

伏立康唑联合依伐布雷定致严重心动过缓1例

李蓓华¹, 王 岩², 王海涛²

1. 陕西省交通医院药械科 (西安 710000)
2. 西安交通大学第二附属医院药学部 (西安 710004)

【摘要】 1例15岁女性狼疮性肾炎伴心衰患者,长期使用美托洛尔和依伐布雷定治疗,入院后心率保持在65~70次/min。入院第14天合并肺曲霉感染,加用伏立康唑抗真菌治疗3d后发生严重心动过缓,心率降至45次/min。临床药师结合患者的联合用药史及药物代谢动力学特征,采用Naranjo's评估量表和药物相互作用可能性量表进行评估,判断该不良反应是因伏立康唑与依伐布雷定发生药物相互作用所致,建议继续伏立康唑抗真菌治疗,停用依伐布雷。医师采纳该建议,1d后患者心率恢复至65次/min。临床药师及时识别并干预药物相互作用诱发的不良反应,促进了临床合理用药,保障了患者的用药安全。

【关键词】 伏立康唑; 依伐布雷定; 心动过缓; 药物相互作用; 药品不良反应

Severe bradycardia caused by the combined use of voriconazole and ivabradine

Bei-Hua LI¹, Yan WANG², Hai-Tao WANG²

1. Department of Pharmacy, Shaanxi Traffic Hospital, Xi'an 710000, China
2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Corresponding author: Hai-Tao WANG, Email: acmilan781114@163.com

【Abstract】 A 15-year-old female patient with lupus nephritis and heart failure, who had been on long-term treatment with metoprolol and ivabradine, maintained a heart rate of 65-70 beats per minute after admission. On the 14th day of admission, the patient developed a pulmonary aspergillus infection, and after 3 days of adding voriconazole antifungal treatment, the patient experienced severe bradycardia, with her heart rate dropping to 45 beats per minute. The clinical pharmacist, in combination with the patient's combined medication history and pharmacokinetic characteristics, used Naranjo's assessment scale and DIPS score to determine that the adverse reaction was due to the drug interaction between voriconazole and ivabradine, and suggested to continue voriconazole antifungal treatment and discontinue ivabradine. The doctor accepted this suggestion, and the patient's heart rate returned to 65 beats per minute the next day. The clinical pharmacist timely identified and intervened in the adverse reaction induced by the drug interactions, which promoted rational clinical medication and ensured the patient's medication safety.

【Keywords】Voriconazole; Ivabradine; Bradycardia; Drug interaction; Adverse drug reactions

伏立康唑作为治疗侵袭性肺曲霉病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA) 的首选药物^[1], 属于细胞色素 P450 酶抑制剂, 与多种药物存在具有临床意义的相互作用。伊伐布雷定通过特异性降低窦性心率, 改善心衰患者的临床症状和预后, 疗效肯定且安全性良好。说明书提及伊伐布雷定有导致心动过缓的不良反应, 但目前暂无伊伐布雷定因联合用药导致严重心动过缓的报道。本文报道狼疮性肾炎伴心衰患者在使用依伐布雷定和伏立康唑发生药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 致严重心动过缓病例 1 例, 为临床合理用药提供参考。本研究已通过西安交通大学第二附属医院医学伦理委员会审核批准 (编号: 2022208), 患者对本研究知情同意。

1 病例资料

患者, 女, 15 岁, 3 个月前受凉发热后出现下肢对称凹陷性水肿, 间断低热, 新型冠状病毒核酸检测阳性, 伴眼睑水肿, 全身乏力, 纳差, 尿中出现泡沫, 尿量较前减少, 无夜尿增多, 就诊于外院, 肌酐 $95 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 24 h 尿蛋白定量 8190 mg , 诊断为“肾病综合征”。予以对症治疗后症状未缓解, 双下肢水肿逐渐加重。2022 年 12 月 30 日就诊于西安交通大学第二附属医院肾病内科, 诊断为“急性肾衰竭”, 行肾穿病理和光镜检查, 结合检查结果及临床症状, 符合弥漫增生性狼疮性肾炎 (IV-G-A 型), 予甲泼尼龙冲击治疗, 联合丙种球蛋白、羟氯喹及其他对症治疗后症状较前好转。现为求进一步诊治, 2023 年 2 月 14 日至西安交通大学第二附属医院门诊就诊, 以“系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎”收住入院。入院体检: T $36.4 \text{ }^\circ\text{C}$, P 82 次/min, R 20 次/min, BP 128/86 mmHg; 三尖瓣第 2 听诊区可闻及吹风样杂音, 双肺呼吸音低, 腹部移动性浊音阳性, 双下肢无水肿。实验室检查: 血肌酐 $165.33 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 24 h 尿蛋白定量 12205.76 mg 。胸部 CT 平扫示: 右肺下叶及左肺见条状高密度影; 右肺中下叶体积小并可见条片状高密度影; 心影增大, 心包腔及腹腔内可见

