면보다는 권고하는 치료 목표의 분류(classification)이다. ESC의 경우에는 심박수 조절을 급성(acute)과 장기(long-term)으로 나누고 방실결절 절제(atrioventricular node ablation)까지 모두 나누어 권고사항을 기재하고 있다.³⁸⁾ 이와는 대조적으로, ACC/AHA의 경우는 ESC에서 세 가지로 나눈 분류를 하나로 모아서 하나의 권고표로 제시하고 있다.³⁹⁾ 따라서 유럽 가이드라인이 미국의 가이드라인에 비해 각 세부 분류마다의 추가되는 권고사항들이 더 많다. 그리고 약제를 쓸 때의 조건들도 더 상세하게 나와있다. 즉, 유럽의 가이드라인에서 심박수 조절에 있어서 조금 더 세부적으로 다루고 있다.⁴⁰⁾ 다음으로 심박수를 조절하는 약제의 용량 권고에서는 특이한 점은 dronedarone에 대한 언급은 ESC에만 있다는 것이다.⁴¹⁾ 그리고 amiodarone의 정맥투여 경우에 ACC/AHA는 고정된 용량 범위를 권고하고 있는데, ESC에서는 체중 당으로 용량을 권고하고 있어서 보다 더 환자 상태에 맞춘 용량으로 구체적으로 권고하고 있다.

ESC에서만 유일하게 vernakalant 약제를 권고하고 있는 점은 울동 조절(rhythm control)에서 가장 두드러지는 중요한 사항이다.⁴²⁾ Vernakalant는 ACC/AHA를 비롯한 CCS (Canadian cardiovascular society) 등 다른 나라에서는 전혀 언급되고 있

지 않는 약제이다.⁴³⁾ Vernakalant는 class III에 속하는 항부정맥제로 심방에 존재하는 칼륨 채널(potassium channel)을 막는 작용을 한다.⁴⁴⁾ 이 약이 다른 class III 약제와 다른 점은 심장에서 칼륨을 밖으로 퍼내는(cardiac transient outward potassium current) 특정 채널을 막아 특히 심박수가 높은 상태에서 더 효과적으로 작용할 수 있다는 것이다.⁴⁵⁾ AVRO 등의 임상시험에서는 vernakalant가 안전성(safety)도 좋으며, amiodarone보다도 효과가 더 우수하다는 결과를 내었다.⁴⁶⁾ 미국은 vernakalant에 대하여 2008년 승인을 거부하였고, 이 약의 경구제형 개발 연구에 관해서는 약물 승인 및 개발 시간 등의 문제로 2012년에 중단하였다.⁴⁷⁾ 하지만 이 후에 정맥주사제형 개발 및 판매를 위해 노력하고 경구제형 제제의 개발도 다시 추진할 것이라고 카디움 파마(Cardiom Pharma)사에서 발표한다. 이러한 상황으로 볼 때, 아직 승인이 되지 않은 미국과 캐나다 등 다른 선진국에서도 향후 vernakalant를 승인 할 것이라 예상된다.⁴⁸⁻⁵⁰⁾

동율동 유지를 위한 항부정맥제(antiarrhythmic drugs to maintain sinus rhythm)에 관한 권고안 비교 연구에서는 부정맥치료제에서 큰 주목을 받고 있는 dronedarone을 미국과 유럽 가이드라인에서 모두 ATHENA, EURIDIS 등 관련 임상시험들을 근거로 들면서 언급하고 있는 점이 특징이다.⁵¹⁻⁵³⁾ 중증도의 환자를 제외하고 1차 치료제로 두 가이드라인 모두 dronedarone을 권고하고 있다.⁵⁴⁾ Amiodarone보다 효과는 작으나, 기관 독성이 적고 안전성이 우수하다는 큰 장점으로 이 약제를 두 가이드라인에서 1차 치료제로 권고하고 있는 점이 심방세동 표준치료지침에서 가장 최근 업데이트된 중요한 사항이다.^{55,56)}

항부정맥 약제 간의 비교·분석에서 형식적인 면에서 눈에 띄는 점은 ACC/AHA에서는 Vaughan Williams classification에 따라 좀 더 보기 쉽게 약들을 분류하였고 ESC에서는 별도의 분류가 없이 약물을 제시하고 있다는 것이다. 이 분류체계에 따라 약물의 작용기전이 다르기 때문에 ACC/AHA 가이드라인이 약제들 간의 차이점 파악에 더 용이하다. 이와는 반대로, 각 약제마다의 사용 시 주의사항과 금기에 있어서는 ESC 가이드라인이 두 항목을 더 명확하게 분류하여 권고하고 있다 (Table 7).

