转化医学与临床药学
TRANSLATIONAL MEDICINE AND CLINICAL PHARMACY



RAAS 抑制剂联合 β 受体阻滞剂治疗心力衰竭的不良反应及临床应对策略

董发[1,2]，高枫[2*]

（1. 延安大学延安医学院基础医学院，陕西 延安 716000；2. 延安大学咸阳医院，陕西 咸阳 712000）

[摘要] 目的 探讨肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）抑制剂联合 β 受体阻滞剂治疗心力衰竭的不良反应发生情况及其独立危险因素，分析基于危险因素实施分层管理策略对提升临床治疗安全性与有效性的应用价值。**方法** 本研究采用前瞻性观察性研究设计，选取 2024 年 2 月至 2025 年 5 月延安大学咸阳医院收治的 120 例心力衰竭患者为研究对象，按管理策略分为规范监测组与常规管理组，各 60 例。经倾向性评分匹配（propensity score matching，PSM）均衡组间混杂因素后，最终纳入研究对象 103 例，其中规范监测组 52 例，常规管理组 51 例，所有入组患者均接受 RAAS 抑制剂联合 β 受体阻滞剂治疗。比较 2 组不良反应发生率、治疗中断率、6 个月目标剂量达成率、N 末端 B 型脑钠肽前体（N-terminal pro-B-type natriuretic peptide，NT-proBNP）降幅 > 30% 比例及 30 d 再住院率等指标。**结果** 103 例心力衰竭患者中，总药物相关不良反应发生率达 49.51%，以低血压（28.16%）、肾功能恶化（22.33%）、心动过缓（18.45%）和高钾血症（16.50%）为主，20.39% 的患者存在 ≥ 2 种不良反应叠加。多因素 Logistic 回归分析显示，年龄 > 65 岁以及使用高剂量 RAAS 抑制剂是低血压发生的独立危险因素；合并糖尿病、联用螺内酯及基线肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）< 60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2} 是高钾血症的独立危险因素；基线 eGFR < 60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2} 和 RAAS 抑制剂高剂量是肾功能恶化的独立危险因素；而 β 受体阻滞剂高剂量是发生心动过缓的独立危险因素（$P < 0.05$）。规范监测组的总不良反应发生率、治疗中断率、30 d 再住院率低于常规管理组，6 个月目标剂量达成率和 NT-proBNP 降幅 > 30% 的比例高于常规管理组（$P < 0.05$）。**结论** RAAS 抑制剂联合 β 受体阻滞剂治疗心力衰竭的不良反应发生率高且存在叠加效应，高龄、肾功能不全、糖尿病及高剂量用药是该联合治疗相关不良反应的独立危险因素；基于危险因素的分层管理策略可显著提升治疗安全性与有效性，改善短期预后。

[关键词] 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂；β 受体阻滞剂；心力衰竭；药物相关不良反应；危险因素分层管理

[中图分类号] R972；R541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）08-0753-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202509090695

Adverse Reactions and Clinical Coping Strategies of RAAS Inhibitors Combined with β-Blockers in the Treatment of Heart Failure

DONG Fa[1,2], GAO Feng[2]

(1. Department of Basic Medical Sciences, Yan'an Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, China; 2. Yan'an University Xianyang Hospital, Xianyang 712000, China)

[Abstract] Objective To investigate the characteristics and independent risk factors of adverse drug reactions associated with combined renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors and β-blockers therapy in patients with heart failure, and to evaluate the impact of a risk factor based stratified management strategy on treatment safety and efficacy. **Methods** A prospective observational study was conducted. A total of 120 patients with heart failure admitted to Yan'an University Xianyang Hospital from February 2024 to May 2025 were enrolled and divided into a standard monitoring group and a routine management group, with 60 cases in each group according to management strategies. After balancing confounding factors by propensity score matching (PSM), 103 patients were finally enrolled, including 52 cases in the standard monitoring group and 51 cases in the routine management group. All patients were treated with RAAS inhibitors combined with β-blockers. The two groups were compared in terms of adverse reaction incidence, treatment discontinuation rate, 6 month target dose attainment rate, proportion of patients with more than 30% reduction in N-terminal pro-B-type

