

觀察某區域醫院 ivabradine 治療慢性心衰竭病人的療效

李紀慧¹ 林庭光^{2,3} 李易達^{2,3} 郭孟璇¹

佛教慈濟醫療財團法人大林慈濟醫院 ¹藥學部 ²心臟內科
³慈濟大學醫學系

摘要

主要探討在醫囑電腦系統建立規範對 ivabradine 治療慢性心衰竭病人影響指標。本研究為重複性橫斷式研究主要分成建立使用規範醫囑電腦系統前及後兩個時期。實施前資料收集為 2016 年 1 月至 12 月使用 ivabradine 病人，以回溯性評估處方合理性，系統建置期間為 2017 年 8 月至 11 月藉由跨職類小組會議討論及建立醫囑系統開立藥品之標準診斷碼。實施後資料收集為 2017 年 12 月至 2018 年 11 月使用 ivabradine 病人，比較建立藥品使用規範醫囑系統實施前後適應症及劑量合理性比率。療效評估同一病人使用藥品前後 12 個月心跳速度之差異性、因心衰竭急診入院人次及導致住院相關醫療費用。共收入 93 人，不合理適應症比率從實施前 12.5% 下降至 0% ($P = 0.013$)，系統建置後避免合併使用交互作用發生比率從實施前 3% 下降至 0% ($P=0.88$)，起始劑量未依據仿單建議劑量比率從實施前 25.0% 下降至 18.9% ($P=0.48$)。使用 ivabradine 確實可以降低病人心跳及因心衰竭導致入院次數。建置醫囑電腦系統之標準化確實可以有效改善在病歷上不合理適應症之比率。

關鍵詞： Ivabradine
心衰竭 (Heart failure)
標準化 (Standard)

背景及研究目的

曾有文獻利用健保資料庫研究台灣到院前心臟停止 (out-of-hospital cardiac arrest ; OHCA) 合併疾病之人口統計學及臨床特徵，其中心衰竭為排名第四個的合併疾病，其風險比值 (Hazard Ratio ; HR) 為 4.88(95% CI: 3.65–6.53)，僅次於癲癇、敗血症、肺炎¹。儘管使用指引建議的藥物治療心衰竭，例如血管收縮素

轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitors ; ACEI)，血管張力素 II 型受體拮抗劑 (angiotensin II receptor blockers ; ARB)， β 受體阻斷劑 (β -blockers) 和醛固酮拮抗劑 (aldosterone receptor antagonists)，但是心衰竭相關死亡率和住院率仍然相當高²。

在美國及台灣治療指引中根據左心室射出血率 (left ventricular ejection fraction ; LVEF) 之

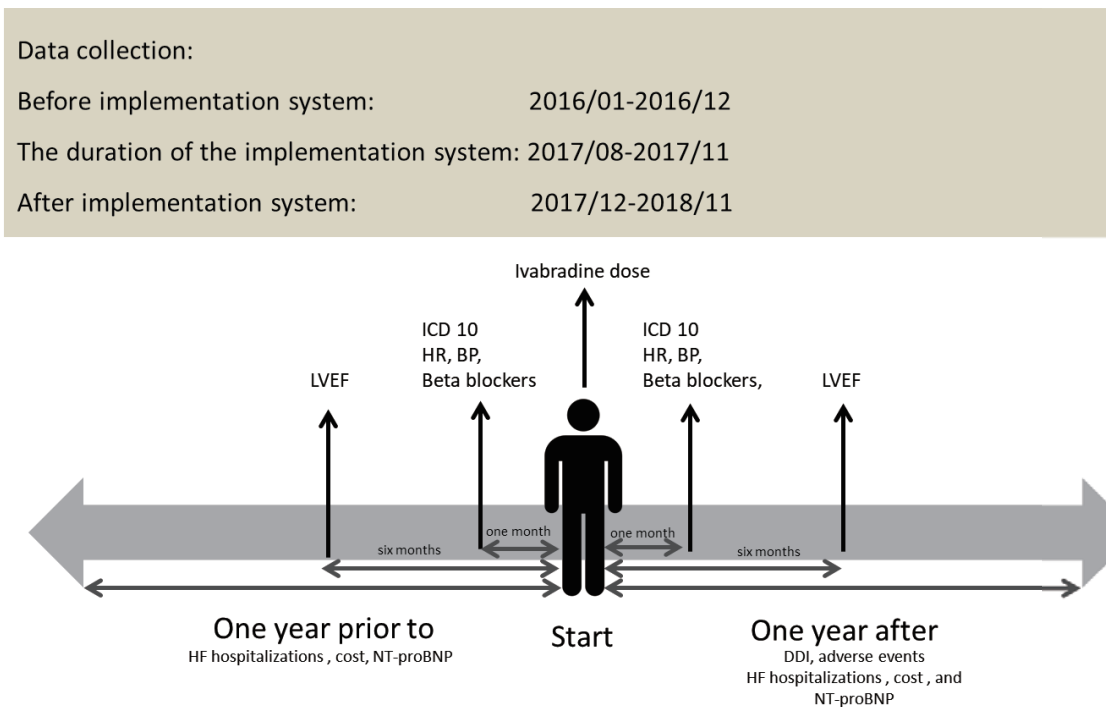
功能分成三種類型之心衰竭，(1) 當 LVEF < 40% 時歸類為低收縮分率心衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction ; HFrEF)；(2) 當 LVEF 40-49% 時歸類為中度收縮分率心衰竭 (heart failure with mid-range ejection fraction ; HFmrEF)；(3) 當 LVEF \geq 50% 時歸類為正常收縮分率心衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction ; HFpEF)^{3,4}。

