

# 基于属性层次模型的伊伐布雷定药物利用评价标准的建立与应用<sup>△</sup>

王 栓\*, 齐腊梅#, 黄 灿(安庆市立医院药事管理科, 安徽 安庆 246000)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)11-1376-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.018



**摘要** 目的:建立伊伐布雷定药物利用评价(DUE)标准,采用属性层次模型(AHM)法综合评价伊伐布雷定临床应用的合理性。方法:以伊伐布雷定的药品说明书、相关指南或专家共识为依据,建立伊伐布雷定 DUE 标准,采用 AHM 法评价 2022 年 5 月至 2024 年 4 月该院 83 份应用伊伐布雷定的归档病历。结果:伊伐布雷定不合理使用率由高至低排序居前 3 位的分别为给药方式不合理(60 例,占 72.29%)、遴选药品不合理(41 例,占 49.40%)、用法与用量不合理(29 例,占 34.94%)。83 份病历中,病历得分(MRS)≥90 分的有 14 份(占 16.87%),MRS 为 70~<90 分的有 39 份(占 46.99%),MRS 为 60~<70 分的有 23 份(占 27.71%),MRS<60 分的有 7 份(占 8.43%)。结论:该院伊伐布雷定的临床应用中存在较多不合理用药情况,基于 AHM 法的 DUE 评价标准,能直观地量化评价结果。

**关键词** 伊伐布雷定; 药物利用评价; 属性层次模型; 评价标准

## Establishment and Application of Evaluation Criteria for Drug Utilization Evaluation of Ivabradine Based on Attribute Hierarchy Model<sup>△</sup>

WANG Shuan, QI Lamei, HUANG Can (Dept. of Pharmaceutical Administration, Anqing Municipal Hospital, Anhui Anqing 246000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To establish the drug utilization evaluation (DUE) criteria of ivabradine, and evaluate the rationality of clinical application of ivabradine by attribute hierarchy model (AHM). **METHODS:** Based on drug instructions of ivabradine, related guidelines or expert consensus, the DUE criteria of ivabradine was established, and the archived medical records of 83 cases with ivabradine application in the hospital from May 2022 to Apr. 2024 were evaluated by AHM method. **RESULTS:** The top 3 irrational rates of ivabradine from high to low were improper administration routes in 60 cases (72.29%), improper selection of drugs in 41 cases (49.40%), improper usage and dosage in 29 cases (34.94%). Among the 83 medical records, 14 cases (16.87%) had medical record score (MRS) ≥ 90 points, 39 cases (46.99%) had MRS from 70 to <90 points, 23 cases (27.71%) had MRS from 60 to <70, and 7 cases (8.43%) had MRS <60 points. **CONCLUSIONS:** There are many irrational application of ivabradine in clinical application in the hospital, DUE criteria based on AHM method can intuitively quantify the evaluation results.

**KEYWORDS** Ivabradine; Drug utilization evaluation; Attribute hierarchy model; Evaluation criteria

窦房结是心脏搏动的最高“司令部”,正常的窦房结具有强大的自律性。窦房结起搏电流  $I_f$  电流位于窦房结节点处,控制窦房结的自律性。心率主要由  $I_f$  电流介导控制,伊伐布雷定是  $I_f$  电流的特异性抑制剂,其可通过抑制  $I_f$  电流而减慢心率,也可通过增强迷走神经调节而减慢心率<sup>[1]</sup>。伊伐布雷定为高水溶性药物,口服吸收良好,口服后 1~1.5 h 内血药浓度达峰值<sup>[2]</sup>。伊伐布雷定的药理学特点:(1)频率依赖性,降低心率幅度与基础心率(窦性心律)成正比,在推荐剂量内

最大降低幅度为 1 min 10 次<sup>[3]</sup>;(2)剂量依赖性,单剂量为 0.5~24 mg,多剂量为 2.5~32 mg,1 日 2 次给药时,给药剂量与伊伐布雷定及其代谢产物 N-去甲基伊伐布雷定的药峰浓度( $C_{max}$ )和药-时曲线下面积(AUC)呈线性增加关系;(3)高选择性,中低血药浓度时,伊伐布雷定不作用于其他离子通道,但高血药浓度时也可影响其他离子通道<sup>[4]</sup>。伊伐布雷定在临床上主要用于纽约心功能分级(NYHA) II—IV 级且伴有收缩功能障碍的慢性心力衰竭患者。随着临床广泛应用伊伐布雷定,其不合理使用问题被广泛关注,如缺乏用药指征、遴选药品不适宜、用法与用量不适宜、给药方式不适宜等。

