

利伐沙班与华法林治疗非瓣膜性心房颤动的临床综合评价[△]

王超花^{1*}, 于焕君^{1#}, 郭瑞臣² (1. 山东省东阿县人民医院药学部, 山东 聊城 252200; 2. 山东大学齐鲁医院临床药理研究所, 济南 250000)

中图分类号 R973⁺.2

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)07-0862-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.020



摘要 目的:构建利伐沙班综合评价指标体系,用于利伐沙班与华法林治疗非瓣膜性心房颤动的临床综合评价,为卫生政策制定和临床合理用药提供循证证据。方法:采用德尔菲法和层次分析法建立综合评价指标体系并确定各指标权重,通过临床观察研究、Meta分析、调查问卷、药品说明书、指南共识和官方网站等搜集相关证据资料,由专家根据安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性和创新性各维度证据资料对利伐沙班和华法林治疗非瓣膜性心房颤动分别进行评分,结合指标权重和专家评分得到指标最终得分,各指标得分累加得利伐沙班和华法林综合评价总分,比较两者总分。结果:所构建的利伐沙班综合评价体系包括6个一级指标和21个二级指标;利伐沙班综合评价得分为85.12分,华法林综合评价得分为71.45分。结论:利伐沙班用于非瓣膜性心房颤动的临床综合价值高于华法林,可为国家医保政策和临床合理用药提供参考依据。

关键词 利伐沙班;华法林;心房颤动;临床综合评价

Clinical Comprehensive Evaluation of Rivaroxaban and Warfarin in the Treatment of Nonvalvular Atrial Fibrillation[△]

WANG Chaohua¹, YU Huanjun¹, GUO Ruichen² (1. Dept. of Pharmacy, Shandong Dong'e County People's Hospital, Shandong Liaocheng 252200, China; 2. Clinical Pharmacology Research Institute, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To construct the comprehensive evaluation index system of rivaroxaban for clinical comprehensive evaluation of rivaroxaban and warfarin in the treatment of nonvalvular atrial fibrillation, so as to provide evidence-based evidence for health policy formulation and clinical rational drug use. **METHODS:** The Delphi and Analytic Hierarchy Process were used to establish a comprehensive evaluation index system and determine the weights of each indicator. Relevant evidence data were collected through clinical observation studies, Meta-analysis, questionnaires, drug instructions, guideline consensus and official website, the experts scored rivaroxaban and warfarin in the treatment of nonvalvular atrial fibrillation according to the evidence data of safety, effectiveness, economy, suitability, accessibility and innovation. Final score of the indicator was obtained by combining the weight of the indicator and the expert score. The total score of rivaroxaban and warfarin were added together, and the total score of the two was compared. **RESULTS:** The constructed comprehensive evaluation system of rivaroxaban included 6 first-level indicators and 21 second-level indicators; the comprehensive evaluation score of rivaroxaban was 85.12 points, and the comprehensive evaluation score of warfarin was 71.45 points. **CONCLUSIONS:** The clinical comprehensive value of rivaroxaban is higher than that of warfarin in the treatment of nonvalvular atrial fibrillation, which can provide reference basis for national medical insurance policies and rational clinical medication.

KEYWORDS Rivaroxaban; Warfarin; Atrial fibrillation; Clinical comprehensive evaluation

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是一种室上性快速性心律失常,伴不协调心房电激动和无效的心房收缩^[1-2]。我国AF患病率为1.8%^[3]。98.7%为非瓣膜性心房颤动(nonvalvular atrial fibrillation, NVAf),包括未合并机械瓣置换术后及中、重度二尖瓣狭窄的AF^[4,5]。AF可增加缺血性脑卒中及体循环动脉栓塞风险,患者需长期进行抗凝治疗,如口服维生素K拮抗剂华法林预防AF患者脑卒中发生^[6]。近年来,多个指南及

共识推荐新型口服抗凝血药(new oral anticoagulant, NOAC)利伐沙班为NVAf的首选抗凝血药^[2,4,7]。2019年,利伐沙班被列为第5批国家组织集中带量采购(以下简称“集采”)药品;2022年,国家医保目录解除利伐沙班医保报销限定条件。华法林在医保目录中属于甲类药品,而利伐沙班仍为乙类药品。本研究旨在建立多维度综合评价方法,对利伐沙班与华法林治疗NVAf进行临床综合评价,为其临床合理应用提供依据,为国家医保政策提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 评价体系的构建