Ivabradine 主要作用在竇房結上的通道上，可以選擇性抑制特種電流 (funny current; If)，導致舒張期去極化作用，進而降低心跳且不會引起低血壓之副作用⁵⁻⁹。根據 2019 年文獻美國及歐洲心臟醫學會心衰竭治療指引中指出 ivabradine 可以治療用於 HFrEF 之病人，這類病人的左心室射出率需 \leq 35% 且休息時每分鐘心跳速率大於等於 70 次⁴。在 2014 年 5 月 1 日台灣准許 ivabradine 納入健保使用，其相關使用慢性心衰竭規範為 (1) 紐約心臟協會心臟功能第 II 及第 III 級；(2) 心臟收縮性功能不全且 Ejection Fraction \leq 35%；(3) 竇性心率且心跳每分鐘大於等於 75 次的收縮性心臟衰竭病人；(4) 對使用 β -阻斷劑為禁忌症或不耐受時 (含) 以上。

2017 年 10 月 1 日健保條文使用規範將第四級心衰竭病人納入使用範圍之一¹⁰。近幾年來有幾個小型研究將 ivabradine 用在治療姿勢性直立心搏過速症候群 (postural orthostatic tachycardia syndrome ; POTS)，但由於尚未有大型隨機雙盲試驗目前仍屬於非核准之適應症使用¹²。根據英國國家健康與照顧卓越研究院 (National Institute for Health and Care. Excellence ; NICE) 指出 ivabradine 在英國開始使用時須由多專科多重領域的團隊評估心衰竭專科醫師開立處方，且後續的劑量調整及治療監測由心衰竭專科醫師執行，或由具有心臟衰竭專科之家醫科醫師或護理師執行¹³。

目的

Ivabradine 於 2015 年 5 月開始在本院使用，且尚在衛生福利部藥物安全監視期中，故評估院內使用 ivabradine 之處方合理性、使用療效及安全性。



圖一：試驗設計。

方法

一、醫院設置

本研究是位於台灣 975 床的區域教學醫院，其平均佔床率為 70%。心臟內外科每月病人平均住院日為 6 天。醫囑電腦化 (computerized provider order entry; CPOE) 在醫院全面實施了 20 年。管控醫囑系統不得開立設有單次及單日極量限制、管制藥品使用途徑、設立避免併用之藥品及限制特殊藥品之適應症，警示系統包含有重複用藥、交互作用、過敏史、易混淆提示等預防用藥錯誤或不適當之警示機制及藥品建議劑量之提醒。