液体密度影。入院后给予血浆置换、甲泼尼龙调节免疫、肾康注射液及尿毒清颗粒护肾等对症治疗。患者既往心衰病史, 入院前长期口服依伐布雷定片和琥珀酸美托洛尔缓释片, 入院后继续予以盐酸依伐布雷定片 (北京百奥药业有限责任公司, 批号: A361210806) 5 mg , qd, 琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg , qd, 沙库巴曲缬沙坦钠片 100 mg , qd 改善心功能。

2 月 18 日 (入院后第 5 天), 患者出现咳嗽、咳白痰, 发热, 体温最高 $38 \text{ }^\circ\text{C}$, 先后予以头孢地尼、比阿培南抗感染治疗。2 月 27 日 (入院第 14 天), 患者咳嗽、咳痰较前未见明显好转, 体温仍未控制平稳, 肺泡灌洗液宏基因组第二代测序 (metagenomics next generation sequencing, mNGS) 提示曲霉菌; 血清半乳甘露聚糖 (GM) 试验阳性, 考虑 IPA, 加用伏立康唑片 (北京博康健基因科技有限公司, 批号: 2023D111) 抗真菌治疗, 首日予负荷剂量 400 mg , q12h, 此后予维持剂量 200 mg , q12h。3 月 2 日 (入院第 17 天), 患者出现明显心率减慢, 约 45 次/min, 律齐。查血肌酐 $60.61 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血钾 $3.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, B 型钠尿肽 (BNP) $98.2 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。考虑可能与药物相关, 请临床药师会诊。

患者狼疮性肾炎、肾功能不全伴感染, 心衰病史, 高血压病史, 同时使用多种药物治疗, 综合患者用药史, 临床药师查阅相关文献, 考虑伏立康唑与依伐布雷定联合使用导致心动过缓可能性大。患者肺部曲霉菌感染, 抗真菌治疗后未再发热, 咳嗽、咳痰较前缓解, 考虑治疗有效, 由于 IPA 治疗难度大、周期较长, 因此建议继续使用伏立康唑片, 停用依伐布雷定片, 如患者病情需要必须使用, 应减量使用, 同时监测心率及血压。医师综合患者病情及临床药师会诊意见, 停用盐酸依伐布雷定片, 调整沙库巴曲缬沙坦钠片为 25 mg , q12h, 2023 年 3 月 3 日患者心率升高, 恢复至 65 次/min 左右, 后续未再明显下降。其余治疗方案未作调整, 后患者未再发热, 咳嗽、咳痰较前明显缓解, 考虑病情好转, 2023 年 3 月 7 日予以出院。