本研究参照《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》《心血管病药品临床综合评价技术指南(2022年版试

[△] 基金项目:山东省卫生健康委员会-山东省第二批药品临床综合评价项目(No. 2022YZ018)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: wang3181436@126.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: 736434832@qq.com

行)》和《心血管慢病药品临床综合评价杭州专家共识》^[8],采用文献调查方法,并咨询心血管专家,初步确定六大维度指标;采用德尔菲和层次分析方法,邀请10名临床专家和5名药理学专家填写调查问卷,确定一级、二级评价指标和指标权重。

采用Likert 5级评分法进行指标评分。采用Saaty 1-9九段标度等级表比较两两指标,获得各指标重要性评分;通过SPSSAU数据科学分析平台进行矩阵一致性检验,得到一致性比率(CR), $CR < 0.1$ 认为矩阵具有满意的一致性。权威程度(Cr)为专家学术水平、指标判断依据和熟悉程度的算数平均值, $Cr \geq 0.7$ 认为研究结果可靠。专家积极程度以问卷的有效回收率表示。专家的协调程度以肯德尔和谐系数W表示, $W > 0.8$ 说明一致性程度很强。

1.2 证据资料的搜集

通过临床观察研究、Meta分析、调查问卷、药品说明书、指南及共识和官方网站等,搜集相关证据资料。(1)临床数据源于2020年1月至2023年5月山东省东阿县人民医院(以下简称“我院”)使用利伐沙班或华法林预防栓塞风险的NVAf患者,各100例,治疗时间均为12个月,对比两组患者栓塞、出血发生情况。(2)Meta分析:计算机检索中国知网、PubMed、维普数据库、万方数据库和中华医学期刊全文数据库,检索时限为建库至2023年5月,纳入利伐沙班对比华法林治疗NVAf的随机对照试验(RCT),利用Cochrane Handbook 5.1.0对

RCT进行质量评价,使用RevMan 5.4软件进行Meta分析,对比两者的栓塞、出血及不良反应发生情况。(3)对住院和门诊患者使用调查问卷进行用药满意度调查。(4)从药品说明书中获取不良反应、药物相互作用和特殊人群等信息。(5)检索权威指南及共识,比较上述两药的推荐等级;检索官方网站如国家药品监督管理局网站、国家卫生健康委员会网站、美国食品药品监督管理局(FDA)网站、药融云网站、山东省药械采购平台等,获取其他相关信息。

1.3 评价得分的计算

通过层次分析法得到一级、二级指标权重,计算出二级指标组合权重;由15名专家根据各维度证据资料对两药各二级指标分别进行百分制评分,计算各指标专家评分均值;根据二级指标组合权重和评分均值,计算每个二级指标的赋权得分;各指标赋权得分累加即为两药总分。即临床综合评价总分= $\sum W_i X_i$,其中, W_i 为二级指标第*i*个指标的组合权重系数, X_i 为二级指标第*i*个指标的评分平均值。

2 结果

2.1 评价体系及权重得分

利伐沙班临床综合评价指标体系包括6个一级指标和21个二级指标。专家咨询Cr为0.79,提示结果可靠;专家积极程度为100%;专家协调程度肯德尔和谐系数W为0.885,提示一致性很强。利伐沙班综合评价指标体系、权重及得分见表1。