接受日期： 2026-04-27

***通信作者：** 高枫，教授 **研究方向：** 脊髓损伤与修复、退行性神经病变分子机制研究 **E-mail：** 1213409392@qq.com

natriuretic peptide (NT-proBNP), and 30 day readmission rate. **Results** Among 103 patients with heart failure, the overall incidence of drug related adverse reactions was 49.51%, predominantly hypotension (28.16%), renal function deterioration (22.33%), bradycardia (18.45%) and hyperkalemia (16.50%). A total of 20.39% of patients experienced two or more concurrent adverse reactions. Multivariate Logistic regression analysis revealed that age over 65 years and high dose RAAS inhibitors therapy were independent risk factors for hypotension. Comorbid diabetes mellitus, combined spironolactone administration and baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2} were independent risk factors for hyperkalemia. Baseline eGFR < 60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2} and high dose RAAS inhibitors were independent risk factors for renal function deterioration, and high dose β-blockers was an independent risk factor for bradycardia (P < 0.05).Compared with the routine management group, the standardized monitoring group had lower total adverse reaction incidence, treatment discontinuation rate and 30 day readmission rate, and higher 6 month target dose attainment rate and proportion of patients with NT-proBNP reduction exceeding 30% (P < 0.05). **Conclusion** Combination therapy with RAAS inhibitors and β-blockers in heart failure is associated with a high incidence of adverse reactions, which frequently co-occur. Advanced age, renal impairment, diabetes mellitus, and high dose drug regimens are independent risk factors for adverse reactions related to this combination therapy; a risk factor-guided stratified management strategy significantly enhances both the safety and effectiveness of therapy and improves short term clinical outcomes.

[Key words] renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor; β-blocker; heart failure; drug-related adverse reaction; risk factor-based stratified management

心力衰竭作为多种心血管疾病的终末阶段，其发病率及再住院率居高不下，给患者和社会带来沉重负担[1−2]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）抑制剂与 β 受体阻滞剂是国内外权威心力衰竭指南推荐的一线基础治疗药物，两者联用可显著改善患者预后、降低全因死亡和再住院风险[3]。然而，两类药物在发挥协同疗效的同时，存在低血压、心动过缓、高钾血症及肾功能恶化等潜在不良反应，不仅阻碍药物滴定至目标剂量、还会影响治疗效果甚至导致治疗中断[4]。对于药物不良反应多采取事后对症处置模式，缺乏结合患者个体基线风险特征的精细化、预防性分层管理策略，这也是限制治疗达标率和整体疗效的重要原因[5]。因此，深入探讨 RAAS 抑制剂联合 β 受体阻滞剂治疗心力衰竭过程中的不良反应发生特征、明确其独立危险因素，并探索基于风险分层的主动管理策略对提升治疗安全性和有效性的价值，具有重要的临床意义。本研究旨在探索科学的用药管理策略，为优化心力衰竭患者联合药物治疗的安全管理提供循证依据和临床实践参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性观察研究，选取 2024 年 2 月至 2025 年 5 月延安大学咸阳医院收治的 120 例心力衰竭患者为研究对象。样本量计算基于总不良反应发生率，采用两独立样本率比较的双侧检验公式：$n=\frac{\left[Z_{\alpha/2}\sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})}+Z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)}\right]^2}{(p_1-p_2)^2}$，其中 $\bar{p}=\frac{p_1+p_2}{2}$，$Z_{\alpha/2}=1.96$（双侧 $\alpha=0.05$），$Z_{\beta}=0.842$（单侧 $\beta=0.2$），p_1 为常规管理组预期不良反应发生率，p_2 为规范监测组预期不良反应发生率。采用 PASS 15.0 软件验证计算，设定 $\alpha=0.05$，$\beta=0.2$，常规管理组预期不良反应发生率为 36%，规范监测组预期不良反应发生率为 12%，常规管理组预期不良反应发生率参考自国内同类研究[4]，规范监测组预期不良反应发生率是基于本研究前期预实验数据及分层管理策略的预期干预效果设定。经公式计算，每组所需样本量理论值为 48.53 例。鉴于本研究为探索性观察研究，且受实际入组条件限制，结合软件取整规则向下取整，每组按 48 例纳入，2 组共 96 例，考虑 20% 的脱落率，本研究实际纳入 120 例。

