



심방세동 환자의 심율동전환 시행 전 · 후 warfarin 치료의 적절성 평가

문정연^{1*} · 김보람¹ · 조은정¹ · 조윤숙¹ · 한현주¹ · 최의근²

¹서울대학교병원 약제부, ²서울대학교병원 순환기내과

(2016년 5월 18일 접수 · 2016년 8월 10일 수정 · 2016년 8월 11일 승인)

Evaluation of Peri-procedural Warfarin Therapy Undergoing Cardioversion in Patients with Atrial fibrillation

Jung-Yeon Moon^{1*}, Bo-Ram Kim¹, Eun-Jung Jo¹, Yoon-Sook Cho¹, Hyun-Joo Han¹, and Eue-Keun Choi²

¹Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul 03080, Republic of Korea

²Department of Cardiology, Seoul National University Hospital, Seoul 03080, Republic of Korea

(Received May 18, 2016 · Revised August 10, 2016 · Accepted August 11, 2016)

ABSTRACT

Objective: Direct current cardioversion for atrial fibrillation could be associated with the risk of thromboembolic events. Anticoagulation therapy with warfarin (INR 2.0–3.0) is recommended 3 weeks before and 4 weeks after cardioversion to reduce the risk of thromboembolism. This study evaluated warfarin therapy in pharmacist-managed anticoagulant services (ACS). **Methods:** This retrospective study was performed in 106 patients with atrial fibrillation from 2012 to 2013. The primary efficacy endpoint was the composite of stroke, transient ischemic attack, myocardial infarction, and cardiovascular death. The primary safety measure was major bleeding. To evaluate the peri-procedural effects of warfarin treatment, we studied whether target INR was maintained, as well as the maintenance period of the therapeutic range. Quality of treatment was measured by time in therapeutic range (TTR) by using the Rosendaal method. **Results:** There were no thromboembolic events, but TEE examination at time of cardioversion showed a left atrial thrombus in three patients (2.8%). Bleeding complications after cardioversion occurred in 2 patients (1.9%). The average INR value at the time of cardioversion was 2.59±0.8, and was within the therapeutic range in 83 patients (78%). Analysis of the patients in whom the value was within the therapeutic range twice consecutively showed that the ratio of TTR was 80% and the therapeutic range was maintained in 67 patients (63%) for an average of 4.90 weeks prior to cardioversion. Similarly, 76 patients (72%) had a stable INR within the therapeutic range for an average of 5.70 weeks and a mean TTR of 83%. **Conclusion:** Pharmacists significantly contributed to appropriate warfarin treatment with close monitoring during cardioversion. Likewise, active pharmacist monitoring and systemic management should be considered to reduce thromboembolism and bleeding complications in the peri-cardioversion period.

KEY WORDS: Warfarin, direct current cardioversion, time in therapeutic range, anticoagulant services

심방세동은 가장 흔하게 나타나는 빈맥성 부정맥으로 연령이 높아짐에 따라 발병률이 점차 증가한다.¹⁾ 우리나라에서도 고령화에 따라 발병률이 높아지고 있으며 40세 이상은 0.7%, 65세 이상에서는 발병률이 2.1%에 이른다.²⁾ 심방세동은 뇌졸중 발생에 있어 주요한 위험인자로 작용하며 심방세동이 있는 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 뇌졸중 발생위험이 5배 가량 증가하게 된다고 알려져 있다.³⁾

따라서 심방세동의 임상적 증상을 개선하고 합병증 발생을 예방하기 위해 항부정맥제를 투여하며 이후에도 증상이 지속되는 경우 전기적 심율동전환을 시행하게 된다. 심율동전환은 불규칙적인 심장박동을 정상동율동으로 전환하기 위한 치료로 심율동전환시 발생할 수 있는 혈전을 예방하기 위해 경구용 항응고제를 투여해야 한다. 2014년도 미국심장학회의 심방세동 관리에 관한 치료지침과 대한심장학회 부정맥연구회의

*Correspondence to: Jung-Yeon Moon, Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea
Tel: +82-2-2072-3926, Fax: +82-2-2072-3765
E-mail: pharmjy@snuh.org

비판막성 심방세동 치료지침에서는 심율동전환을 시행하는 경우 시행 최소 3주전, 시행 이후 최소 4주 동안 경구용 항응고제 투여를 권고하고 있으며 warfarin의 경우 해당기간 동안 International Normalized Ratio(INR)을 2.0-3.0의 범위로 유지하도록 추천하고 있다.^{4,5)}

심율동전환 시행 당일 INR과 색전증 발생빈도와의 연관성에 대해 분석한 연구는 있으나 현행 치료지침의 권고에 따라 심율동전환 시행 전후 목표 INR 유지여부 평가와 합병증 발생률의 비교분석에 대한 국내연구는 현재까지 보고된 바 없다. 따라서 본 연구는 심율동전환 계획이 있는 환자에게 warfarin을 통한 적절한 warfarin 치료요법을 실시하고 지속적인 예후 관리가 이루어지고 있는지 치료요법을 평가하고자 하였다.