药物利用评价(drug utilization evaluation, DUE)是一个有参照标准的药物评价系统,指根据标准来判断药物使用是否

△ 项目基金:中华国际医学交流基金会临床药学专项基金项目(No. Z-2021-46-2101)

\* 主管药师。研究方向:心血管临床药学。E-mail: 1271812933@qq.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。E-mail: 454914464@qq.com

合理,以达到促进临床合理用药的目的<sup>[5]</sup>。为加强伊伐布雷定的合理应用,本研究拟以药品说明书和相关指南为基础,建立伊伐布雷定 DUE 标准。属性层次模型(AHM)是在属性数学和层次分析法的基础上提出的一种无需对数据进行标准化和一致性检验的求解指标权重的无结构决策法,是一种适用性好、简便可行且有效的多属性决策方法<sup>[6-7]</sup>。目前,AHM 已用于药物合理性多个指标的评价<sup>[8-9]</sup>。本研究采用 AHM 综合评价伊伐布雷定临床应用的合理性、规范性,旨在为临床合理用药提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

采用医院信息系统(HIS 系统),抽取 2022 年 5 月至 2024 年 4 月我院应用伊伐布雷定的归档病历。纳入标准:(1)有详细使用伊伐布雷定的用药医嘱;(2)用药时间、疗程、用法与用量记录齐全;(3)患者症状、体征表述齐全,检测血常规、血生化、电解质、心电图、心脏彩超等指标。排除标准:使用伊

伐布雷定后即转往外院治疗的患者;死亡病例;重复住院病例。根据纳入与排除标准,最终纳入 83 份病历。

### 1.2 方法

1.2.1 DUE 评价标准建立:以盐酸伊伐布雷定片(规格:5 mg×14 片,国药准字 HJ20150217)的药品说明书及美国食品药品监督管理局(FDA)批准的药品说明书为基础,并参考相关指南、专家共识及国内外相关文献,初步建立伊伐布雷定合理性评价细则。成立院内专家组,包括心内科主任/副主任医师各 1 名、老年病科主任/副主任医师各 1 名、主任/副主任药师各 1 名,对方点评小组选定的适应证、禁忌证、用法与用量、联合用药、药品不良反应(ADR)等 11 项指标的每个条目进行修改和完善,形成最终伊伐布雷定 DUE 标准,见表 1。根据建立的 DUE 标准,由我院处方点评小组对使用伊伐布雷定的病历的用药合理性进行评价,如遇无法准确判断其合理性的病历,先与主管医师沟通讨论;如仍无法判断,再经院内专家组讨论达成一致共识。