纳入标准：①年龄 ≥ 18 周岁；②符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南（2024 版）》[6]诊断标准且纽约心脏病协会（New York Heart Association，NYHA）心功能分级为II ~ IV级；③左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）≤ 40%；④接受 RAAS 抑制剂[血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitor，ACEI）/血管紧张素II受体拮抗剂（angiotensin II receptor blocker，ARB）/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor-neprilysin inhibitor，ARNI）]与 β 受体阻滞剂双联治疗（目标剂量 ≥ 50%）；⑤签署知情同意书并完成 6 个月随访。排除标准：①估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）< 30 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}或丙氨酸氨基转移酶（alanine transaminase，ALT）/天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate transaminase，AST）> 3 倍正常值上限；②妊娠或哺乳期；③既往对 RAAS 抑制剂或 β 受体阻滞剂不耐受；④3 个月内发生急性冠脉综合征或血运重建术。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》原

则，经医院伦理委员会审批通过（YDXY-KY-2023-091），所有患者入组前均签署书面知情同意书。

120 例患者按临床管理策略分为规范监测组与常规管理组，每组各 60 例。本研究为非随机设计，为控制选择偏倚、均衡 2 组基线特征，采用倾向性评分匹配（propensity score matching，PSM）进行基线校正，匹配后共纳入 103 例患者，规范监测组 52 例，常规管理组 51 例；基线资料比较差异均无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。匹配后实际检验效能约为 0.78，接近预设 0.8 水准，基本满足统计学要求。

1.2 方法

1.2.1 *治疗方案* 所有患者均依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南（2024 版）》[6]接受双联治疗：RAAS 抑制剂选用培哚普利叔丁胺片[施维雅（天津）制药有限公司，国药准字 H20034053，规格：4 mg]或缬沙坦胶囊（北京诺华制药有限公司，国药准字 H20040217，规格：80 mg）；β 受体阻滞剂选用富马酸比索洛尔片[默克制药（江苏）有限公司，国药准字 H20205006，规格：5 mg]或卡维地洛片（齐鲁制药有限公司，国药准字 H20020547，规格：12.5 mg）。初始剂量为目标剂量的 50%～70%（目标剂量：培哚普利 ≥ 8 mg·d^{-1}、缬沙坦 ≥ 160 mg·d^{-1}、比索洛尔 ≥ 10 mg·d^{-1}、卡维地洛 ≥ 25 mg·d^{-1}），随访 6 个月内根据耐受情况逐步上调至目标剂量。

1.2.2 *资料收集及不良反应的处理* 记录患者人口学特征、基础疾病、心力衰竭严重程度、实验室指标及用药信息。入组后每 2 周随访 1 次，监测血压、心率、血清钾、eGFR 及 N 末端 B 型脑钠肽前体（N-terminal pro-B-type natriuretic peptide，NT-proBNP），询问主观症状。不良反应判定标准如下。①低血压：收缩压持续 < 90 mmHg（1 mmHg ≈ 0.133 kPa）或症状性低血压；严重程度分级中，轻度为收缩压 85～90 mmHg 或无症状，中度为收缩压 80～84 mmHg 或有轻微症状（如头晕、乏力），重度为收缩压 < 80 mmHg 或有严重症状（如晕厥、休克表现）[6]。②心动过缓：静息心率 < 50 次·min^{-1}或伴相关症状；严重程度分级中，心率 40～49 次·min^{-1}为轻度，心率 < 40 次·min^{-1}为重度[6]。③高钾血症：血清钾 > 5.0 mmol·L^{-1}；严重程度分级中，轻度为 5.0～5.5 mmol·L^{-1}，中度为 5.5～6.0 mmol·L^{-1}，重度为 > 6.0 mmol·L^{-1}[6]。④肾功能恶化：eGFR 较基线下降 ≥ 25%；严重程度分级中，eGFR 下降幅度在 25%～49% 之间为轻度，eGFR 下降幅度 ≥ 50% 为重度[6]。