Warfarin은 치료역이 좁은 약물로 유지용량의 개인차가 존재하고 과도한 약효발현으로 인한 출혈부작용이 뒤따를 수 있기 때문에 투여기간 동안 치료범위를 유지하도록 모니터링이 필요하다. 항응고상담실(Anticoagulant Service, ACS)은 지속적인 INR 모니터링을 통해 warfarin 용량조절로 부작용을 예방함으로써 환자에게 안전하게 약물이 투여될 수 있도록 약사를 중심으로 중재업무를 제공하고 있다. 따라서, 심율동전환 계획이 있는 환자들이 목표 INR을 치료지침에 따라 적절히 유지하여 지속적인 합병증 예방관리가 이루어지고 있는지 warfarin 사용 현황을 평가하여, 향후 적절한 항응고치료요법을 실시하고 안전한 warfarin 약물요법을 제공하는데 기여하고자 하였다.

연구 방법

연구대상

2012년 1월부터 2013년 12월까지 약 1800 병상 규모의 한 3차 의료기관의 순환기내과에서 심방세동을 진단받은 만 18세 이상 성인으로 warfarin을 복용하며 ACS 상담이 의뢰된 환자 중 심율동전환을 시행한 106명을 대상으로 하였다. 심율동전환 예정 환자에게 적절한 항응고치료요법의 방향을 제시하기 위한 ACS 상담기록 분석은 106명 중 warfarin 복용을 시작하며 ACS 상담이 의뢰된 환자 78명을 대상으로 하였다. 본 연구는 원내 생명윤리심의위원회의 승인하에 진행되었다(IRB No.H-1508-055-694).

자료수집

ACS 상담기록과 전자의무기록지(Electronic medical record, EMR)을 바탕으로 자료를 수집하였으며 대상환자의 성별, 연령, 체중, 키, 병존질환, INR 수치, ACS 상담 시 용량조절 기록과 혈전색전증, 출혈부작용 발생여부를 조사하여 Microsoft Excel 2013을 이용하여 평균 및 표준편차를 구하였다.

분석방법

Warfarin을 통한 항응고치료의 적절성을 평가하기 위해 심율동전환 시행일을 기준으로 (1) 시행 이전 3주 동안 목표 INR 유지여부, (2) 시행 이후 4주 동안 목표 INR 유지여부, (3) Time in therapeutic range(TTR), (4) 심율동전환 시행 당일 INR, (5) 심율동전환 시행 전후 혈전색전증, 출혈부작용 발생여부를 분석하였다. TTR은 Rosendaal method를 사용하여 분석하였다.⁶⁾

ACS 상담 기록 분석은 106명 중 ACS 상담 의뢰일에 실제로 warfarin 복용을 시작한 환자 78명을 대상으로 하였다. Warfarin 복용시작 한 달 이후 INR이 목표범위 이내로 2회 연속 유지되었을 때 치료범위에 도달한 것으로 정의하였고 이때의 warfarin 주간용량을 유지용량으로 산출하였다.⁷⁾

연구 결과

인구학적 특성

대상환자 106명은 평균 68.6±10.6세였으며 남성이 68%(72/106), 여성이 33%(34/106)로 남성이 2배 이상 높게 나타났다(Table 1). 병존질환으로는 고혈압이 49%(52/106)로 가장 높게 나타났으며 당뇨 27%(29/106), 울혈성 심부전 14%(15/106) 순의 빈도를 보였다. 심방세동 환자에서 혈전색전증 발생 위험도를 평가하는 기준이 되는 CHA₂DS₂-VASc score⁴⁾는 score 0과 score 1에 38%(40/106)의 환자가 분포하고 있었다.

Table 1. Patients characteristics.