患者住院期间心率变化趋势见图 1。

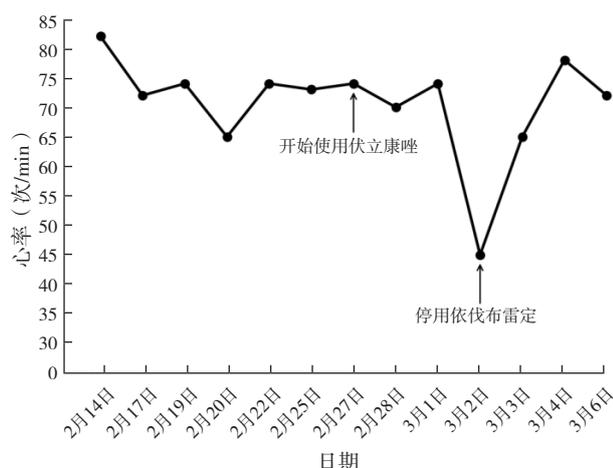


图1 患者住院期间心率变化趋势图

Figure 1. Trend chart of heart rate change during hospitalization of the patient

2 讨论

2.1 药物不良反应关联性评价

本例患者年轻女性，狼疮性肾炎、肾功能不全伴感染，心衰病史、高血压病史，入院时生命体征平稳，心率82次/min，入院第17天出现严重心动过缓，心率降至45次/min。患者无胸闷、气短，无双下肢水肿，血肌酐与血钾正常，BNP稍高，没有急性心力衰竭迹象，因此基本可以排除患者本身疾病引起心动过缓，考虑可能是药品不良反应引起。患者治疗期间合并使用多种药物，其中依伐布雷定和美托洛尔说明书均有致心动过缓的不良反应的记载。患者入院前后一直使用依伐布雷定和美托洛尔，在此期间，心率未见明显

下降，保持在65~70次/min，因此基本可以排除以上药物所致。患者入院第14天加用伏立康唑抗真菌治疗，使用3d后出现严重心动过缓，心率降至45次/min，考虑可能与伏立康唑使用有关。

伏立康唑说明书提及有发生心动过缓的可能，但查阅相关文献，未发现伏立康唑致心动过缓的相关报道，因此伏立康唑导致心动过缓的可能性小，且后续停用依伐布雷定后患者心率恢复正常也佐证了这一点。临床药师考虑伏立康唑属于强效CYP3A4抑制剂，而依伐布雷定仅通过CYP3A4代谢，两者合用可能导致依伐布雷定血药浓度升高，增加心动过缓风险，因此考虑该患者严重心动过缓可能与伏立康唑联合依伐布雷定发生DDI相关。停用依伐布雷定1d后，患者心率恢复至65次/min。采用Naranjo's评估量表^[2]对严重心动过缓与可疑药物进行关联性评价，伏立康唑和依伐布雷定分别为6分和4分，评估结果为“很可能有关”和“可能有关”（表1）。采用药物相互作用可能性量表（DIPS）^[3]对伏立康唑和依伐布雷定评分为5分，评估结果为“可能”（表2）。

2.2 伏立康唑与依伐布雷定相互作用机制

伊伐布雷定为选择性、特异性窦房结超极化激活的内向离子电流通道抑制剂，可降低心衰患者运动和静息状态心率，但不影响心肌收缩力和心肌传导；同时还具有抑制心肌重塑、抗炎、抗氧化应激的作用^[4]，主要用于射血分数降低的慢性心力衰竭治疗，可显著改善患者心功能，降低

表1 该病例的Naranjo's评估量表评分

Table 1. The Naranjo's scale score of this case

序号	评分项目	是	否	不确定	伏立康唑评分	依伐布雷定评分
1	之前是否有此类不良反应报道	1	0	0	1	1
2	不良反应是否在使用可疑药物后出现	2	-1	0	2	-1
3	停用或使用特异性拮抗剂后病情是否改善	1	0	0	0	1
4	再次服用可疑药物是否再次出现阳性反应	2	-1	0	0	0
5	是否有其他原因（药物之外）引起这种反应	-1	2	0	2	2
6	使用安慰剂是否发生同样不良反应	-1	1	0	0	0
7	血（或其他体液）的药物浓度是已知的中毒浓度	1	0	0	0	0
8	不良反应是否具有剂量相关性	1	0	0	0	0
9	之前使用此药物是否出现同样反应	1	0	0	0	0
10	不良反应是否有客观证据，予以确认	1	0	0	1	1
总分					6	4