二、資料收集

本研究為重複性橫斷式研究 (repeated cross-sectional studies) 主要分成建立藥品使用規範醫囑系統實施前及實施後兩個時期。實施前資料收集為 2016 年 1 月至 12 月使用 ivabradine 病人，以回溯性評估處方合理性，系統建置期間為 2017 年 8 月至 11 月藉由跨職類小組會議討論及建立醫囑系統開立藥品之標準診斷碼 (如：I09.81、I11.0、I13.0、I13.2、I50.20、I50.21、I50.22、I50.23、I50.40、I50.41、I50.42、I50.43、I50.9、I97.130、I97.131)，並且新增管控 ivabradine 避免併用藥品之組合。實施後資料收集為 2017 年 12 月至 2018 年 11 月使用 ivabradine 病人，主要評估為比較醫囑系統建置實施前後：適應症合理性比率、劑量合理性、交互作用、副作用、心衰竭改善及因心衰竭急診入院人次，詳見圖一。適應症合理性依據 2017 年 10 月 1 日健保條文使用規範作為評估標準，劑量合理性依據仿單建議資料心跳在 50-60 bpm 之間建議劑量應該為 5 mg BID，<50 bpm 時建議劑量應該為 2.5 mg BID，若劑量未依照上述劑量調整則判定為劑量不符合標準。

三、觀察指標

藥品療效監控指標主要評估同一病人，(1) 藥品使用前後一個月心跳速度之差異性；(2) 藥品使用前後一年因心衰竭急診入院人次及導致

住院相關健保醫療費用；(3) 比較建立藥品使用規範醫囑系統實施前後適應症及劑量合理性比率。本研究已經本院人體試驗委員會審查核准通過 (B10702008)。

四、統計分析

利用 microsoft excel 分析病人的基本資料，例如：年紀、性別及處方數量等。統計分析則採用電腦統計軟體 IBM SPSS Statistics (SPSS, release 26.0, Chicago, IL, 2019) 若是比較兩組之間平均值則用 t-test 計算其 P 值，例如：年齡。如果是比較兩組類別資料，例如：性別、劑量及診斷合理性比率，則使用卡方檢定 (Chi-square) 計算其 P 值，因為卡方檢定的使用限制為所期望的數值不得小於 5，所以當實驗項目數據若小於 5 則改用費氏精確檢定 (Fisher's exact test) 或 z-test 分析。應用 paired t test 檢定病人使用前後心跳速度之差異性、因心衰竭急診入院人次及導致住院相關醫療費用。

結果

一、收入病人之特性

2016 年 01 月至 2018 年 11 月份使用總人數為 101 人，排除 8 人未回診無法分析藥品使用前後差異性。個別審視病歷共分析 93 人使用劑量、診斷、藥品使用前後的心跳、LVEF、因心衰竭急診入院人次及導致住院相關醫療費用，收納病人平均年齡為 64 歲，男女比 7:3，心衰竭合併併發症 (例如：高血壓、糖尿病、慢性腎臟疾病、慢性阻塞性肺病以及慢性缺血性心臟病) 4 種疾病以上有 53%，有合併 beta-blocker 使用的有 65.6%，LVEF 平均為 $31.2 \pm 8.4\%$ (詳見表一)。32 位沒有使用 beta-blocker 病人族群中有 1 位為氣喘患者，有 13 位病人為 COPD，其中在 13 位 COPD 當中有 9 位正在使用 beta-agonist (如：formoterol、fenoterol、procaterol 及 vilanterol)。

二、建立系統前後適應症合理性比率

比較醫囑系統建置實施前後適應症合理性比率，建置前醫囑系統有 5 人在病歷系統內並

表一：收入病人之基本特性

項目 (收集資料之人數)	人數 (%)
Demographic characteristics	
Age (years) (n = 93) (Mean ± SD)	64 ± 13
Aged ≥75 years	28 (30%)
Male sex	65 (70%)
Clinical status and cardiovascular parameters	
Ejection fraction (%) (n=92) (Mean ± SD)	31.2 ± 8.4
LVEF ≤ 35% (n = 92)	70 (76%)
NT-proBNP (pg/ml, Mean ± SD) (n = 11)	6583 ± 6007
Heart rate (bpm) (Mean ± SD) (n = 93)	92 ± 17
Heart rate ≥75 bpm (n = 93)	81 (87%)
Systolic BP (mm Hg) (Mean ± SD) (n = 93)	123 ± 17
Diastolic BP (mm Hg) (Mean ± SD) (n = 93)	72 ± 17
Comorbidities (n = 93)	
0	3 (3%)
1	11 (12%)
2	16 (17%)
3	14 (15%)
≥4	49 (53%)
Beta blockers (n = 61)	
Bisoprolol	55 (90%)
Carvedilol	6 (10%)
Beta-blocker dose (% of recommended dose) (n = 61)	
<50%	52 (85%)
≥50% to 100%	9 (15%)