表 1 伊伐布雷定 DUE 标准

评价指标	评价依据
用药前评估	(1)肝功能;(2)肾功能;(3)生命体征检测;(4)心电图/动态心电图/心电监护
适应证	(1)药品说明书:心率 $\geq 1 \text{ min } 75 \text{ 次}$ 且窦性心律,NYHA II—IV 级伴有收缩功能障碍的慢性心力衰竭患者,①与 $\beta$ 受体阻断剂(BRB)联合应用;②用于禁忌证或不能耐受 BRB 治疗者 (2)指南及专家共识:①可加用伊伐布雷定的情况,a. NYHA II—IV 级射血分数降低性心力衰竭(HFrEF)窦性心律患者,BRB 已达到推荐剂量或最大耐受量,心率仍 $\geq 1 \text{ min } 70 \text{ 次}$ (II a 类,B 级);心率 $\geq 1 \text{ min } 70 \text{ 次}$ ,对 BRB 不能耐受或禁忌证者(II a 类,C 级) <sup>[10-12]</sup> 。b. HFrEF 伴心绞痛的窦性心律患者,若 BRB 不耐受或到达最大推荐剂量,心率 $\geq 1 \text{ min } 70 \text{ 次}$ (II a 类,B 级) <sup>[10]</sup> 。②美国 FDA 批准伊伐布雷定用于治疗 $\geq 6$ 个月的儿童因扩张型心肌病所致的稳定性心力衰竭 <sup>[13]</sup> 。③血流动力学稳定的急性心力衰竭患者,若暂时无法耐受 BRB,可考虑小剂量伊伐布雷定(1 次 2.5 mg,1 日 2 次);窦性心律且心率 $\geq 1 \text{ min } 70 \text{ 次}$ 的急性冠脉综合征(ACS)患者,如存在 BRB 禁忌证或不耐受,可在术后 12 h 单独使用伊伐布雷定控制心率;无 BRB 禁忌证或不耐受或已达靶剂量时可联合伊伐布雷定控制心率;心脏移植术后患者,可考虑尽早启用小剂量伊伐布雷定控制心率;需行冠状动脉 CT 血管造影检查若心率未达标者,可考虑伊伐布雷定单用或联合 BRB 控制心率,推荐前 1 日使用伊伐布雷定 1 次 5 mg,1 日 2 次,或当日使用 1 次 7.5 mg,1 日 2 次预处理 <sup>[4]</sup> 。④窦性心律且心率 $> 1 \text{ min } 60 \text{ 次}$ 的稳定性冠心病(SCAD)患者,如不能耐受 BRB 或 BRB 效果不佳,可选用伊伐布雷定(II a,B) <sup>[14]</sup> 。⑤对于不适当窦性心动过速且有症状的患者,应考虑伊伐布雷定单用或与 BRB 联合应用(II a,B);位位性心动过速综合征可以使用伊伐布雷定控制心率;局灶性房性心动过速患者,可长期使用伊伐布雷定联合 BRB 治疗(II b) <sup>[15]</sup>
遴选药品 <sup>[4,10-16]</sup>	(1)窦性心律且心率 $\geq 1 \text{ min } 70 \text{ 次}$ 的 NYHA II—IV 级 HFrEF 患者,与标准心力衰竭治疗(包括 BRB)联合用药;有 BRB 禁忌证或 BRB 已达到推荐剂量或最大耐受剂量,推荐使用伊伐布雷定;(2)窦性心律且心率 $\geq 1 \text{ min } 70 \text{ 次}$ 的 ACS 患者,如存在 BRB 禁忌证或不耐受或已达到靶剂量,推荐使用伊伐布雷定;(3)窦性心律且心率 $> 1 \text{ min } 60 \text{ 次}$ 的 SCAD 患者,如不能耐受 BRB 或 BRB 效果不佳时,可选用伊伐布雷定;(4)窦性心律且心率仍 $\geq 1 \text{ min } 70 \text{ 次}$ 的 HFrEF 伴心绞痛患者,若 BRB 不耐受或达到最大剂量,可加用伊伐布雷定
用法与用量	(1)药品说明书:①通常起始剂量为 1 次 5 mg,1 日 2 次(年龄 $\geq 75$ 岁,起始剂量为 1 次 2.5 mg,1 日 2 次),治疗 2 周后,若静息心率仍 $> 1 \text{ min } 60 \text{ 次}$ ,将剂量增至 1 次 7.5 mg,1 日 2 次;若静息心率 $< 1 \text{ min } 50 \text{ 次}$ 或出现心动过缓有关的症状,将剂量下调至 1 次 2.5 mg,1 日 2 次;若静息心率在 1 min 50~60 次,单次剂量维持 5 mg。②治疗期间,每次剂量调整 2.5 mg,调整标准同治疗 2 周后调整标准。若患者静息心率持续 $< 1 \text{ min } 50 \text{ 次}$ 或心动过缓症状持续存在,则须停药 (2)指南:①起始剂量为 1 次 2.5 mg,1 日 2 次,2 周后根据患者心率调整剂量,每次剂量调整 2.5 mg,使静息心率维持在约 1 min 60 次 <sup>[10]</sup> 。②对于慢性 HFrEF 患者,起始剂量为 1 次 5 mg,1 日 2 次。 $\geq 75$ 岁患者的起始剂量为 1 次 2.5 mg,1 日 2 次。2 周后根据心率调整剂量,使静息心率维持在约 1 min 60 次 <sup>[13]</sup> 。③根据美国 FDA 批准的药品说明书,儿童患者,体重 $\geq 40 \text{ kg}$ 的起始剂量为 1 次 2.5~5 mg,1 日 2 次;6 个月以上且体重 $< 40 \text{ kg}$ ,起始剂量为 1 次 0.05 mg/kg,1 日 2 次;2 周后根据心率调整剂量,调整幅度为 1 次 0.05 mg/kg;6 月至 1 岁,单次最大剂量为 0.2 mg/kg; $\geq 1$ 岁,单次最大剂量为 0.3 mg/kg <sup>[4]</sup> 。④肾功能不全患者,肌酐清除率(CCR) $\geq 15 \text{ mL/min}$ 无需调整剂量;CCR $< 15 \text{ mL/min}$ 谨慎使用;血液透析和腹膜透析患者,1 次 2.5~7.5 mg,1 日 2 次 <sup>[4]</sup> (3)最大剂量不宜超过 1 次 7.5 mg,1 日 2 次
给药方式	口服,1 日 2 次,早、晚进餐时服用
禁忌证	(1)对伊伐布雷定活性成分或者任何一种辅料过敏;(2)使用前静息心率 $< 1 \text{ min } 70 \text{ 次}$ ;(3)心源性休克;(4)重度低血压[血压(收缩压/舒张压) $< 90/50 \text{ mm Hg}$ (1 mm Hg=0.133 kPa)];(5)急性心肌梗死;(6)不稳定性心绞痛;(7)不稳定或急性心力衰竭;(8)病态窦房结综合征;(9)窦房传导阻滞;(10)植入起搏器(主要指心率完全由起搏器控制);(11)三度房室传导阻滞;(12)重度肝功能损伤;(13)妊娠期、哺乳期妇女及未采取适当避孕措施的育龄妇女
联合用药	(1)禁止与强效 CYP3A4 抑制剂联合应用,如伊曲康唑、酮康唑、泰利霉素、口服红霉素、克拉霉素、交沙霉素、利托那韦、奈非那韦、奈法唑酮等;(2)禁止与可减慢心率的中效 CYP3A4 抑制剂联合应用,如地尔硫草、维拉帕米;(3)禁止与延长 QT 间期的药物联合应用,如胺碘酮、索他洛尔、伊布利特、丙吡胺、齐拉西酮、注射用红霉素、奎尼丁、西沙必利、匹莫齐特、舍吲喹、苜蓿地尔、喷他胍、甲氟喹、卤泛群、阿奇霉素等;(4)禁止与西柚汁同服;(5)与排钾利尿剂联合应用,可能增加心律失常危险,需监测电解质水平;(6)与 CYP3A4 诱导剂(如贯叶金丝桃、苯妥英、利福平)联合应用,需调整本品剂量
特殊人群疗效评价	(1)妊娠期及哺乳期:禁止使用;(2)儿童:6 个月以上可用;(3)老年人:减少起始剂量;(4)肾功能不全者:CCR $< 15 \text{ mL/min}$ 谨慎使用,重度肝功能不全禁用 (1)有效;病程或护理单记录患者心率降低;(2)无效;重新评估病情,调整治疗方案
ADR	(1)未发生 ADR;(2)发生光幻视,通常发生在开始治疗 2 个月内,一般为轻度,所有光幻视在治疗期间或治疗后消失;(3)发生心动过缓,如果心动过缓症状持续存在或静息心率持续 $< 1 \text{ min } 50 \text{ 次}$ ,则须停药;(4)心房颤动、血压控制不佳,严重时停药、对症处理
用药监护	(1)心率;(2)心律;(3)电解质水平;(4)肝肾功能