		Patients(n=106)	
Demographic characteristics, mean±SD	Age	68.66±10.6	
	Gender, n(%)	Female	34(33)
		Male	72(68)
	BMI*(kg/m ²)	25.26±9.65	
Clinical characteristics, n(%)	Underlying disease		
	Congestive heart failure	15(14)	
	Hypertension	52(49)	
	Diabetes mellitus	29(27)	
	Prior stroke, Transient ischemic attack	9(8)	
	Prior thromboembolism	3(3)	
	Myocardial infarction	1(1)	
	CHA ₂ DS ₂ -VASc score		
	0-1	40(38)	
2	29(27)		
>2	37(35)		
Antiarrhythmic drugs			
Amiodarone	92(86)		
Propafenone	4(4)		
Flecainide	2(2)		
Antiplatelet drug			
Aspirin	42(39)		
Clopidogrel	4(4)		

*BMI, body mass index

Table 2. Evaluation of warfarin therapy pre- and post-DCC*.

	Patients(n=106, mean±SD)
Patients maintaining target INR before DCC, n(%)	67(63%)
Maintenance period of target INR before DCC (weeks)	4.90±2.79
TTR ^a for 3weeks before DCC (%)	80±28
Patients maintaining target INR after DCC, n(%)	76(72)
Maintenance period of target INR after DCC(weeks)	5.70±3.04
TTR for 4weeks after DCC(%)	83±27

*DCC, direct current cardioversion; ^aTTR, time in therapeutic range

항부정맥제 중 amiodarone를 복용한 과거력이 있는 환자는 86%(92/106)였으며 39%(42/106)의 환자는 항혈소판제인 aspirin을 복용한 경험이 있었다.

Warfarin을 통한 항응고치료 평가

심방세동 관리에 관한 기존 치료지침에서 심율동전환 시행 환자에게 warfarin을 통한 항응고치료요법을 유지하도록 권고하는 치료지침 준수여부 및 항응고치료효과를 평가하였다. 심율동전환 시행일을 기준으로 이전 3주의 기간을 pre-DCC, 시행 이후 4주의 기간을 post-DCC로 기간을 나누어 분석하였다 (Table 2). 시행 이전 3주 동안의 항응고치료효과를 평가하기 위해 106명을 대상으로 TTR을 산출한 결과 평균 80±28%로 확인되었으며 시행 이전 INR을 치료범위 이내로 유지한 환자는 63%로 평균 4.90±2.79주 동안 유지한 것으로 나타났다. 심율동전환 시행 이후 72%(76/106)의 환자가 평균 5.70±3.04주 동안 목표 INR을 유지하였으며 post-DCC 기간 동안의 TTR은 83±27%로 산출되었다. 또한 심율동전환 시행 당일 INR을 조사한 결과 평균 INR은 2.59±0.8였으며 106명 중 83명(78%)의 환자가 목표 INR 범위에 속하였다(Fig. 1).

심율동전환 시행 전후 혈전색전증, 출혈부작용 발생빈도
대상환자 중 심율동전환 전후 전신색전증, 심근경색, 뇌졸중

과 같은 혈전색전증 관련 합병증이 발생한 환자는 확인되지 않았다. 그러나 심율동전환 시행당일 3명의 환자에서 경식도 초음파 상 좌심방혈전이 발견되어 심율동전환 시행이 취소되었다(Table 3). Patient 1과 patient 2의 경우 관련 기저질환으로 고혈압을 가지고 있었고 시행당일의 INR은 치료범위 이내에 속하였지만(INR 2.27, INR 2.44) 치료지침에서 제시하는 시행 이전 3주 동안 목표 INR을 유지하지 못하였다. Patient3의 경우 시행 이전 2.57주 동안 치료범위를 유지하였음에도 불구하고 좌심방혈전이 발견되었다. 3명의 환자는 기존의 목표 INR(2.0-3.0)이 2.5-3.0으로 상향 조절되었고 warfarin을 유지하며 심율동전환을 연기하였으나 이후 혈전색전증이 발생한 환자는 없었다.

심율동전환 시행 후에는 두 명의 환자에서 출혈부작용이 확인되었다. 잇몸출혈이 발견된 환자는 시행 2주 뒤에 발생하였으며 INR은 3.00이었다. 이 환자의 경우 ACS 상담일자를 준수하지 않았고 검사를 주기적으로 하지 않아 INR 변동이 크게 나타나 치료범위 유지를 실패한 것이 주원인으로 분석되었다. 심율동전환 시행 7주 후 INR 3.50에서 혈변과 눈출혈, 혈흉이 발생한 환자는 이후 warfarin 복용을 중단하였다. 심율동전환 시행 이전 3주, 시행 이후 4주 동안 목표 INR을 안정적으로 유지하지 못하였고 권고한 상담일자가 지켜지지 않았던 것이 원인이었다.