表 1 倾向性评分匹配后 2 组患者基线资料对比

组别	n	年龄/岁（$\bar{x} \pm s$）	男性/例（%）	高血压/例（%）	糖尿病/例（%）	RAAS 抑制剂剂量分布/例（%）	
						培哚普利 4 mg·d^{-1}	缬沙坦 80 mg·d^{-1}
规范监测组	52	72.3 ± 8.7	35（67.3）	31（58.8）	19（35.6）	38（73.1）	14（26.9）
常规管理组	51	73.1 ± 9.2	36（70.6）	32（62.7）	20（39.2）	37（72.5）	14（27.5）
χ^2/t		0.452	0.125	0.168	0.147	0.004	0.004
P		0.652	0.724	0.682	0.702	0.948	0.948

组别	n	β 受体阻滞剂剂量分布/例（%）		心功能 III～IV 级/例（%）	NT-proBNP/ng·L^{-1}（$\bar{x} \pm s$）	eGFR/mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}（$\bar{x} \pm s$）
		比索洛尔 5 mg·d^{-1}	卡维地洛 12.5 mg·d^{-1}			
规范监测组	52	35（67.3）	17（32.7）	38（73.1）	2 156 ± 893	58.3 ± 16.2
常规管理组	51	35（68.6）	16（31.4）	39（76.5）	2 284 ± 972	55.9 ± 17.4
χ^2/t		0.020	0.020	0.156	0.698	0.725
P		0.888	0.888	0.693	0.487	0.470

RAAS：肾素-血管紧张素-醛固酮系统；NT-proBNP：N 末端 B 型脑钠肽前体；eGFR：估算肾小球滤过率

1.2.3 *分层管理策略* 规范监测组接受基于基线危险因素评估的主动、结构化分层管理。①精细化风险分层：根据多因素 Logistic 回归分析明确的独立危险因素对患者进行个体化风险评估，识别高危人群。②强化监测与预警：对高危患者显著增加随访密度并扩展监测项目。③预防性剂量调整与主动干预：在启动或上调药物剂量前，预先评估风险，对高危患者采用更缓慢的剂量递增策略；在出现轻微实验室指标异常或轻微症状时，即启动预设的干预方案，而非等待达到严重不良事件标准。④多学科协作与患者教育：建立心内科、肾内科、药剂科三联协作机制，即心内科负责基础诊疗及风险分层，肾内科在患者 eGFR < 60 mL·min^{-1}·1.73m^{-2} 时启动会诊，制定肾功能保护方案；药剂科参与剂量调整方案制定，每月审核药物相互作用风险；同时针对高钾血症风险患者制定个体化教育方案，包括低钾饮食食

谱、症状自我监测清单。

常规管理组患者接受标准的、不基于风险分层的常规管理。遵循指南推荐的基线随访频率（即每 2 周随访 1 次）和监测项目。药物剂量调整主要依据随访时发现的、已达到预设不良事件诊断标准的情况进行被动反应式处理（如暂停加量、减量或停药），缺乏针对个体基线风险特征的预防性措施和强化监测。患者教育内容为标准化的药物使用说明和常规生活建议，未针对其特定风险进行深入个性化的指导。

1.3 观察指标

1.3.1 *安全性指标* ①总不良反应发生率：指在随访期间至少发生 1 种上述定义的不良反应的患者比例。②治疗中断率：指因药物相关不良反应而永久停用 RAAS 抑制剂或 β 受体阻滞剂其中 1 种或 2 种药物的患者比例。