1.2.2 确定权重指标:基于 AHM 确立“1.2.1”项下的 11 项指标进行矩阵一致性检验,确立各指标的相对权重,并量化为数值即权重系数,其表示一个指标相对于另一个指标的重要程度,权重系数的数值越大则重要性越高,反之则重要性越低。各指标用  $\mu_i$  表示,如“用药前评估”为  $\mu_1$ ，“适应证”为  $\mu_2$ ，以此类推,  $i=1,2,\dots,11$ 。 $\mu_{ij}$  表示第  $i$  个指标相对于第  $j$  个指标的权重系数; $\mu_{ji}$  表示第  $j$  个指标相对于第  $i$  个指标的权重系数; $\mu_{jj}$  表示第  $j$  个指标的自身比较,按数学规律可得  $\mu_{ij}=0, \mu_{ij}+\mu_{ji}=1 (i \neq j)$ 。然后根据上述理论构造判断性矩阵<sup>[17]</sup>,根据公式(1)对矩阵进行一致性检验,根据公式(2)求得指标相对权重数值。

$$g(X) = \begin{cases} 1, & X > 0.5 \\ 0, & X \leq 0.5 \end{cases}$$

$$Q_i = \{j: g(\mu_{ij}) = 1, 1 \leq j \leq n\}$$

$$g(\mu_{ik}) = g[\sum_{j \in Q_i} g(\mu_{ik})] \geq 0, 1 \leq k \leq n \quad (1)$$

$$w_c(i) = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{j=1}^m \mu_{ij} \quad (2)$$