表1 利伐沙班综合评价指标体系、权重及得分

| 一级指标(维度) | 一级指标权重/% | 二级指标 | 二级指标权重/% | 得分/分 | |
|----------|----------|---------------------------|----------|-------|-------|
| | | | | 利伐沙班 | 华法林 |
| 安全性 | 27.45 | 临床观察研究;出血风险 | 8.17 | 6.59 | 5.80 |
| | | Meta分析;出血风险及其他不良反应 | 8.92 | 7.88 | 6.18 |
| | | 药品说明书;不良反应、相互作用、过量处理及特殊人群 | 6.00 | 4.76 | 4.40 |
| | | 药物警戒 | 4.36 | 3.60 | 3.60 |
| 有效性 | 26.98 | 临床观察研究;栓塞风险 | 5.74 | 4.95 | 3.84 |
| | | Meta分析;栓塞风险 | 7.23 | 6.36 | 4.94 |
| | | 药理作用及药动学与药效学 | 3.14 | 2.49 | 2.15 |
| | | 指南及共识推荐 | 8.04 | 6.67 | 5.41 |
| | | 一致性评价 | 2.83 | 2.22 | 2.02 |
| | | 药品价格及相关费用 | 16.31 | 14.08 | 10.92 |
| 经济性 | 16.31 | 药品说明书适应证 | 2.80 | 2.08 | 2.39 |
| | | 外观口味、规格剂型、存储条件 | 1.59 | 1.39 | 1.25 |
| | | 用法与用量、饮食控制、监测随访 | 3.76 | 3.42 | 2.38 |
| | | 服药依从性和患者满意度 | 3.72 | 3.37 | 2.37 |
| 可及性 | 9.96 | 可负担性 | 1.59 | 1.39 | 1.14 |
| | | 国家政策优势;基药、医保、集采、重点监控品种 | 3.54 | 3.07 | 2.84 |
| | | 生产企业、国内外上市及临床研究情况 | 1.57 | 1.36 | 1.15 |
| | | 可获得性、断货缺货情况 | 3.26 | 2.94 | 2.82 |
| 创新性 | 7.43 | 新型作用机制,对比现有药物的显著优越性 | 3.05 | 2.74 | 2.43 |
| | | 自主研发的原研药或全球首个仿制药及专利情况 | 1.56 | 1.32 | 1.29 |
| | | 特殊人群专用剂型 | 2.81 | 2.44 | 2.13 |
| 总分 | | | | 85.12 | 71.45 |

2.2 评价维度证据分析

2.2.1 安全性:(1)Meta分析。共纳入11项RCT研究^[9-19],合计15563例患者。分析结果显示,利伐沙班组患者总出血发生率低于华法林组($OR = 0.36, 95\% CI = 0.23 \sim 0.56, P = 0.003$),其中利伐沙班组患者严重出血发生率低于华法林组($OR = 0.60, 95\% CI = 0.47 \sim 0.78, P = 0.0001$),差异均有统计学意义。利伐沙班组患者头晕头疼、恶心呕吐、消化不良、皮疹和失眠等其他不良反应的发生率低于华法林组,但差异无统计学意义($OR = 0.63, 95\% CI = 0.30 \sim 1.30, P = 0.21$)。(2)临床

观察研究。安全性主要观察症状性出血,如轻微出血(包括鼻衄、牙龈出血、皮肤瘀斑、结膜出血点等)、一般出血(包括血尿、咯血、呕血、血便和黑便等)和严重出血(包括重要脏器出血和致命性出血)。结果显示,利伐沙班组患者严重出血、轻微出血、总症状性出血的发生率均低于华法林组,但差异均无统计学意义(χ^2 分别为0.338、3.030、2.168, $P > 0.05$);利伐沙班组患者一般出血发生率(5%)高于华法林组(4%),但差异无统计学意义($\chi^2 = 0.116, P > 0.05$),见表2。

2.2.2 有效性:(1)Meta分析。利伐沙班组患者总血栓栓塞

表2 临床观察研究中两组患者基本信息及研究结果

| 患者基本信息 | 利伐沙班组 (n=100) | 华法林组 (n=100) | χ^2 | P |
|---|-------------------|------------------|----------|-------|
| 男性/例(%) | 60(60) | 59(59) | 0.021 | 1.000 |
| 年龄/ $(\bar{x}\pm s)$,岁 | 70.75 \pm 10.50 | 69.80 \pm 9.20 | 0.681 | 0.497 |
| 栓塞风险评分(CHA2DS2-VASc)/ $(\bar{x}\pm s)$,分 | 3.5 \pm 1.4 | 3.1 \pm 1.3 | 2.094 | 0.038 |
| 出血风险评分(HAS-BLED)/ $(\bar{x}\pm s)$,分 | 1.6 \pm 0.8 | 1.7 \pm 0.8 | -0.884 | 0.378 |
| 严重出血/例(%) | 1(1) | 2(2) | 0.338 | 0.561 |
| 一般出血/例(%) | 5(5) | 4(4) | 0.116 | 0.733 |
| 轻微出血/例(%) | 8(8) | 16(16) | 3.030 | 0.082 |
| 脑卒中/例(%) | 1(1) | 5(5) | 2.749 | 0.097 |
| 系统性动脉栓塞/例(%) | 1(1) | 1(1) | 0 | 1 |
| 总症状性出血合计/例(%) | 14(14) | 22(22) | 2.168 | 0.141 |
| 动脉栓塞事件合计/例(%) | 2(2) | 6(6) | 2.083 | 0.149 |