1.3.2 *有效性/治疗达标指标* ①6 个月目标剂量达成率：指在 6 个月随访期结束时，RAAS 抑制剂和 β 受体阻滞剂均达到各自目标剂量范围的患者比例。②NT-proBNP 降幅 > 30% 比例：指在 6 个月随访期结束时，NT-proBNP 水平较基线值下降超过 30% 的患者比例。

1.3.3 *硬终点事件* ①30 d 再住院率：指因心力衰竭恶化或心血管事件在出院后 30 d 内再次住院的患者比例。②心源性死亡：指明确因心力衰竭或心血管原因导致的死亡。

1.4 统计学分析

本研究使用 SPSS 26.0 统计软件进行所有数据分析。计量资料均符合正态分布，采用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料以例（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验；等级资料的比较采用非参数秩和检验（Wilcoxon 检验）。为明确不良反应的独立危险因素，首先通过单因素分析（χ^2 检验或 t 检验）筛选潜在变量（$P < 0.1$ 者纳入模型），再采用多因素 Logistic 回归分析计算调整后比值比（adjusted odds ratio，aOR）及 95% 置信区间（95% confidence interval，95% CI）。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应类型分布及叠加效应特征

治疗期间共有 51 例患者（49.51%）报告了药物相关不良反应。低血压是最常见的不良反应（28.16%），其次为肾功能恶化（22.33%）、心动过缓（18.45%）和高钾血症（16.50%）。21 例患者（20.39%）同时出现 2 种或以上不良反应，见表 2。为明确不良反应叠加效应的特异性高危人群特征，本研究对比了叠加不良反应患者与单一不良反应患者的基线特征，结果显示，叠加不良反应患者中年龄 > 65 岁的比例（85.71% *vs* 52.38%）（$\chi^2 = 9.021$，$P = 0.003$）、基线 eGFR < 60 mL·min^{-1}·1.73m^{-2} 的比例（76.19% *vs* 40.48%）（$\chi^2 = 9.764$，$P = 0.002$）及 RAAS 抑制剂高剂量使用的比例（61.90% *vs* 33.33%）（$\chi^2 = 4.487$，$P = 0.034$）均显著高于单一不良反应患者；规范监测组叠加不良反应发生率（11.54%）显著低于常规管理组（29.41%）（$\chi^2 = 4.892$，$P = 0.027$）。

表 2 不良反应发生情况及严重程度分布

不良反应类型	发生例数	发生率/%	严重程度分布/例（%）
总不良反应*	51	49.51	-
低血压	29	28.16	轻度：12（11.65） 中度：14（13.59） 重度：3（2.91）
高钾血症	17	16.50	轻度：13（12.62） 中度：3（2.91） 重度：1（0.97）
肾功能恶化	23	22.33	轻度：18（17.48） 重度：5（4.85）
心动过缓	19	18.45	轻度：14（13.59） 重度：5（4.85）
≥ 2 种不良反应共存	21	20.39	低血压 + 肾功能恶化：9（8.74） 低血压 + 高钾血症：6（5.83） 肾功能恶化 + 心动过缓：4（3.88） 其他组合：2（1.94）

*部分患者出现多种不良反应，总不良反应发生率指至少发生一种不良反应的患者比例

2.2 不良反应危险因素分析

单因素分析结果显示：年龄＞65岁、RAAS抑制剂高剂量与低血压显著相关；糖尿病、联用螺内酯、基线eGFR＜60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}与高钾血症显著相关；基线eGFR＜60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}、RAAS抑制剂高剂量与肾功能恶化显著相关；β受体阻滞剂高剂量与心动过缓显著相关，见表3。