항부정맥제에 관한 두 가이드라인에서 또 두드러지는 차이점은 약물동태학적 측면(pharmacokinetic)에 관한 부분이다. ESC와는 달리, ACC/AHA에서는 각 항부정맥제별로 약물동태학적인 부분과 이에 관련한 약물간 상호작용(drug-drug interaction)에 대한 언급을 하고 있다.⁵⁷⁾ 이는 전부정맥(proarrhythmia)의 위험이 있고 다른 약과의 병용 시 주의할 점이 많은 항부정맥제에 있어서 중요하게 생각되는 부분으로 ACC/AHA 가이드라인의 큰 장점이며 중요하게 참고하여야 할 사항으로 보인다.⁵⁸⁾

마지막으로 조기 치료(upstream)에 관한 미국과 유럽의 가이드라인에서 주목할만한 점은 ‘조기 치료가 효과가 과연 있는가’에 관한 사항이다.⁵⁹⁾ 2012 ESC 가이드라인 이전까지는 조기 치료를 심방세동 예방 차원과 재발 방지의 차원에서 권고해왔고 미국은 가장 최신가이드라인에서도 여전히 권고하고 있다.⁶⁰⁾ 하지만 2012년도 유럽의 가이드라인에서는 최근 여러 임상시험들을 근거로 그 효과가 확실치 않고 오히려 조기 치료의 효과 증명에 실패하였다고 언급하고 있다.⁶¹⁾ 하지만 여전히 실제 임상에서는 표준약물치료와 함께 조기 치료에 사용되는 약제들이 같이 처방되고 있다고 마무리함으로써 실질적으로 조기 치료 약제들에 대한 사용을 임상 전문가들의 경험과 판단에 맡기고 있다고 본다.⁶²⁾

항부정맥제를 이용한 부정맥 치료는 그 효과가 만족스럽지 않고 부작용 발생의 위험으로 인해 비록 현재 심방세동 치료의 주류를 이루지만 사용에 주의를 요한다.⁶³⁾ 따라서 당분간 부정맥 치료에 있어서 항부정맥제의 역할은 제한적일 수 밖에 없고 신중하게 다루어져야 한다. 이러한 이유로 적절한 항부정맥제를 적절한 시기에 사용하는 것에 대한 판단과 실제 적용에 있어서 임상약사를 포함한 임상 전문가들의 역할이 매우 중요하다.⁶⁴⁾ 또한 여러 연구기법들이 바탕이 되어 이들 약제의 부작용을 줄이거나 새로운 특성을 지닌 신약개발이 지속적으로 진행되고 있으므로 항부정맥제 치료는 앞으로도 계속 부정맥 치료의 중요한 역할을 담당하리라 예상된다.⁶⁵⁾ 더욱이 국내의 경우 대한심장학회 등 관련 기관에서 공식적으로 발행한 치료지침 또는 약물요법 지침이 없는 실정이다. 이에 따라, 여러 선진국들의 심방세동 가이드라인을 비교·연구하여 항부정맥제 사용에 대한 정확한 이해와, 나아가 궁극적으로는 국제적 동향과 국내 실정에 맞추어 적극적으로 심방세동에서의 항부정맥제 권고안의 정립 및 보완이 필요하다.⁶⁶⁾

결론

본 연구에서는 부정맥 중에서도 심방세동에 대한 미국 ACC/AHA와 유럽 ESC 가이드라인의 현황 조사와 두 나라의 최신 가이드라인을 비교·연구를 실시하였다. 이를 통해 심방세동 가이드라인에 대한 국제적 동향을 파악하고 심방세동의 치료방법으로 심박수 및 율동조절 약물요법의 중요성에 대해 알아보고자 하였다. 이러한 가이드라인 비교 연구는 최근 가이드라인에 업데이트된 중요 치료학적 내용들을 보다 빠르고 정확하게 국내 임상상황에 반영할 자료를 구축하게 한다. 또한, 임상에서 심방세동의 약물요법에 있어서 임상약사의 역할의 필요성과 중요성을 인식하게 한다는 의의를 가진다. 이를 위하여 앞으로 가이드라인에 관한 더 많은 비교분석이 필요하며, 이러한 연구를 토대로 하여 임상약사를 비롯한 임상 전문가들은 국내 심방세동 환자와 임상상황에 맞추어 적절하게 새

로운 권고안들을 적용하여야 할 것이다.

감사의 말씀

이 논문은 2015년도 미래창조과학부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2015R1C-1A1A01053733).