发生率低于华法林组($OR=0.69, 95\%CI=0.57\sim 0.82, P<0.0001$),其中利伐沙班组患者缺血性脑卒中发生率低于华法林组($OR=0.46, 95\%CI=0.22\sim 0.93, P=0.03$),差异均有统计学意义。(2)临床观察研究。有效性观察指标为动脉栓塞发生率,包括系统性动脉栓塞和脑卒中。结果显示,利伐沙班组患者脑卒中、总动脉栓塞的发生率分别为1%、2%,低于华法林组(5%、6%),但差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.2.3 经济性:(1)药品单价。山东省药械采购平台显示,利伐沙班(国药准字 H20213047,规格:10 mg \times 28片)最低价为11.16元/盒,华法林(国药准字 HJ20171095,3 mg \times 100片)最低价为46元/盒。(2)药品治疗相关费用。我院利伐沙班使用剂量为(16.3 \pm 4.3) mg/d,华法林使用剂量为(3.5 \pm 1.4) mg/d。利伐沙班最低价为每10 mg 0.4元,月药费为0.4 \times 16.3/10 \times 30=19.56元,无其他用药相关费用。华法林最低价为每2.5 mg 0.3元,月药费为0.3 \times 3.5/2.5 \times 30=12.60元;每月国际标准化比值(INR)检测至少1次,每次12元;合计月费用24.60元。

2.2.4 适宜性:(1)外观、规格、剂型及存储条。利伐沙班为薄膜衣片;华法林为糖衣片或薄膜衣片。利伐沙班薄膜衣片规格有2.5、10、15和20 mg;华法林片规格有2.5和3 mg。利伐沙班需密封保存;华法林于25℃以下原包装遮光防潮保存或遮光、密封保存。(2)用法与用量、饮食及监测要求。利伐沙班口服10~20 mg,1日1次;华法林需调整剂量使INR达2~3,因起效缓慢,须开始时与肝素同用。利伐沙班10 mg规格片剂可与或不与食物同服,15或20 mg规格片剂与食物同服可提高其生物利用度;食物中维生素K含量高低可影响华法林的抗凝效应。华法林需要定期监测INR;利伐沙班一般无需监测凝血指标。(3)服药依从性和患者满意度。我院临床观察研究结果显示,服药依从性方面,利伐沙班为80%(80/100),华法林为62%(62/100);100例使用华法林的患者中,43例更换为利伐沙班,INR测量率为52%(522/1010),INR符合率为53%(276/522)。患者满意度问卷调查显示,利伐沙班总体满意度为90%(90/100),华法林为65%(65/100)。

2.2.5 可及性:(1)可负担性。根据世界卫生组织/国际健康行动组织标准药品调查法,计算慢性病30 d治疗周期、药品标准剂量所需总费用与非技术人员最低日薪标准(2023年人力资源和社会保障部公布的最低工资标准,山东省1 h最低工资标准:第一档为21元,第二档为19元,第三档为17元)比值,

利伐沙班为19.56/(19 \times 8)=0.129,华法林为28.1/(19 \times 8)=0.185。(2)生产企业、上市及临床研究。利伐沙班由德国拜耳公司和美国强生公司联合开发,2011年获得美国FDA批准上市,2009年在我国上市。药融云网站显示,美国FDA批准药品17条,中国批文88条,集采26条,药品招投标4003条;华法林于1954年获得美国FDA批准上市,FDA批准药品119条,中国批文11条,集采0条,药品招投标756条。利伐沙班的生产企业有拜耳医药保健有限公司、深圳信立泰药业股份有限公司等27家,原研厂家为德国拜耳公司。华法林的生产企业有芬兰奥利安公司、齐鲁制药有限公司等4家,原研厂家为美国百时美施贵宝公司,尚未获批进口。药融云网站显示,利伐沙班全球临床试验550条,中国临床试验167条;华法林全球临床试验590条,中国临床试验32条。(3)可获得性。两药在我院未出现断货现象,在实体药店均有售,利伐沙班在网上药店也有售。利伐沙班2021年全球销售金额为537.6亿元,中国为37.0亿元。华法林2022年全球销售金额达35.11亿元,中国为0.81亿元。