1.2.3 获取病历得分(MRS):根据确定的相对权重系数分别赋予该指标相应的分值,即指标赋分(分)=100×权重系数,满足 11 项评价指标的病历为 100 分, MRS= 单份病历满分-不合理指标分值。根据相关文献<sup>[18]</sup>,结合我院相关文件规定, MRS<60 分为不合格, MRS 在 60~<70 分为合格, MRS 在 70~<90 分为良好, MRS ≥90 分为优秀。

## 2 结果

### 2.1 各指标矩阵构建情况

根据 AHM 法构建矩阵,并进行矩阵一致性检验,计算 11 个指标权重系数,赋予各指标相应分值。结果显示,单项指标相对权重系数排序居前三位的依次为适应证(0.123 5)、禁忌证(0.114 6)以及遴选药品(0.110 6),见表 2。

表 2 各指标矩阵及其权重系数和指标分值

评价指标	各指标矩阵构建情况										权重系数	指标分值/分	
	用药前评估	适应证	遴选药品	用法与用量	给药方式	禁忌证	联合用药	特殊人群	疗效评价	ADR			用药监护
用药前评估	0	1/4	1/3	1/4	1/3	1/3	1/3	1/2	1/2	1/2	3/4	0.074 5	7.45
适应证	3/4	0	2/3	2/3	3/4	1/2	2/3	3/4	3/4	2/3	2/3	0.123 5	12.35
遴选药品	2/3	1/3	0	1/2	2/3	1/2	2/3	2/3	2/3	3/4	3/4	0.110 6	11.06
用法与用量	3/4	1/3	1/2	0	1/2	1/4	1/2	2/3	2/3	3/4	3/4	0.100 4	10.04
给药方式	2/3	1/4	1/3	1/2	0	1/3	1/2	2/3	2/3	3/4	2/3	0.094 5	9.45
禁忌证	2/3	1/2	1/2	3/4	2/3	0	1/3	3/4	3/4	2/3	3/4	0.114 6	11.46
联合用药	2/3	1/3	1/3	1/2	1/2	2/3	0	1/2	2/3	2/3	3/4	0.101 9	10.19
特殊人群	1/2	1/4	1/3	1/3	1/3	1/4	1/2	0	1/2	1/2	2/3	0.076 4	7.64
疗效评价	1/2	1/4	1/3	1/3	1/3	1/4	1/3	1/2	0	1/2	1/2	0.071 1	7.11
ADR	1/2	1/3	1/4	1/4	1/4	1/3	1/3	1/2	1/2	0	1/2	0.070 3	7.03
用药监护	1/4	1/3	1/4	1/4	1/3	1/4	1/4	1/3	1/2	1/2	0	0.062 3	6.23

### 2.2 合理性评价

83 例应用伊伐布雷定的病例中,单项指标不合理率居前三位的分别为给药方式不合理(60 例,72.29%)、遴选药品不合理(41 例,占 49.40%)、用法与用量不合理(29 例,34.94%),见表 3。

表 3 伊伐布雷定临床应用评价指标结果[例(%)]

评价指标	合理	不合理
用药前评估	82 (98.80)	1 (1.20)
适应证	72 (86.75)	11 (13.25)
遴选药品	42 (50.60)	41 (49.40)
用法与用量	54 (62.06)	29 (34.94)
给药方式	23 (27.71)	60 (72.29)
禁忌证	67 (80.72)	16 (19.28)
联合用药	63 (75.90)	20 (24.10)
特殊人群	68 (81.93)	15 (18.07)
疗效评价	73 (87.95)	10 (12.05)
ADR	74 (89.16)	9 (10.84)
用药监护	73 (87.95)	10 (12.05)

### 2.3 MRS 得分情况

83 例应用伊伐布雷定的病例中,男性 58 例,女性 25 例;年龄为 28~87 岁,平均年龄为(60.40±15.40)岁,其中<50 岁 18 例,50~<75 岁 48 例,≥75 岁 17 例;用药科室主要集中于心血管内科(74 例),其他科室包括呼吸与危重症医学科(2 例)、老年病科(1 例)、全科医学科(1 例)、神经内科(1 例)、普内科(1 例)、血液内科(1 例)、肿瘤内科(1 例)、整形与创面修复外科(1 例)。MRS 最高为 100 分,最低为 42.35 分。MRS ≥90 分

的病历有 14 份(占 16.87%), MRS 为 70~<90 分的病历有 39 份(占 46.99%), MRS 为 60~<70 分的病历有 23 份(占 27.71%), MRS<60 分的病历有 7 份(占 8.43%),见图 1。