注：总分≥9分：高度可能有关；5~8分：很可能有关；1~4分：可能有关；≤0分：可疑

表2 该病例所用药物中伏立康唑和依伐布雷定的DIPS评分

Table 2. DIPS scores for voriconazole and ivabradine used in this case

序号	评分项目	是	否	不确定	评分
1	关于该药物相互作用，既往是否有可信的临床报道？	1	-1	0	1
2	该药物相互作用是否与“促变药”的药效学或药动学性质相关？	1	-1	0	1
3	该药物相互作用是否与“受变药”的药效学或药动学性质相关？	1	-1	0	1
4	该药物相互作用发生的时间是否与两药使用的时程相符？	1	-1	0	1
5	该药物相互作用是否在“促变药”停用后减轻？ (如未停用“促变药”，请选择“不明”，并跳过第6题)	1	-2	0	0
6	再次给予“促变药”后，该药物相互作用是否发生？	2	-1	0	-
7	是否有其它因素也可以引起该药物相互作用？	-1	1	0	0
8	“受变药”血(或其他体液)药浓度变化是否与该相互作用的预期反应一致？	1	0	0	0
9	是否有其它客观事实(除第八题的药物浓度外)证明该药物相互作用？	1	0	0	1
10	该药物相互作用是否与“促变药”的剂量成正比？	1	-1	0	0
总分					5

注：总分≥8分：极可能；5~8分：可能；2~4分：稍有可能；<2分：可疑

死亡率^[5-6]。有研究^[7]显示，依伐布雷定对心率降低的影响呈剂量依赖性，10 mg, bid 给药时的心率较之 2.5 mg, bid 给药时下降约 10 次/min。伊伐布雷定在肝脏和肠道中通过 CYP3A4 广泛代谢，与其他强效 CYP3A4 诱导剂和抑制剂合用引起的代谢异常会导致血药浓度改变。健康受试者联合使用苯妥英钠会使依伐布雷定生物利用度降低约 70%^[8]，可能导致治疗效果不佳。而血药浓度升高与不良反应发生密切相关，国外报道 1 例伊伐布雷定联合克拉霉素诱发尖端扭转性心动过速的病例^[9]。

伏立康唑属于三唑类广谱抗真菌药，主要经 CYP2C19、CYP3A4 和 CYP2C9 代谢，也是强效 CYP3A4 抑制剂，与多种药物存在相互作用^[10-11]。目前，国内关于伏立康唑与依伐布雷定相互作用的报道较少，仅陈凡等^[12]报道了 1 例肺曲霉病患者联用伏立康唑胶囊和依伐布雷定片后出现头脑昏沉、视物模糊，停用依伐布雷定片后症状缓解。伏立康唑作为强效 CYP3A4 抑制剂，可导致依伐布雷定代谢减少，血药浓度升高。伊伐布雷定说明书指出，其血药浓度增加与心动过缓风险相关，因此禁止与强效 CYP3A4 抑制剂合用。Singh 等^[13]报道了 1 例 43 岁白人女性使用伊伐布雷定片后由于血药浓度过高致心动过缓的病例，停药后心率恢复至 70 次/min，该结论与说明书风险提示一致。

2.3 小结

本例患者系统性红斑狼疮伴多种并发症，入院前长期口服依伐布雷定片和琥珀酸美托洛尔缓释片抗心衰治疗，入院后继续使用。入院第 5 天出现发热，咳嗽、咳痰，抗细菌治疗未见明显好转，第 14 天肺泡灌洗液病原微生物宏基因组检测提示曲霉菌，半乳甘露聚糖试验阳性，根据中国《肺真菌病诊断和治疗专家共识》^[14]诊断为 IPA，按 2016 年美国传染病协会曲霉病诊断指南^[1]使用伏立康唑，依据充分。但患者基础疾病多，病情复杂，多种药物联合使用，在诊疗过程中，医师仅关注药物的药效学，却忽视了药物的代谢动力学特征，导致发生 DDI，诱发不良反应。

DDI 一般由药物代谢动力学或药效学机制驱动，可引起诸多不良反应，影响治疗效果。患有多种合并症、治疗方案复杂的患者是 DDI 发生高风险人群^[15]，及时识别并避免具有潜在诱发 DDI 的药物联合使用，对促进临床合理用药具有现实指导意义。本例患者严重心动过缓是因伏立康唑减少了依伐布雷定经 CYP3A4 的代谢，从而增加其体内暴露所致。通过本病例分析，临床药师建议医师尽量避免依伐布雷定与 CYP3A4 抑制剂如伏立康唑联合使用，权衡利弊后必须使用时应减小剂量，也可依托治疗药物监测实施个体化治疗。两药联用期间应注意防范 DDI，密切监测因血药浓度过高引起的心动过缓、心房颤动或幻视