無相對應心衰竭診斷，但卻有相關併發症診斷陳舊性心肌梗塞及慢性缺血性心臟疾病 (如：I25.0 及 I25.9)。系統建置後無相對應適應症比率從實施前 12.5% 下降至 0% (P=0.013)，詳見表二。

三、建立系統前後劑量合理性比率

本篇觀察性藥師評估個案處方劑量不符合，只有評估在本院首次使用時之處方，主要是仿照 2017 文獻研究¹⁴ 根據藥品仿單 > 75 歲以上建議劑量為 2.5 mg BID，小於 75 歲之成

年人一般起始劑量從 5 mg BID，兩週後心跳在 50-60 bpm 之間建議劑量維持在 5 mg BID，若超過 60 bpm 劑量增加至 7.5 mg BID，若有發生心跳減緩情形則將劑量向下調整。本回溯性評估主要針對首次使用劑量開立適當性 2.5 mg BID，系統建置後起始劑量未依據仿單建議劑量比率從實施前 25.0% 下降至 18.9% (P=0.48)，未依據仿單建議劑量病人 2 組總共 20 位其平均年齡為 59 歲，給藥前平均心跳為 90 bpm，但醫囑起始使用劑量皆為 2.5 mg BID。

四、建立系統前後避免合併使用交互作用發生比率

比較醫囑系統建置實施前後避免合併使用交互作用發生比率，建置前系統前有 1 人避免合併使用發生，為 ivabradine 合併 diltiazem 使用，後續病人已停用，並無發生不良反應。系統建置後避免合併使用交互作用發生比率從實施前 3% 下降至 0% (P=0.88)，詳見表二。

五、建立系統前後副作用比率

比較醫囑系統建置實施前後副作用發生比率，系統建置後副作用發生比率從實施前 10.0% 下降至 9.3%，詳見表二。個別審視病歷 93 人中有 9 位 (9.7%) 病人發生副作用，皆屬於非嚴重類型之副作用。其中有 5 位 (5.4%) 因心跳緩慢暫停或降低 ivabradine 劑量。有 2 位 (2.2%) 因為視覺模糊暫停用藥，其餘 2 位 (2.2%) 分別為噁心及疲倦副作用。

六、藥品療效整體監控指標

(一) 心跳速率 (heart rate; HR) 之差異性

實施前組在未給藥前所收入病人之平均心跳速率為 86 ± 14，實施後組在未給藥前之平均心跳速率為 97 ± 17，實施前病人心跳速率較實施後低 (P=0.001)，詳見表二。比較醫囑系統建置實施前後給予 ivabradine 後個案心跳速率各級距間人數並無差異，但其中在藥品治療後心跳速率仍大於 100 bpm 從實施前 5 位下降至 1 位，詳見表三。

表二：比較實施前後病人之基本資料

項目	實施前 (n=40)	實施後 (n=53)	P
Sex			
Female	14	14	0.37
Male	26	39	
Age (Mean \pm SD)	65 \pm 13	64 \pm 14	0.63
18-49	8	9	
50-59	5	8	
60-69	11	16	
70-79	12	14	
\geq 80	4	7	
Baseline heart rate (Mean \pm SD)	86 \pm 14	97 \pm 17	0.001
LVEF (Mean \pm SD)	31.8 \pm 8.4	30.7 \pm 8.4	0.52
Comorbidity count*			
0	0	3	0.27
1	7	4	
2	10	6	
3	7	7	
\geq 4	23	26	
Beta-blocker use			
Yes	23	38	0.15
None#	17	15	
◆ Diagnostic assessment			
Appropriate	35	53	0.013
Inappropriate	5	0	
ICD-10 Codes for ivabradine			
I25.2	1	0	0.061
I25.9	4	0	
I50.1	2	2	
I50.20	3	2	
I50.21	3	12	
I50.22	9	18	
I50.9	18	19	
Dosage assessment			
Appropriate	30	43	0.48
Inappropriate	10	10	
Avoid concomitant use of DDI			
Yes	1	0	0.43
No	39	53	
Adverse Events			
Yes (no serious)	4	5	1.0
No	36	48	

LVEF left ventricular ejection fraction, HF Heart failure, DDI Drug-Drug interaction.