表3 各不良反应的单因素Logistic分析结果

危险因素	低血压OR（95%CI）	*P*	高钾血症OR（95%CI）	*P*
年龄＞65岁	2.148（1.197～3.852）	0.010	1.417（0.758～2.649）	0.271
高血压	1.234（0.689～2.211）	0.476	1.187（0.642～2.195）	0.587
糖尿病	1.329（0.737～2.393）	0.342	3.217（1.809～5.723）	<0.001
eGFR＜60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	1.608（0.887～2.912）	0.116	2.947（1.608～5.409）	0.001
RAAS抑制剂高剂量*	2.397（1.418～4.058）	0.001	1.248（0.679～2.297）	0.471
β受体阻滞剂高剂量*	1.278（0.708～2.309）	0.411	0.889（0.479～1.649）	0.709
联用螺内酯	1.048（0.579～1.898）	0.873	2.778（1.528～5.048）	0.001
危险因素	**肾功能恶化OR（95%CI）**	***P***	**心动过缓OR（95%CI）**	***P***
年龄＞65岁	1.548（0.847～2.829）	0.134	1.678（0.867～3.248）	0.126
高血压	1.196（0.667～2.145）	0.548	1.235（0.689～2.213）	0.475
糖尿病	1.568（0.867～2.829）	0.132	1.478（0.817～2.689）	0.195
eGFR＜60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	4.298（2.347～7.881）	＜0.001	1.248（0.679～2.297）	0.471
RAAS抑制剂高剂量*	1.918（1.078～3.418）	0.026	1.148（0.639～2.079）	0.643
β受体阻滞剂高剂量*	1.138（0.638～2.038）	0.659	3.847（2.118～6.996）	<0.001
联用螺内酯	1.329（0.737～2.393）	0.342	1.278（0.708～2.309）	0.411

*高剂量定义：RAAS抑制剂中，培哚普利＞8 mg·d^{-1}或缬沙坦＞160 mg·d^{-1}；β受体阻滞剂中，比索洛尔＞7.5 mg·d^{-1}或卡维地洛＞25 mg·d^{-1}。该剂量阈值参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南（2024版）》[6]中目标剂量的75%作为高剂量分界标准

将单因素分析中*P*＜0.05的变量纳入多因素Logistic回归模型，结果显示：年龄＞65岁及RAAS抑制剂高剂量是低血压发生的独立危险因素；合并糖尿病、联用螺内酯及基线eGFR＜60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}是高钾血症的独立危险因素；进一步分层分析显示，轻度高钾血症的危险因素为联用螺内酯，中度高钾血症的危险因素为合并糖尿病，重度高钾血症的危险因素为基线eGFR＜60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}。基线eGFR＜60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}和RAAS抑制剂高剂量是肾功能恶化的独立危险因素；β受体阻滞剂高剂量是发生心动过缓的显著独立危险因素（*P*均＜0.05），见表4。

表4 各不良反应的多因素Logistic回归分析

不良反应	独立危险因素	未校正OR（95%CI）	aOR*（95%CI）	*P*
低血压	年龄＞65岁	2.148（1.197～3.852）	1.778（1.023～3.101）	0.042
	RAAS抑制剂高剂量	2.397（1.418～4.058）	2.309（1.449～3.679）	0.002
高钾血症	糖尿病	3.217（1.809～5.723）	3.048（1.719～5.409）	<0.001
	联用螺内酯	2.778（1.528～5.048）	2.879（1.589～5.219）	0.001
	eGFR＜60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	2.947（1.608～5.409）	2.629（1.419～4.879）	0.002
肾功能恶化	eGFR＜60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	4.298（2.347～7.881）	4.119（2.279～7.449）	<0.001
	RAAS抑制剂高剂量	1.918（1.078～3.418）	1.349（1.079～1.689）	0.008
心动过缓	β受体阻滞剂高剂量	3.847（2.118～6.996）	3.919（2.049～7.489）	<0.001

*aOR调整变量包括年龄、性别、高血压、糖尿病、基线eGFR及药物联用情况

2.3 分层管理策略的临床效果验证

规范监测组的总不良反应发生率、治疗中断率、30 d再住院率低于常规管理组，6个月目标剂量达成率和NT-proBNP降幅＞30%的比例高于常规管理组（*P*＜0.05），见表5。