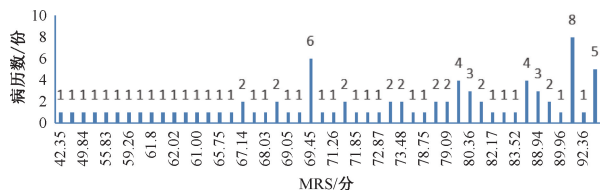


图 1 83 份患者病历的 MRS 分布

## 3 讨论

### 3.1 主要不合理问题

3.1.1 给药方式不适宜:83 例患者中,有 60 例未在进餐时服药。伊伐布雷定口服几乎完全吸收(约 90%),血浆达峰时间为给药后 1~1.5 h。伊伐布雷定 1 日给药 2 次,在 1 d 内达到稳态,没有药物蓄积发生。对于健康人群,进餐延迟药物吸收约 1 h,增加血浆浓度 20%~30%<sup>[19]</sup>。为减少药物在体内的药动学差异,增加药物血浆暴露量,建议早、晚进餐时服用伊伐布雷定<sup>[4]</sup>。故未在进餐时服药判定为给药方式不适宜。

3.1.2 遴选药品不适宜:83 例患者中,有 40 例患者遴选药品不适宜,其中 33 例不存在 BRB 禁忌证、不耐受或其已达到靶剂量的情况而首选伊伐布雷定(其中 24 例合并冠心病),7 例患者伴有心房颤动或心房扑动。1 项随机安慰剂对照研究结

果表明,相比于安慰剂的应用,慢性心力衰竭患者应用伊伐布雷定会增加心房颤动的发生风险<sup>[20]</sup>。1项伊伐布雷定治疗稳定型冠状动脉疾病患者的Meta分析结果表明,伊伐布雷定显著增加了新发心房颤动的发生风险<sup>[21]</sup>。1项Meta分析评估了伊伐布雷定对新发心房颤动发生风险及其对心房颤动患者心室率的影响,结果显示,不论左心室射血分数高低及伊伐布雷定的剂量大小,伐布雷定组患者的心房颤动发病率显著升高,但伊伐布雷定可能降低心房颤动患者的心室率<sup>[22]</sup>。目前,心房颤动的治疗指南仍推荐BRB是控制心室率的一线药物<sup>[23]</sup>。而伊伐布雷定的应用人群主要是慢性心力衰竭和冠心病等交感神经过度激活的患者,心力衰竭合理用药相关指南推荐,对于稳定HF<sub>rEF</sub>患者,若无BRB禁忌证或不能耐受的情况,均应优先使用BRB(I类,A级)<sup>[10]</sup>;《冠心病合理用药指南》(2016年)指出,只要无禁忌证,BRB应作为慢性稳定型心绞痛的初始治疗首选药物之一<sup>[16]</sup>;ACS患者在硝酸酯类药物效果不佳时,若无禁忌证,应早期使用BRB,优先选用无内源性拟交感活性的BRB。张占欣等<sup>[24]</sup>给出了心力衰竭或冠心病等交感神经过度激活的患者应用伊伐布雷定时应注意的事项,(1)使用时避免静息心率过低;(2)联合应用BRB,交感神经激活者当使用BRB心率控制欠佳时需在此基础上联合应用伊伐布雷定,以降低伊伐布雷定导致的窦房结外心肌交感神经激活作用。

3.1.3 用法与用量不适宜:83例患者中,有29例患者用法与用量不适宜,其中11例用法为1日1次,6例年龄>75岁起始剂量为1次5mg、1日2次,7例使用2周后心率仍 $\geq 1$ min 70次未调整剂量,2例使用2d即增加剂量,1例心率 $< 1$ min 50次未及时调整药,2例用法为“即刻”。Jiang等<sup>[25]</sup>研究发现,给药频次1日2次较1日1次的 $C_{max}$ 和AUC显著增加,且随着伊伐布雷定剂量增加,心率不再成比例降低,因此,1日2次更能安全、有效和持续降低心率,1日1次为用法与用量不适宜。75岁以上老年患者与总体人群之间不存在药动学方面( $C_{max}$ 和AUC)的差异<sup>[26]</sup>。但老年患者常存在多病共患、多药共用的情况,应考虑可能有药物与药物及药物与疾病的影响,应以较低的起始剂量(1次2.5mg,1日2次)给药。相关指南也指出,老年、伴有室内传导障碍的患者应以小剂量起始给药,治疗2周后,根据心率调整剂量,每次剂量调整2.5mg<sup>[10]</sup>。