The subgroup of patients without Beta-blocker used is including asthma or COPD therapy (ie, beta-agonists).

* Comorbidities are including diabetes, hypertension, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, and chronic ischemic heart disease.

◆ Standard diagnostic codes for ivabradine were established by a multidisciplinary team.

表三：比較實施前後使用 ivabradine 治療後之監測參數

監測參數	實施前 (n=40)	實施後 (n=53)	P
Heart Rate (bpm) after administration	79 ± 15	76 ± 13	0.377
>100	5	1	
91-100	1	3	
81-90	10	16	0.315
71-80	14	18	
61-70	8	9	
≥ 60	2	6	
Beta-blocker dose (% of recommended dose dose) after 12months (n =61)			
0%	3	2	
<50%	18	29	0.528
≥ 50% to 99%	1	5	
=100%	1	2	

bpm beats per minute, HF Heart failure.

(二) Beta-blocker 使用劑量之差異性

比較醫囑系統建置實施前後 beta-blocker 使用劑量變化動態無統計上之差異 (P=0.528)，共收錄 61 人使用 ivabradine 前有使用 beta-blocker，給藥前其中有 55 人 (90%) 使用 bisoprolol，有 6 人 (10%) 使用 carvedilol。給藥後 beta-blocker 治療心衰竭用到最大使用劑量 100% 有 3 位，用到最大使用劑量 50% 到 99% 有 6 位，最大使用劑量 < 50% 有 47 位。有 5 位原先有使用 beta-blocker，合併使用 ivabradine 後已停用 beta-blocker 使用劑量。

討論

根據本研究結果得知，ivabradine 可以降低心衰竭病人心跳速率，醫囑電腦化系統有助於符合適應症開立及起始劑量合理性。本院當初建立 ivabradine 之交互作用資料庫時只有針對強效 CYP3A4 抑制劑 (如：ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、erythromycin 及 HIV 蛋白酶抑制劑) 進行絕對禁忌交互作用資料庫設定，設定後醫囑無法同時開立。但由於 diltiazem 及 verapamil 屬於中效 CYP3A4 抑制劑⁵，並且 MicroMedex 資料庫交互作用屬於嚴重 (major) 等級，因此並未維護在避免併用交互作用資料庫內¹⁶。2017 年經過跨職類小組會議

溝通後將 diltiazem 納入至不可與 ivabradine 併用藥品之一。

評估過程中發現醫師開立藥品起始劑量有 20 位 (21.5%) 病人劑量未依據仿單建議起始劑量，主要原因為起始劑量過低，這些人當中有一位年紀為 64 歲男性 (LVEF: 20.4%; HR:86) 患有慢性腎臟疾病且無合併 beta-blocker 作治療，醫囑從 2.5 mg BID 開始治療，但使用一個月後病人心跳過慢 (HR:56) 而暫停用藥。可以從以上案例得知，若單純從仿單起始建議劑量 5 mg BID 使用而未評估病人臨床狀況，病人心跳降低情形或許會發生更嚴重。並且目前國內仿單是依據國外原廠臨床試驗所制定出建議劑量，雖然大型研究臨床試驗有亞洲人群納入，但實際應用上臨床必須考量人種不同建議劑量反應上是否應有所調整，這一部分確實必須詳加作探討，若是應用健保資料庫作後續大型研究，比對起始劑量及心衰竭療效情形，或許更能呈現亞洲人種起始劑量與歐美國家建議劑量是否應有所不同。

之前有大型 SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) 研究曾經指出 beta-blocker 使用與否或 beta-blocker 使用的劑量上的不同並不會影響 ivabradine 臨床治療的結果，包含心跳速率及因心衰竭導致