表 5 不同管理策略对心力衰竭患者治疗安全性与有效性的影响比较

组别	n	总不良反应/例（%）	治疗中断/例（%）	6 个月目标剂量达成/例（%）	NT-proBNP 降幅 > 30%/例（%）	30 d 再住院/例（%）	心源性死亡/例（%）
规范监测组	52	19（36.54）	5（9.62）	30（57.69）	38（73.08）	4（7.69）	1（1.92）
常规管理组	51	32（62.75）	12（23.53）	17（33.33）	28（54.90）	8（15.69）	3（5.88）
χ^2	-	7.254	5.763	8.167	4.198	4.621	-
P	-	0.009	0.017	0.004	0.041	0.032	0.352*

*表示使用 Fisher 精确检验

3 讨论

本研究通过前瞻性观察分析，发现 49.51% 的患者出现至少 1 种药物相关不良反应，其中低血压（28.16%）、肾功能恶化（22.33%）、心动过缓（18.45%）和高钾血症（16.50%）构成主要安全威胁，且 20.39% 的患者存在 ≥ 2 种不良反应叠加现象。这种叠加效应源于两类药物的协同药理学作用：RAAS 抑制剂抑制血管紧张素II生成及醛固酮分泌，β 受体阻滞剂则抑制交感神经活性与肾素释放，两者共同降低血压和肾小球滤过率，并减少肾脏钾离子排泄[7-9]。在高龄、肾功能不全等高危人群中，该协同效应易被放大，形成“低血压 - 肾灌注不足 - 高钾血症”的恶性循环，增加治疗中断风险[10-11]。

多因素分析明确了各类不良反应的独立危险因素：低血压与年龄 > 65 岁（aOR = 1.778）及 RAAS 抑制剂高剂量（aOR = 2.309）显著相关，提示老年患者因血管调节功能减退，对血管扩张药物耐受性差[12]；高钾血症的三大独立危险因素为糖尿病（aOR = 3.048）、联用螺内酯（aOR = 2.879）和基线 eGFR < 60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}（aOR = 2.629），糖尿病患者的低醛固酮状态与螺内酯的保钾作用在肾功能受损背景下显著增加高钾风险[13]；肾功能恶化风险主要由基线 eGFR < 60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}（aOR = 4.119）驱动，因 RAAS 抑制剂可降低肾小球出球小动脉张力，导致肾小球滤过压下降，这在已有肾功能不全患者中尤为显著[14]；同时 RAAS 抑制剂高剂量（aOR = 1.349）仍是独立风险因素，eGFR < 60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2} 患者仍需谨慎选择剂量。心动过缓则与 β 受体阻滞剂高剂量（aOR = 3.919）强相关，尤其当患者存在窦房结功能异常或房室传导延迟时，β 受体过度抑制可能引发临床显著的心率下降[15-16]。

本研究验证了基于危险因素的分层管理策略在改善治疗安全性和有效性方面的显著作用。规范监测组通过实施精细化风险分层、强化监测、预防性干预及多学科协作，显著降低了总不良反应发生率和治疗中断率。这种获益源于 3 个关键机制：首先，对高龄、肾功能不全等高危人群实施密集监测，可在亚临床阶段识别异常指标，相较于常规管理组需待异常进展至严重事件标准才启动干预的模式，该策略可显著前移干预节点；其次，预防性剂量调整策略显著降低治疗初期风险峰值；最后，多学科协作模式增强了患者自我管理能力，从源头上减少因疏忽导致的严重事件。

此外，本研究存在以下局限性需谨慎解读结果：①单中心设计可能限制结论外推性，未来需多中心验证；②随访期 6 个月虽能评估安全性及短期疗效，但无法反映 RAAS 抑制剂+β 受体阻滞剂的长期生存获益（如 1 年全因死亡率），建议后续研究延长随访至 24 个月，纳入心力衰竭再住院率、心血管死亡率等硬终点；③药物选择局限于培哚普利、缬沙坦等，未纳入 ARNI 及琥珀酸美托洛尔；④未完全控制饮食钾摄入、非甾体抗炎药联用等混杂因素，且部分药物起始剂量低于《中国心力衰竭诊断和治疗指南（2024 版）》[6]目标剂量，可能对结果的稳定性产生一定干扰。基于上述局限，本研究结论的外推范围与论证强度有限，临床应用需结合患者个体情况审慎判断，避免盲目过度推广。