참고문헌

- Gupta S, Tiruvoipati R, Green C. Atrial fibrillation and mortality in critically ill patients: a retrospective study. *Am J Crit Care* 2015;24(4):336-341.
- Lee G, Campbell-Cole C. Recognising and managing atrial fibrillation in the community. *Br J Community Nurs* 2014;19(9):422-426.
- Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2014;11(11):639-654.
- De Backer O, Arnous S, Ihlemann N, *et al.* Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: an update. *Open Heart* 2014;1(1):e000020.
- Aryana A, Singh SK, Singh SM, *et al.* Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm* 2015;12(7):1431-1437.
- Zhirov IV, Romanova NV, Tereshchenko SN, *et al.* Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. *Kardiologiya* 2015;55(3):91-96.
- Cutugno CL. Atrial fibrillation: updated management guidelines and nursing implications. *Am J Nurs* 2015;115(5):26-49.
- Berry E, Padgett H. Management of patients with atrial fibrillation: diagnosis and treatment. *Nurs Stand* 2012;26(22):47-56.
- Moukabary T, Gonzalez MD. Management of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2015;99(4):781-794.
- Greenberg H. Evidence-based pharmacotherapy for rate control in atrial fibrillation. *Crit Care Nurs Q* 2013;36(2):237-243.
- Stead LG, Vaidyanathan L. Evidence-based emergency medicine/systematic review abstract. Rhythm control with electrocardioversion for atrial fibrillation and flutter. *Ann Emerg Med* 2009;54(5):745-747.
- Hargroves D, Ward L. Anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Br J Neurosci Nurs* 2015:Supplement Stroke Clinical Updates:31-37.
- Saltman AE, Gillinov AM. Surgical approaches for atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2009;27(1):179-188.
- Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, *et al.* Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36(1):122-133.
- Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann J, *et al.* Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3):N.PAG.
- Podrid PJ. Aggravation of arrhythmia: a complication of antiarrhythmic drugs. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4(3):311-319.
- Chung R, Houghtaling PL, Tchou M, *et al.* Left ventricular hypertrophy and antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: impact on mortality. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37(10):1338-1348.
- Frommeyer G, Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nat Rev Cardiol*, in press.
- Estrada JC, Darbar D. Clinical use of and future perspectives on antiarrhythmic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(12):1139-1146.
- Torres-Degayón, V, Torres-Murillo JM, Baena-Parejo MI, *et al.* Negative outcomes associated with medication in patients with chronic atrial fibrillation who present at the emergency department. *J Clin Pharm Ther* 2015;40(4):452-460.
- Freeman JV, Simon DN, Go A, *et al.* Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: results from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8(4):393-402.
- Taylor CJ, Hodgkinson J, Hobbs FDR. Rhythm control agents and adverse events in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2010;64(8):1069-1075.
- Camm AJ, Yap YG. What should we expect from the next generation of antiarrhythmic drugs? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10(2):307-320.
- Lee EJ, Kim J. Evaluation of dronedarone as a therapeutic option for patients with atrial fibrillation. *J Clin Pharm Ther* 2014;39(2):112-117.
- Duray GZ, Torp-Pedersen C, Connolly SJ, *et al.* Effects of dronedarone on clinical outcomes in patients with lone atrial fibrillation: pooled post hoc analysis from the ATHENA/EURIDIS/ADONIS studies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22(7):770-776.
- Rosman J, Hoffmeister P, Reynolds M, *et al.* Possible proarrhythmia with dronedarone. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24(1):103-104.
- Allen Lapointe NM, Lokhnygina Y, Sanders GD, *et al.* Adherence to guideline recommendations for antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2013;166(5):871-878.
- Musco S, Conway EL, Kowey PR. Drug therapy for atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92(1):121-141.
- Capucci A, Aschieri D, Villani G. Clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs. *Drugs Aging*. 1998;13(1):51-70.
- Craig T, January L, Samuel W, *et al.* 2-13 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2246-2280.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, *et al.* 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-2747.
- Estes NA III, Halperin JL, Calkins H, *et al.* ACC/AHA/Physician consortium 2008 clinical performance measures for adults with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter. *Circulation* 2008;117:1101-1120.
- Nieuwlaat, R, Connolly, SJ. Lenient rate control is as effective as strict rate control for preventing cardiovascular events in AF. *ACP J Club* 2010;153(2):JC2-4.
- Kowey PR, Breithardt G, Camm J, *et al.* Physician stated atrial fibrillation management in light of treatment guidelines: data from an international, observational prospective survey. *Clin Cardiol* 2010;33(3):172-178.
- Curtis AB. Update on the clinical management of atrial fibrillation: guidelines and beyond. *Postgrad Med* 2011;123(6):7-20.
- Rajagopalan B, Curtis AB. Management of atrial fibrillation: what is new in the 2014 ACC/AHA/HRS guideline? *Postgrad Med* 2015;127(4):396-404.
- Phillips SE. Guideline-specific management of atrial fibrillation. *Formulary* 2010;45(5):156-164.
- Ariansen I, Abdelnoor M, Tveit A, *et al.* Guidelines' criteria for rate control in atrial fibrillation: are they useful? *Scand Cardiovasc J* 2010;44(3):132-138.