ACS 상담기록 분석

ACS 상담기록 분석은 106명중 ACS 상담 의뢰일에 실제로 warfarin 복용을 시작한 환자 78명을 대상으로 하였으며 심율동전환을 시행하기 이전까지의 기록을 조사하였다(Table 5). 78명의 환자는 4 mg 또는 5 mg로 warfarin 복용을 시작하였고 심율동전환을 시행하기까지 평균 15.63±4.93주 동안 warfarin을 유지하였다. Warfarin 복용과 ACS 상담의 필요성, 음식 및 약물 상호작용을 설명하는 복약지도를 실시하는 첫 상담을 포함하여 복용시작 한 달 이내에는 평균 5.04±0.72회의 INR 모니터링을 하였고 목표 INR에 도달하기까지 9.97±3.83주가 소요되었으며 이 기간 동안 8.13±3.39번의 상담이 진행된 것으로 조사되었으며, 유지용량은 주간용량을 기준으로 산출하였

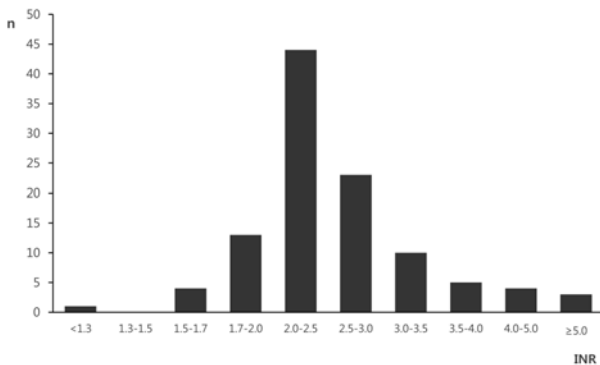


Fig. 1. INR at time of DCC.

Table 3. Cases of thromboembolic events before and after DCC*.

Patients Number	CHA ₂ DS ₂ -VASC score	Relevant Medical History	Event	Time of event occurrence	INR at time of DCC	Maintenance period of target INR before DCC (weeks)	
1	58/M	1	Hypertension	LA thrombus	At time of DCC	2.27	0
2	55/M	1	Hypertension	LA thrombus	At time of DCC	2.44	0
3	65/M	1	-	LA thrombus	At time of DCC	4.99	2.57

*DCC, direct current cardioversion;

Table 4. Cases of bleeding complications before and after DCC*.

Patients Number	CHA ₂ DS ₂ -VASC score	Relevant Medical History	Event	Time of event occurrence	INR at time of DCC	INR at time of event	Maintenance period of target INR Before DCC (weeks)	
4	41/M	1	Hypertension Thromboembolism	Gum bleeding	2 weeks after DCC	2.65	3.00	-
5	59/M	1	Hypertension	Melena Ocular bleeding Hemothorax	7 weeks after DCC	2.23	3.50	-

*DCC, direct current cardioversion

Table 5. Analysis of anticoagulation services.

	Patients(n=78, mean±SD)
Start dose of warfarin (mg/day)	4.46±0.65
Maintenance period of warfarin before DCC* (weeks)	15.63±4.93
Number of follow-up in ACS [□] before DCC	8.91±2.68
Number of follow-up within 1 month after initiating warfarin	5.04±0.72
Number of follow up until achieve target INR	8.13±3.39
Maintenance period of warfarin until achieving target INR (weeks)	9.97±3.83
Maintenance dose of warfarin (mg/week, mean±SD)	22.68±8.32

*DCC, direct current cardioversion; [□]ACS, Anticoagulant service

을 때 평균 22.68±8.32 mg이었다

고찰 및 결론

본 연구는 ACS를 통해 관리받은 환자를 대상으로 심율동전환 전후에 실시되고 있는 warfarin 치료요법의 현황을 분석하고 적절성을 평가하였으며 시행 전후 합병증의 발생빈도와 요인을 후향적으로 연구하였다.