综上所述，RAAS 抑制剂与 β 受体阻滞剂联合治疗心力衰竭时存在显著的不良反应风险。本研究验证的基于危险因素的分层管理策略，通过精细化风险评估、强化监测预警和预防性干预，可有效降低治疗相关不良反应风险，提高治疗达标率，并显著改善患者短期临床结局。

[参考文献]

[1] 王少民, 邓娣, 付慧. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗老年心力衰竭患者疗效及对血清NT-proBNP、hs-TnT水平的影响[J]. 老年医学与保健, 2025, 31(1): 125-130.

[2] 张虎, 刘艳梅, 杨振. 沙库巴曲缬沙坦钠在缺血性心肌病心力衰竭治疗中的应用效果及安全性[J]. 山东医药, 2024, 64(22): 76-78.

[3] 庞翀, 陈群娟. 缬沙坦联合富马酸比索洛尔对老年高血压心脏病患者相关生化指标、炎症因子及氧化应激水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(4): 673-676.

[4] 王美力, 蔡海滨, 李东升. 培哚普利联合卡维地洛对老年充血性心力衰竭患者心功能及炎性指标的影响[J]. 岭南心血管病杂志, 2021, 27(1): 67-71.

[5] Skouri H, Girerd N, *et al*. Clinical management and therapeutic optimization of patients with heart failure with reduced ejection fraction and low blood pressure. a clinical consensus statement of the heart failure association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2025, 27(4): 707-722.

[6] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(3): 235-275.

[7] Leon S J, Whitlock R, Rigatto C, *et al*. Hyperkalemia-related discontinuation of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and clinical outcomes in CKD: a population-based cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 80(2): 164-173.e1.

[8] Mahmud H A, Palmer B F. Management of hyperkalemia in renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor: strategies to maintain chronic kidney disease patients with type II diabetes on therapy[J]. *Cardiorenal Med*, 2024: 191-201.

[9] 李永斌, 任颖, 程立松, 等. 伊伐布雷定对急性心肌梗死使用β受体阻滞剂后心率控制不佳患者的疗效观察: 一项实用性随机对照试验研究[J]. 中国心血管杂志, 2025, 30(3): 278-283.

[10] 骈溶亮, 刘朝阳, 仝国栋, 等. 高钾血症和肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂治疗与急性心力衰竭合并肾功能不全患者预后的相关性分析[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(12): 44-50.

[11] 吴燕, 梁少丽. 培哚普利联合富马酸比索洛尔对心衰患者心功能、日常生活能力和生活质量的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(4): 419-423.

[12] Weir M R, Rossignol P, Pitt B, *et al*. Patiromer-facilitated renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor utilization in patients with heart failure with or without comorbid chronic kidney disease: subgroup analysis of DIAMOND randomized trial[J]. *Am J Nephrol*, 2024: 1-18.

[13] 苗依婷, 葛亚龙, 黄晶, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗老年顽固性心力衰竭疗效优势的Meta分析[J]. 药学研究, 2024, 43(4): 402-408.

[14] 唐尚仪, 张晓静, 郭宝剑, 等. 防治心力衰竭新药临床应用及研究进展[J]. 河北医药, 2023, 45(13): 2041-2045.

[15] 马洋, 吴殿秀, 魏大军. 沙库巴曲缬沙坦钠片联合芪苈强心胶囊治疗射血分数中间值心力衰竭的效果观察[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2023, 24(5): 602-606.

[16] Strauss M H, Hall A S, Narkiewicz K. The combination of beta-blockers and ACE inhibitors across the spectrum of cardiovascular diseases[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37 (4): 757-770.

（责任编辑：杨臻峥）