2.2.6 创新性:(1)新型作用机制。利伐沙班具有高选择性,通过抑制Xa因子中断凝血瀑布的内源性和外源性途径,抑制凝血酶的产生和血栓形成。(2)原研药或首仿药及专利。利伐沙班原研厂家为德国拜耳公司,国内有利伐沙班混悬剂剂型专利和利伐沙班/阿司匹林复方制剂的处方专利。共检索到利伐沙班剂型专利6项,处方专利2项,工艺专利22项。华法林钠原研厂家为美国百时美施贵宝公司,尚未进口,国内有华法林与维生素C复合物处方专利、华法林钠口腔崩解片的剂型专利。共检索到华法林处方专利2项,工艺专利2项,化合物专利3项,剂型专利2项。(3)特殊人群专用剂型。2022年,可用于足月新生儿、婴幼儿、儿童和18岁以下青少年患者开始标准抗凝治疗后静脉血栓栓塞的治疗及预防静脉血栓栓塞复发的利伐沙班干混悬剂新药获批上市。

2.3 临床综合评价雷达图

临床综合评价雷达图显示,利伐沙班各维度均优于华法林,见图1。

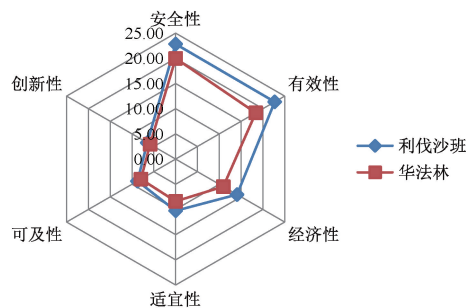


图1 临床综合评价雷达图

3 讨论

利伐沙班的药理作用机制为选择性阻断Xa因子活性位点,且不需辅因子而发挥抗凝活性;口服后2~4 h达最大浓度,蛋白结合率为92%~95%,血浆半衰期($t_{1/2}$)在年轻人中为5~9 h,在老年人中为11~13 h;其适应证为预防择期髋关节或膝关节置换手术成年患者静脉血栓,降低成人深静脉血

栓和肺栓塞复发的风险,降低 NVAf 成人患者的脑卒中和体循环栓塞的风险。华法林间接抑制维生素 K 肝脏细胞内凝血因子 II、VII、IX、X 的合成;生物利用度高达 100%,血浆蛋白结合率达 98%~99%,能透过胎盘,在母乳中极少,由肝脏代谢,由肾脏排泄;口服后 12~18 h 起效,36~48 h 达抗凝高峰,维持 3~6 d, $t_{1/2}$ 约 37 h;其适应证为预防和治疗深静脉血栓形成和肺栓塞,预防和治疗 AF 和(或)心脏瓣膜置换术后血栓栓塞并发症,降低心肌梗死后死亡、心肌梗死复发和血栓栓塞事件的风险。2022 年,利伐沙班片在我国获批新适应证,可用于 18 岁以下且体重为 30 kg 以上的儿童和青少年静脉血栓栓塞、经初始非口服抗凝治疗至少 5 d 后的静脉血栓栓塞及预防静脉血栓栓塞复发。