入院的比率¹⁷⁻¹⁸。因此本研究中病人合併 beta-blocker 使用或許並不會影響到 ivabradine 前後治療評估病人之臨床參數，但仍有待本土性之大型研究佐證。其中 2010 年發表 RCT 文獻結果指出 ivabradine 使用後二週至一個月內心跳速率與安慰劑組就有明顯差異的治療效果，且此治療效果可以持續至 2 年¹⁷。在台灣若病人情況穩定醫囑會開立連續處方給病人，病人可以選擇至社區藥局領藥，但本研究為觀察性研究，若病人在後續穩定情況下至社區藥局領藥，醫院的電子病歷只會記載回診時的心跳速率，並無法觀察至社區藥局領藥時的心跳速率。然而，病人初次使用 14 天至 28 天內一定會回診，此時即可觀察至病人使用後心跳速率變化，所以本研究觀察心跳速率時間設定在服藥後一個月內。

在 2019 年台灣心衰竭之治療指引中提到一份前瞻性多中心之觀察性研究，收入期間為 2013 至 2014 年，共收入 21 間醫院其心衰竭歸類為 HFrEF 之台灣病人，總收入 1,509 人，文獻研究結果指出該類病人一年內再入院率為 38.5%³。本篇研究發現使用 ivabradine 之後有 13 位 HFrEF 病人其一年內再入院為 14% (n=13/93)，雖然研究發現再入院率有明顯降低情形，但由於本院 2017 年 02 月引進 sacubitril & valsartan，有 15 位病人有合併使用 sacubitril & valsartan 之情形，其中有 13 位是在建置系統後合併使用，建置系統前單獨使用 ivabradine 前因 HF 再入院人次為 22 人次，使用後評估一年內再入院人次為 1 人次。上述多中心研究文獻之收入時間台灣尚未正式引進 ivabradine 及 sacubitril & valsartan，仍需要依靠再收集及觀察 2016 至 2019 年之大型 HFrEF 病人千人資料庫研究，才可以如實反應出這類病人再入院率已明顯降低許多。

但是國外有許多文獻對於 ivabradine 藥物經濟的研究，一部分是用歐洲生活品質量表五面向問卷 (EuroQol-5 Dimensions; EQ-5D)，問卷內容包含個人行動力、自我照顧、一般活動力 (如工作、讀書、家事或休閒活動)、疼痛 & 不適、焦慮 & 憂鬱等五個面向的問題，2017 年

研究調查使用 ivabradine 後之 741 位心衰竭病人，結果顯示五個面向指數皆有明顯提改善情形¹⁸。本研究為重複性橫斷式研究，主要為觀察性研究，在台灣目前健保體制下，醫師面臨著龐大的門診壓力無法可以快速應用 EQ-5D 表單評量病人生活品質，大多數都在病歷上記載病人的行動力及不適感。

限制

本研究只針對在本院就醫給藥進行回溯性療效及安全性評估，若是健保他院雲端資料只能查詢近三個月內資料，若為回溯性評估他院用藥明細資料只能單純從病歷資料內 SOAP 記載資料得知。因此，若病人有合併 beta-blocker 使用可能會有低估之情形。此為觀察型之設計也有可能導致對藥品不良反應有低估之情形發生，因為如果病人發生不良反應，但醫囑未記載在雲端病歷系統中，則無法得知病人是否曾經有在他院發生期不良事件。相同地，若病人因心衰竭導致入他院情形，系統也將無從得知，因此本研究資料不能代表整個台灣心衰竭病人研究群體。

結論

使用 ivabradine 可以有效降低心衰竭病人心跳速率及因心衰竭入院之住院醫療花費，在進入 AI 來臨新世代，從本研究分析資料顯示建立標準使用規範在電腦醫囑輸入端可有效改善處方資料完整性之比率。

致謝

本研究由佛教慈濟醫療財團法人大林慈濟醫院研究計畫支援 (計畫編號: DTCRD107-T-19)，本計畫主持人及研究人員並未接受任何試驗委託者或廠商贊助本研究經費。

參考文獻

1. Su CP, Wu J, Yang MC, et al. Demographics and Clinical Features of Postresuscitation Comorbidities in Long-Term Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A National Follow-Up Study. *Biomed Res Int* 2017;2017:9259182. doi: 10.1155/2017/9259182.