기존의 연구들을 통해서도 심율동전환 전후 혈전색전증 예방을 위해 warfarin을 복용하는 환자의 INR 유지 필요성은 입증되어 왔다. 635명의 심방세동 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 warfarin을 복용하며 심율동전환을 실시한 508명 중 뇌졸중이나 일시적 뇌허혈이 발생한 환자는 5명으로 낮은 비율로 발생하였다고 보고하였다.⁸⁾ Hansen et al은 심율동전환을 시행한 16,274명을 대상으로 심율동전환 시행 이전 warfarin

복용한 군과 복용하지 않았던 군의 혈전색전증 발생율을 비교 분석하였으며 warfarin 복용군의 혈전색전증 발생율은 시행 30일 이내에 4/100 patient-years, 1년 이내에 1.8/100 patient-years으로 나타난 반면 warfarin을 복용하지 않았던 군에서는 30일 이내에 10.33/100 patient-years, 1년 이내에 3.18/100-patient-years로 warfarin 복용군에 비해 발생율이 유의하게 높게 나타난 것으로 보고되었다.⁹⁾ 심율동전환 시행전 항응고제를 3주이상 투여한 환자를 대상으로 심율동전환 시행 당일의 INR과 혈전색전증 발생의 관련성을 분석한 연구에서는 INR이 1.5-2.4인 군에서 INR이 2.5 이상이었다는 군보다 심율동전환 이후 혈전색전증 발생율이 유의한 차이를 나타내며 목표 INR 유지의 중요성이 입증하였다(INR 1.5-2.4 유지군 0.93% vs INR 2.5이상 유지군 0%).¹⁰⁾

기존의 연구들은 심율동전환 시행 시 항응고치료요법 실시 여부에 따른 합병증 발생빈도를 비교하거나 시행당일 INR과

합병증 발생의 관련성을 분석한 것이 주된 연구였다. 그러나 치료지침에 따른 항응고치료를 유지하며 적절한 관리가 이루어지고 있는지 평가한 연구는 현재까지 진행되지 않았다. 본 연구에서는 ACS 상담을 통해 치료지침에서 권고하는 심율동전환 시행 이전 최소 3주, 시행 이후 최소 4주 동안 목표 INR을 유지하고 있음을 확인하였다. 2012년도 Chest 치료지침¹¹⁾ Connolly et al의 연구에서 TTR이 65%이상 유지되었을 때 clopidogrel과 aspirin을 병용할 때보다 뇌졸중, 심근경색, 전신색전증과 같은 혈전색전증 발생율이 감소한다고 제시한 것과 비교했을 때 본 연구에서 대상환자의 TTR이 80% 이상으로 나타나 치료효과가 적절하게 나타나고 있음을 입증하였다.¹²⁾

또한 본 연구에서는 혈전색전증이 발생한 환자가 보고되지 않았고 출혈관련 부작용의 발생도 낮은 빈도에 그쳐 안전한 warfarin 약물요법이 실시되고 있음을 보여주었다. 최근에는 새로운 경구용 항응고제와 warfarin 복용군을 비교하는 연구가 활발하게 이루어지고 있으며 warfarin 복용군에 대한 결과를 보면 Coleman et al의 연구에서는 심율동전환 시행 이전 warfarin을 복용한 군에서 시행 이후 뇌혈관장애나 일과성 뇌허혈은 0.97%, 출혈부작용은 1.02%가 발생하였다고 보고하였다.¹³⁾ 492명의 심방세동 환자를 대상으로 한 연구에서도 심율동전환 시행 이후 뇌졸중은 0.41%, 전신색전증은 0.2%, 심근경색은 0.2%가 발생하여¹⁴⁾ 앞선 연구들과 비교하였을 때도 혈전색전증이나 출혈부작용이 보다 적게 발생한 것을 확인할 수 있었다.

Warfarin을 통한 항응고치료효과가 적절하게 유지되고 합병증 발생을 또한 현저히 낮게 나타난것은 ACS 상담이 수반된 것과 연관성이 있다. Warfarin은 치료역이 좁고 개인간의 용량차의 차이가 크게 존재하기 때문에 주의깊은 모니터링이 필요한 약물로 환자 교육뿐만 아니라 부작용 발현의 감소에 있어서도 ACS 상담이 필요하다. 많은 연구들을 통해 ACS 상담을 진행함으로써 warfarin과 관련된 출혈부작용이 감소하고 상담 시행 후 시행 이전에 비교하여 치료범위 유지율이 증가하고 환자 만족도 증가에 기여하고 있다는 것이 부각되어 왔다.¹⁵⁻¹⁶⁾ Warfarin을 복용하고 있는 6,634명을 대상으로 한 대규모 연구에 따르면 ACS 상담 환자에서 warfarin과 관련된 합병증이 대조군에 비해 39% 낮게 나타났으며 치료범위 이내에 도달했던 일수를 비교했을 때도 ACS 상담 환자군은 63.5%, 대조군은 55.2%로 유의한 차이를 보였다.¹⁷⁾ ACS 업무의 중요성은 이외에도 여러 연구를 통해 잘 알려져 있으며 본 연구 또한 ACS 상담의 필요성과 효과를 입증하는 근거가 될 수 있을 것이다.