3.1.4 联合用药不适宜:83例患者中,有20例患者联合用药不适宜,其中6例联合胺碘酮(其中1例发生QT间期延长、1例发生心动过缓);1例联合伏立康唑,1例联合阿奇霉素;12例联合呋塞米后出现低血钾。有研究发现,伊伐布雷定1次5mg,1日2次,QT间期 $\geq 500$ ms的发生率为1.2%;伊伐布雷定1次7.5mg,1日2次,QT间期 $\geq 500$ ms的发生率为1.6%<sup>[27]</sup>。胺碘酮通过抑制心室肌细胞的快速激活延迟整流钾电流,延长动作电位时间,会导致延长QT间期,而伊伐布雷定通过减慢心率可能会加重QT间期延长,进而可能引发严重心律失常,尤其是合并低血钾时可能增加尖端扭转型室性心动过速的发生风险,因此两者应避免联合应用。伏立康唑为强效CYP3A4抑制剂,通过抑制伊伐布雷定代谢,从而使其血药浓

度升高,进而可能导致心动过缓风险增加<sup>[28]</sup>。因此,伊伐布雷定禁止与强效CYP3A4抑制剂合用。Cocco等<sup>[29]</sup>报道了1例68岁老年男性患者联合应用伊伐布雷定与阿奇霉素后出现心源性晕厥,阿奇霉素具有延长QT间期的作用,伊伐布雷定虽不影响QT间期,但当合用的药物阻断了伊伐布雷定的代谢时,可能导致尖端扭转型室性心动过速的风险。呋塞米为排钾利尿剂,伊伐布雷定联合呋塞米,若出现低血钾,可能增加心律失常危险,因此合用时应加强监测电解质水平。

### 3.2 ADR

83例使用伊伐布雷定的患者中,在正常的用法与用量下有9例发生ADR,其中窦性心动过缓6例,QT间期延长、头昏不适、血压控制不佳各1例。徐虹等<sup>[30]</sup>指出,伊伐布雷定的ADR可能涉及中枢神经系统损害、视觉损害以及心血管系统损害等,老年患者、合并基础疾病或联合用药、过量服药,可能会增加ADR发生风险,也可能导致发生新的严重的ADR。因此,在使用伊伐布雷定的前3个月,应注意加强ADR监测,尤其关注药物与药物以及疾病与药物之间的影响<sup>[31]</sup>。临床药师应加强患者的用药监护和用药教育,嘱患者进餐时服药,避免与西柚汁合用,加强自我监测尤其是血压、心率等生命体征监测,如有静息心率 $< 1$ min 50分、收缩压 $< 90$ mmHg等情况应及时就医。

### 3.3 改进措施

针对上述问题,采取事前、事中、事后综合干预方式,并形成PDCA循环,可促进伊伐布雷定的合理应用。事前干预:利用处方前置审核系统,依据伊伐布雷定DUE标准设置并修改审方规则,对不合理处方或病历医嘱进行源头拦截,从而减少不合理用药的发生。事中干预:心血管专业临床药师针对不合理问题较多的科室开展伊伐布雷定合理应用专项培训。事后干预:对使用伊伐布雷定的病历进行点评,并通过医院OA系统将不合理病历反馈至临床,如无异议,组织专家进行终评,医务科将终评不合理结果进行全院通报,并依据医院合理用药文件进行处罚。

### 3.4 本研究的不足

由于目前AHM法在我国DUE标准中的应用尚处于探索阶段,指标的相对重要性主要取决于病历点评小组及院内专家的专业认知和主观意识,不同专家的知识结构和认知不同,缺乏统一的客观标准,因此,可能导致结果存在一定的偏倚性。

综上所述,本研究中建立的伊伐布雷定DUE标准有较强的可操作性,可用于规范临床合理用药。DUE评价结果显示,我院伊伐布雷定的使用情况仍需持续改进,尤其在给药方式、遴选药品、用法与用量方面要加强监控和管理。本研究纳入了83例患者,样本量较少可能也会导致一定的偏倚;且患者出院后未进行跟踪随访,患者的长期预后及其使用伊伐布雷定的安全性仍需更大样本量和更多的随访数据进一步证实。

### 参考文献

- [1] 丘美玲,蔡恒,李秋月.伊伐布雷定在慢性心力衰竭治疗中的研究进展[J].中国全科医学,2023,26(S1):113-117.
- [2] RAGUENEAU I, LAVEILLE C, JOCHEMSEN R, et al.

- Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1998, 64(2): 192-203.
- [3] XU X, WEI Y L, JI W, et al. Pharmacokinetic profile of ivabradine hemisulfate sustained-release tablets administered in Chinese healthy volunteers: an open-label, randomized, single-dose, three-period crossover study[J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, 33(11): e4662.
- [4] 中国药学会医院药学专业委员会,《伊伐布雷定临床与药学实践专家共识》编写组. 伊伐布雷定临床与药学实践专家共识[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(10): 979-990.
- [5] 张婷, 吴慧, 卞海林, 等. 我院人血白蛋白临床合理使用评价标准的建立与应用[J]. *中国药房*, 2016, 27(20): 2752-2755.
- [6] 程乾生. 无结构决策:层次分析法 AHP 和属性层次模型 AHM [C]//决策科学与评价——中国系统工程学会决策科学专业委员会第八届学术年会论文集. 常州: 中国系统工程学会决策科学专业委员会, 2009: 30-35.
- [7] 王庆东, 侯海军. 属性层次模型 AHM 在质量评估中的应用[J]. *数学的实践与认识*, 2006, 36(1): 98-101.
- [8] 赵欢欢, 宋佳伟, 陈慧娟, 等. 基于属性层次模型的甲泼尼龙用于儿童社区获得性肺炎合理性调查分析[J]. *中国药业*, 2023, 32(9): 14-18.
- [9] 李素琼, 班立丽. 国内外药物利用评价研究综述[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(7): 893-896.
- [10] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第2版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(7): 1-78.
- [11] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [12] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. *Circulation*, 2017, 136(6): e137-e161.
- [13] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员. 伊伐布雷定临床应用中国专家共识[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2020, 4(2): 84-91.
- [14] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9): 680-694.
- [15] BRUGADA J, KATRITSIS D G, ARBELO E, et al. 2019 ESC guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. the task force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(5): 655-720.
- [16] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(6): 19-108.
- [17] 黄蓓, 胡钟, 朱玲娜, 等. 基于加权 TOPSIS 法的香丹注射液药物利用评价标准的建立与运用[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(22): 2792-2796.
- [18] 王雪倩, 张鹏程, 宋佳伟. 基于属性层次模型的利伐沙班应用合理性评价[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(11): 72-75.
- [19] 金鑫. 盐酸伊伐布雷定片人体药代动力学研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2011.
- [20] SWEDBERG K, KOMAJDA M, BÖHM M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2010, 376(9744): 875-885.
- [21] CAMMARANO C, SILVA M, COMEE M, et al. Meta-analysis of ivabradine in patients with stable coronary artery disease with and without left ventricular dysfunction[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(2): 387-395.
- [22] WANG Z S, WANG W Z, LI H L, et al. Ivabradine and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 79(4): 549-557.
- [23] 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.
- [24] 张占欣, 高学英, 肖冰, 等. 伊伐布雷定增加心房颤动发生的可能机制及临床应用注意事项[J]. *中国心血管杂志*, 2022, 27(5): 486-490.
- [25] JIANG J J, TIAN L, HUANG Y L, et al. Pharmacokinetic and safety profile of ivabradine in healthy Chinese men: a phase I, randomized, open-label, increasing single- and multiple-dose study [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(12): 1933-1945.
- [26] U. S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs (Ivabradine Hydrochloride) [EB/OL]. [2024-01-08]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=206143>.
- [27] SAVELEVA I, CAMM J. Comparison of the effects of a selective IF current inhibitor ivabradine and atenolol on the QT interval in patients with coronary artery disease[J]. *Heart Rhythm*, 2005, 2(5): S145-S146.
- [28] 李蓓华, 王岩, 王海涛. 伏立康唑联合依伐布雷定致严重心动过缓 1 例[J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(12): 1436-1440.
- [29] COCCO G, JERIE P. Torsades de pointes induced by the concomitant use of ivabradine and azithromycin: an unexpected dangerous interaction[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2015, 15(1): 104-106.
- [30] 徐虹, 李仲昆, 王丽, 等. 伊伐布雷定 15 例不良反应分析[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(15): 1820-1824.
- [31] 黄成珂, 周伶俐, 孙未, 等. UPLC-MS/MS 测定血浆中伊伐布雷定及其活性代谢产物的含量[J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32(9): 1120-1124.

(收稿日期:2024-01-08 修回日期:2024-06-21)