等不良反应, 尽量做到早发现、早处理, 保证用药安全。

参考文献

- Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1–e60. DOI: 10.1093/cid/ciw326.
- 李博, 高蕊, 李睿, 等. 药物临床试验不良反应 / 不良事件关联性判定方法研究探讨 [J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(12): 1465–1470. [Li B, Gao R, Li R, et al. Study on the method of adverse reaction/adverse event correlation in drug clinical trial[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2014, 23(12): 1465–1470.] DOI: CNKI:SUN:ZXYZ.0.2014-12-026.
- 潘莹, 魏雪, 刘韬, 等. 基于药物相互作用可能性量表客观评价临床药物相互作用 [J]. *今日药学*, 2012, 22(3): 148–150, 155. [Pan Y, Wei X, Liu T, et al. Objective evaluation of clinical drug interaction based on drug interaction possibility scale[J]. *Pharmacy Today*, 2012, 22(3): 148–150, 155.] DOI: CNKI:SUN:YAXU.0.2012-03-011.
- Kamisah Y, Che Hassan HH. Therapeutic use and molecular aspects of ivabradine in cardiac remodeling: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2801. DOI: 10.3390/ijms24032801.
- Zhou JM, Xu YM, Zhang YH, et al. Real-world effectiveness of ivabradine in Chinese patients with chronic heart failure: interim analysis of the POSITIVE study[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2022, 22(3): 345–354. DOI: 10.1007/s40256-021-00500-x.
- 胡大一, 黄德嘉, 袁祖贻, 等. 盐酸伊伐布雷定治疗中国慢性心力衰竭患者的有效性及安全性评价: SHIFT 研究中国亚组数据分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(3): 190–197. [Hu DY, Huang DJ, Yuan ZY, et al. Efficacy and safety analysis of ivabradine hydrochloride treatment of Chinese patients with chronic heart failure: subgroup analysis of Chinese patients in the SHIFT study[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2017, 45(3): 190–197.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.03.005.
- Chen C, Kaur G, Mehta PK, et al. Ivabradine in Cardiovascular disease management revisited: a review[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(5): 1045–1056. DOI: 10.1007/s10557-020-07124-4.
- Vlase L, Popa A, Neag M, et al. Pharmacokinetic interaction between ivabradine and phenytoin in healthy subjects[J]. *Clin Drug Investig*, 2012, 32(8): 533–538. DOI: 10.1007/BF03261904.
- 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. DOI: 10.1007/s12012-014-9274-y.
- 王琴琴, 黄崇媚, 罗环, 等. 环孢素致罕见脑病 1 例 [J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(6): 422–424. [Wang QQ, Huang CM, Luo H, et al. Rare encephalopathy due to cyclosporine a case[J]. *Chinese Journal of Pharmacoevidemiology*, 2021, 30(6): 422–424.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.06.013.
- 邬丽玲, 陈超, 李晓红, 等. 1 例伏立康唑片引起他克莫司血药浓度升高的病例分析 [J]. *海峡药理学*, 2023, 35(1): 69–72. [Wu LL, Chen C, Li XH, et al. An analysis of a case with increased serum tacrolimus concentration caused by voriconazole tablets[J]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2023, 35(1): 69–72.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2023.01.016.
- 陈凡, 胡松. 伊伐布雷定联合伏立康唑致视物模糊和头昏 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(11): 1285–1286. [Chen F, Hu S. Ivabradine combined with voriconazole causes blurred vision and dizziness: 1 case[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2020, 40(11): 1285–1286.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.11.24.
- Singh K, Alagarraju MR, Wolf CE, et al. Ivabradine toxicity: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2022, 16(1): 392. DOI: 10.1186/s13256-022-03554-w.
- 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(11): 821–834. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2007.11.008.
- Nusair MB, Al-Azzam SI, Arabyat RM, et al. The prevalence and severity of potential drug–drug interactions among adult polypharmacy patients at outpatient clinics in Jordan[J]. *Saudi Pharm J*, 2020, 28(2): 155–160. DOI: 10.1016/j.jsps.2019.11.009.

收稿日期: 2023 年 04 月 25 日 修回日期: 2023 年 08 月 04 日
 本文编辑: 洗静怡 周璐敏