Meta 分析结果显示,利伐沙班的严重出血发生率、缺血性脑卒中发生率和总血栓栓塞发生率均低于华法林;临床观察研究结果显示,两药的安全性和有效性相似。药品说明书中给出利伐沙班、华法林的大出血发生率分别为 3.6%、3.5%,颅内出血发生率分别为 0.5%、0.7%,出血性脑卒中发生率分别为 0.3%、0.5%,致死性出血发生率分别为 0.2%、0.5%,胃肠道出血发生率分别为 2.0%、1.2%。2018 年,英国药品和健康医疗产品管理局(MHRA)的药物警戒提示,利伐沙班增加经导管主动脉瓣置换术后患者的死亡、血栓和出血事件风险;2019 年,MHRA 警告,利伐沙班抗磷脂综合征和既往血栓病史患者血栓复发事件风险增加;2020 年,MHRA 提示利伐沙班与红霉素间潜在药物相互作用可导致出血风险增加。2017 年,MHRA 警示服用华法林的患者禁用非处方药咪康唑口腔凝胶。美国 FDA 黑框警告信息:利伐沙班神经轴麻醉或脊柱穿刺患者硬膜外或脊柱血肿风险增加,过早停用任何 NOAC(包括利伐沙班)增加血栓形成风险;华法林须定期监测 INR,药物、饮食改变等可影响华法林的疗效。*VKORC1* 和 *CYP2C9* 基因多态性监测有助于华法林剂量调整^[20]。两药均有一定的药物相互作用,利伐沙班通过肝药酶 CYP3A4、CYP2J2 和非依赖 CYP 机制代谢,且为转运蛋白 P 糖蛋白底物,肝药酶、P 糖蛋白诱导剂增加发生血栓栓塞风险,而其抑制剂增加出血风险^[21]。华法林与抗菌药物、非甾体抗炎药、奥美拉唑、调节血脂药、胺碘酮和氟尿嘧啶等存在相互作用^[22]。

国家政策方面,利伐沙班是国家基本药物,2021 年入选第五批国家组织集采品种,山东省药械采购平台显示有 3 个带量采购厂家;为医保乙类药品,2023 年 3 月 1 日去除医保限定支付范围。华法林是国家基本药物,非集采品种;为医保甲类药品。药融云网站显示,目前利伐沙班已有 42 家企业的 73 个批准文号获批上市,或视同通过一致性评价;华法林有 3 家企业通过或视同通过一致性评价。

近年来,在口服抗凝血药方面,国内外指南对于利伐沙班等新型抗凝血药更加青睐。国内指南推荐,AF 患者口服抗凝血药首选 NOAC(I 级推荐,A 级证据)^[7];国际指南:除中度至重度二尖瓣狭窄或植入机械心脏瓣膜者,NOAC 优先于华法林(I 级推荐,A 级证据)^[2,4]。国内肺栓塞指南指出,NOAC 优于维生素 K 拮抗剂^[23];国际指南推荐,抗凝治疗推荐 NOAC(I 级推荐,A 级证据)^[24]。国内深静脉血栓指南指出,早期深

静脉血栓非肿瘤患者,建议直接使用 NOAC^[25];国际指南指出,无诱因近端深静脉血栓、抗凝治疗超过 3 个月的患者,直接口服新型抗凝药而非维生素 K 拮抗剂(I 级推荐,A 级证据)^[26]。RIVER 研究结果证实,对于置入二尖瓣生物瓣的 AF 患者,利伐沙班有确切的抗凝疗效和安全性^[27]。

利伐沙班的显著优势在于无需定期监测凝血功能,用药相关费用低,患者用药依从性高;但不可用于心脏瓣膜置换术后患者;其特异性拮抗剂 Andexanet alfa 尚未在我国上市^[28]。华法林的优势在于可明确用于心脏瓣膜置换术后患者,适应证更广;有确切且可及的拮抗剂维生素 K₁ 作用;但治疗窗较窄、个体差异较大,给药初期须每日测定 INR,稳定后定期测定,更换同服药物时应更频繁监测。

综上,利伐沙班用于 NVAf 患者,其安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性和创新性均优于华法林,可为国家政策更新、医院用药目录遴选及临床合理用药提供参考依据。但本研究存在一定的局限性,如评审专家地域分布较窄,Meta 分析纳入文献的方法学质量较低,临床观察的研究样本量较少,经济学评价只考虑药品成本等。

参考文献

- [1] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会,中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)[J]. 中华心律失常学杂志, 2022, 26(1): 15-88.
- [2] 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[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 373-498.
- [3] DU X, GUO L Z, XIA S J, et al. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China [J]. Heart, 2021, 107(7): 535-541.
- [4] JANUARY C T, WANN L S, CALKINS H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons[J]. Circulation, 2019, 140(2): e125-e151.
- [5] CHEN M, LI C, LIAO P, et al. Epidemiology, management, and outcomes of atrial fibrillation among 30 million citizens in Shanghai, China from 2015 to 2020: a medical insurance database study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 23: 100470.
- [6] ABABNEH M, NASSER S A, RABABA'H A, et al. Warfarin adherence and anticoagulation control in atrial fibrillation patients: a systematic review [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(24): 7926-7933.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(6): 572-618.

(下转第 870 页)