2. Cook JC, Tran RH, Patterson JH, et al. Evolving therapies for the management of chronic and acute decompensated heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73(21):1745-54.
3. Wang CC, Wu CK, Tsai ML, et al. 2019 Focused Update of the Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure. *Acta Cardiol Sin* 2019;35(3):244-83. doi: 10.6515/ACS.201905_35(3).20190422A.
4. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2019 4;73(21):2756-68. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.478.
5. Dodd K, Lampert BC. The Use and Indication of Ivabradine in Heart Failure. *Heart Fail Clin* 2018;14(4):493-500. doi: 10.1016/j.hfc.2018.06.001.
6. Koruth JS, Lala A, Pinney S, et al. The Clinical Use of Ivabradine. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(14):1777-84.
7. Thorup L, Simonsen U, Grimm D et al. Ivabradine: Current and Future Treatment of Heart Failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;121(2):89-97. doi: 10.1111/bcpt.12784.
8. Bielecka-Dabrowa A, von Haehling S, Rysz J, et al. Novel drugs for heart rate control in heart failure. *Heart Fail Rev* 2018;23(4):517-25. doi: 10.1007/s10741-018-9696-x
9. Davidson BT, Allison TL. Improving heart failure patient outcomes utilizing guideline-directed therapy. *Nurse Pract* 2017;42(7S Suppl 1):2-14.
10. Rogers JK, Kielhorn A, Borer JS, et al. Effect of ivabradine on numbers needed to treat for the prevention of recurrent hospitalizations in heart failure patients. *Curr Med Res Opin* 2015;31(10):1903-9.
11. Ivabradine 健保條文使用規範. from https://www.nhi.gov.tw/BBS_Detail.aspx?n=73CEDFC921268679&sms=D6D5367550F18590&s=635352E3900FFF8E
12. Gee ME, Watkins AK, Brown JN, et al. Ivabradine for the Treatment of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Systematic Review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18(3):195-204. doi: 10.1007/s40256-017-0252-1.
13. NICE guidance - ivabradine in chronic heart failure. from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta267/chapter/1-Guidance>
14. Zugck C, Störk S, Stöckl G. RELIf-CHF study investigators. Long-term treatment with ivabradine over 12 months in patients with chronic heart failure in clinical practice: Effect on symptoms, quality of life and hospitalization. *Int J Cardiol* 2017;240:258-64.
15. Product Information: ivabradine oral tablets. Amgen Inc (per FDA), Thousand Oaks, CA, 2019. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209964lbl.pdf
16. MICROMEDEX® 2.0 [cited 2019 Dec 17]. Available from: www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian
17. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
18. Swedberg K1, Komajda M, Böhm M, et al. SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(22):1938-45.

Efficacy of Ivabradine Treatment in Chronic Heart Failure Patients in a Regional Hospital: An Observational Study

Chi-Hui Lee¹, Tin-Kwang Lin^{2,3}, Yi-Da Li^{2,3}, and Meng-Hsuan Kuo¹

¹Department of Pharmacy, ²Department of Cardiology, Buddhist Dalin Tzu Chi General Hospital, Chiayi, Taiwan; ³School of Medicine, Tzuchi University, Hualien, Taiwan

This study was conducted to evaluate the impact indicators of computerized physician order entry (CPOE) standard intervention on the use of ivabradine in patients with heart failure (HF). This study was divided into two periods of repetitive cross-sectional analyses: before and after CPOE intervention. Data were collected between 2016 and 2018 describing ivabradine use. Standard diagnostic codes for ivabradine were established by a multidisciplinary team. The CPOE standard system was set to remind doctors of the appropriate diagnostic codes of ivabradine for patients. The indications and dosage irrationality rates before and after the intervention (12 months) were evaluated. Data on symptoms, hospitalizations for HF, and hospitalization costs were collected. The study was conducted with 93 patients with HF. After 12 months, the irrationality rate indicator decreased from 12.5% to 0% ($P = 0.013$). The rate of avoiding the combination medication decreased from 3% to 0% ($P=0.88$). The rate of inappropriate dosage decreased from 25% to 18.9% ($P=0.48$). Using ivabradine can reduce the heart rate of patients and the number of hospitalization admission for HF. Establishing the CPOE standard system can improve the irrationality rate of indications. (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 40-48)