본 연구는 심율동전환 시행 전후 warfarin을 통한 항응고치료요법에 대한 전반적인 평가를 수행하였고 향후 심율동전환 계획이 있는 환자에게 warfarin 치료계획의 방향을 제시했다는 점에서 의의가 있다. 또한 ACS 상담을 통해 주의깊은 모니

터링과 warfarin 용량조절을 받은 환자에서 효과적인 항응고 치료가 이루어지고 있음을 확인할 수 있었다. 추후에도 심율동전환을 계획하는 경우 혈전색전증 및 출혈부작용을 최소화하기 위해 항응고상담실을 통한 체계적인 관리가 필요할 것으로 사료된다.

그러나 단일 의료기관에서 시행한 소규모 연구로 대상환자 수가 적어 분석에 한계가 있었다. 또한 심방세동 환자가 울동전환을 amiodarone을 복용하며 warfarin을 병용하는 경우 약물상호작용이 나타날 수 있기 때문에 이에 따른 warfarin 용량의 변화에 대한 비교분석이 심층적으로 이루어지지 않은 것은 본 연구의 한계점이다. 향후 대규모의 연구가 필요할 것이며 ACS 상담이 의뢰한 환자와 의뢰하지 않은 환자군의 심율동전환 시행 전후 합병증 발생빈도 비교와 더불어 최근 점차 사용량이 증가하고 있는 dabigatran, rivaroxaban, apixaban 과 같은 새로운 경구용 항응고제를 복용하는 환자군에 대한 추가적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

1. Heeringa, J., D.A. van der Kuip, A. Hofman, *et al.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27(8):949-53.
2. Jeong, J.H. Prevalence of and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Korean Adults Older than 40 Years. *J Korean Med Sci* 2005;20(1):26-30.
3. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8):983-8.
4. January, C.T., L.S. Wann, J.S. Alpert, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Circulation* 2014;130(23):2071-104.
5. The Korean Heart Rhythm Society's 2014 Statement on Antithrombotic Therapy for Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Korean Heart Rhythm Society. *Korean Cir J* 2015;45(1):9-19.
6. Rosendaal, F.R., S.C. Cannegieter, F.J. van der Meer, *et al.* A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69(3):236-9.
7. Garcia, D., S. Regan, M. Crowther, *et al.* Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: Implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest* 2005;127(6):2049-56.
8. Apostolakis, S., K.G. Haeusler, M. Oeff, *et al.* Low stroke risk after elective cardioversion of atrial fibrillation: An analysis of the Flec-SL trial. *Int J Cardiol* 2013;168(4):3977-81.
9. Hansen, M.L., R.M. Jepsen, J.B. Olesen, *et al.* Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 2015; 17(1):18-23.
10. Gallagher, M.M., B.J. Hennessy, N. Edvardsson, *et al.* Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):926-33.
11. Ageno, W., A.S. Gallus, A. Wittkowsky, *et al.* Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed:

- American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e44S-88S.
12. Connolly, S.J., J. Pogue, J. Eikelboom, *et al.* Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118(20):2029-37.
 13. Coleman, C.M., S. Khalaf, S. Mould, *et al.* Novel Oral Anticoagulants for DC Cardioversion Procedures: Utilization and Clinical Outcomes Compared with Warfarin. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38(6):731-37.
 14. Cappato, R., M.D. Ezekowitz, A.L. Klein, *et al.* Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35(47):3346-55.
 15. Kyoung nam Ye, Jae youn Kim, Jung mi Oh, *et al.* Effect of anticoagulation service on patients treated with warfarin. *J Kor Soc Health-Syst Pharm* 2005;22(1):46-53.
 16. Willey, M.L., L. Chagan, T.S. Sisca, *et al.* A pharmacist-managed anticoagulation clinic: six-year assessment of patient outcomes. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(10):1033-37.
 17. Witt, D.M., M.A. Sadler, R.L. Shanahan, *et al.* Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest* 2005;127(5):1515-22.