40. Dixon BJ, Bracha Y, Loecke SW, *et al.* Principal atrial fibrillation discharges by the new ACC/AHA/ESC classification. *Arch Intern Med* 2005;165(16):1877-1881.
41. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, *et al.* Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16(1):6-14.
42. Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC guidelines. *Europace* 2014;16(2):162-173.
43. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, *et al.* Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J* 2013;34:1471-1474.
44. Chen S, Liu S, Purerfellner H. Vernakalant as a novel anti-arrhythmic agent for converting of atrial fibrillation, molecular mechanism, updated clinical efficacy, and future development. *Curr Pharm Des.* in press.
45. Conde D, Baranchuk A. Vernakalant for the conversion of atrial fibrillation: the new kid on the block? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19(4):299-302.
46. Rudiger A, Breitenstein A, Arrigo M, *et al.* Suitability, efficacy, and safety of vernakalant for new onset atrial fibrillation in critically ill patients. *Crit Care Res Pract.* in press.
47. Camm AJ. The vernakalant story: how did it come to approval in Europe and what is the delay in the U.S.A? *Curr Cardiol Rev* 2014;10(4):309-314.
48. Duggan ST, Scott LJ. Intravenous vernakalant: a review of its use in the management of recent-onset atrial fibrillation. *Drugs* 2011;71(2):237-252.
49. Ehrlich JR, Nattel S. Novel approaches for pharmacological management of atrial fibrillation. *Drugs*, 2009;69(7):757-774.
50. Mao ZL, Townsend RW, Gao Y, *et al.* Population Pharmacokinetics of Vernakalant Hydrochloride Injection (RSD1235) in Patients With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter. *J Clin Pharmacol* 2012;52(7):1042-1053.
51. Torp-Pedersen C, Crijns HJ, Gaudin C, *et al.* Impact of dronedarone on hospitalization burden in patients with atrial fibrillation: results from the ATHENA study. *Europace* 2011;13(8):1118-1126.
52. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, *et al.* Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357(10):987-999.
53. Rosa GM, Bianco D, Parodi A, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of dronedarone, a new antiarrhythmic agent for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10(12):1751-1764.
54. Iannone P, Haupt E, Flego G, *et al.* Dronedarone for atrial fibrillation: the limited reliability of clinical practice guidelines. *JAMA Intern Med* 2014;174(4):625-629.
55. Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D, *et al.* A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study: Randomized, Double-Blind Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of DrOnedarone [400 mg bid] Versus Amiodarone [600 mg qd for 28 days, then 200 mg qd thereafter] for at least 6 months for the maintenance of sinus rhythm in patients with AF. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21(6):597-605.
56. Lee EJ, Kim J. Evaluation of dronedarone as a therapeutic option for patients with atrial fibrillation. *J Clin Pharm Ther* 2014;39(2):112-117.
57. Turgeon J, Murray KT, Roden DM. Effects of drug metabolism, metabolites, and stereoselectivity on antiarrhythmic drug action. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1990;1(3):238-260.
58. Lin CY, Lin YJ, Lo LW, *et al.* Factors predisposing to ventricular proarrhythmia during antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients with structurally normal heart. *Heart Rhythm* 2015;12(7):1490-1500.
59. Calò L, Martino A, Ciccaglioni A, *et al.* Upstream effect for atrial fibrillation: still a dilemma? *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34(1):111-128.
60. Kumagai K. Upstream therapy for atrial fibrillation. *Nihon Rinsho* 2013;71(1):86-90.
61. Goette A, Hammwöhner M, Bukowska A. Upstream therapy for atrial fibrillation. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2014;25(1):33-40.
62. Danelich IM, Reed BN, Hollis IB, *et al.* Clinical update on the management of atrial fibrillation. *Pharmacotherapy* 2013;33(4):422-446.
63. Pandya B, Lambiase PD. An avoidable antiarrhythmic side effect. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2006;67(1):M14-15.
64. Shu J, Zhou J, Patel C, *et al.* Pharmacotherapy of cardiac arrhythmias--basic science for clinicians. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(11):1454-1465.
65. Heijman J, Voigt N, Dobrev D. New directions in antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Future Cardiol* 2013;9(1):71-88.
66. Darbar D, Roden DM. Future of antiarrhythmic drugs. *Curr Opin Cardiol* 2006;21(4):361-337.