

目 录

•专家评说•	1
中枢神经系统感染的药物治疗现状	1
•药学资讯•	6
注射用奥美拉唑钠与奥硝唑、维生素 B ₆ 和左氧氟沙星的配伍禁忌	6
骨质疏松症治疗药物浅析	11
•不良反应•	17
关注含羟乙基淀粉类药品的肾损伤及死亡率增加风险	17
英国警示静脉用铁制剂严重超敏反应风险	19
2014 年第一季度不良反应总结	20
•科普知识•	23
何时停药也要听医生的——十类药随便停用有危险	23
七类药吃了以后别开车	25
中成药使用 6 误区	26
口服降糖药的正确服用方法	27

• 专家评说 •

——摘自《世界临床药物》2013 年 34 卷 1 期

中枢神经系统感染的药物治疗现状

徐红冰¹, 刘皋林¹, 王晓平²

(上海交通大学附属第一人民医院1. 药剂科; 2. 神经内科, 上海200080)

【摘要】: 合理使用抗菌药物治疗中枢神经系统感染, 有利于减少耐药菌的产生和药物不良反应的发生。本综述阐述中枢神经系统感染的药物治疗原则、药物的选择及合理应用。

【关键词】: 中枢神经系统感染; 血脑屏障; 抗生素; 合理用药

中枢神经系统(CNS)感染是各种病原体(包括病毒、细菌、螺旋体、寄生虫和立克次体等)侵犯CNS实质、被膜及血管等引起的急性或慢性炎症性(或非炎症性)疾病, 是神经系统的常见病和多发病。CNS感染严重威胁人类生命, 全球每年约100万人罹患细菌性脑膜炎, 其中约17.3万人死亡, 病死率在发达国家为3%~19%, 发展中国家则高达37%~60%, 存活者高达54%丧失劳动能力^[1]。

国际疾病分类法中按病原体将CNS感染分为细菌性、病毒性和其他寄生物性脑膜炎、脑炎、脊髓炎及颅内和脊柱内脓肿等。按部位可分为脑膜感染和脑实质感染两大类。脑膜感染又可分为两类, 第一类为化脓性脑膜炎, 由脑膜炎球菌、肺炎球菌、流感杆菌、金葡菌等引起; 另一类为非化脓性脑膜炎, 由病毒、阿米巴原虫引起者多为急性, 由结核杆菌、新型隐

球菌等引起者多呈急性或慢性过程。脑实质感染可见于细菌引起的脑脓肿, 病毒导致的脑炎及寄生虫的异位感染等^[2]。本文综述细菌引起CNS感染的药物治疗现状。

1. 治疗原则

治疗除给予必要的对症和支持治疗外, 应给予特效的抗菌药物。治疗药物的使用需考虑: ①当地细菌流行病学试验, 选择有效药物; ②选择易通过血脑屏障的药物, 在脑脊液中能达到有效的药物治疗浓度; ③重症患者、病原菌尚不明确的中枢感染, 应采取联合抗感染治疗; ④不能通过血脑屏障的药物, 在严格掌握剂量和疗程的前提下, 必要时可以考虑鞘内注射^[3]。

2. 具体的药物选择

2.1 根据抗菌谱和细菌对药物的敏感度选用

必须根据抗菌药物的药动学、作用机制、适应证及其治疗效果和可能产生的毒副作用等正确评估。譬如，由于婴幼儿常见致病菌多为肺炎球菌、流感杆菌、脑膜炎球菌和溶血性链球菌等，宜选用氯霉素或氨苄西林。成年患者宜采用青霉素G和氯霉素等。孕妇慎用或避免使用某些药物，如氨基糖苷类抗生素(损害胎儿听神经)，氯霉素(滞留胎内中毒)，四环素(沉积于胎儿的骨骼中)，磺胺类(致胎儿核黄疸)等。颅内感染的抗菌药物选择见表1^[4]

次为脑膜炎。脑脓肿的临床表现与其他化脓性CNS感染相似，但高热较为少见，主要表现为头痛剧烈，并出现瘫痪及视乳头水肿等。因金葡菌可产生青霉素酶，使其对青霉素产生耐药，故对金葡菌所致的CNS感染患者，不宜首选青霉素，只有在药敏试验提示对青霉素敏感时才可选用。高度怀疑为革兰阳性球菌所致的CNS感染者应尽早用药，可选用万古霉素联合第三代头孢菌素(头孢曲松、头孢噻肟或磷霉素)或头孢吡肟或美罗培南^[7]。以上药物治疗无效时，可采用万古霉素与利福平联用。

表 1 颅内感染抗菌药物选择

病原菌	首选药物	可供选择药物
脑膜炎球菌	磺胺药、青霉素G	氯霉素、氨苄西林
肺炎球菌	青霉素G、氨苄西林	
流感杆菌	氯霉素、氨苄西林	头孢呋辛、第三代头孢菌素
大肠埃希菌	氨基糖苷类、氨苄西林	哌拉西林、第三代头孢菌素
黏质沙雷菌	哌拉西林+氨基糖苷类	第三代头孢菌素
沙门菌	氯霉素、氨苄西林	第二、三代头孢菌素、美西林
产碱杆菌	氨基糖苷类+氨基糖苷类	头孢菌素类
李斯特菌	青霉素G、氨苄西林	利福平、链霉素、红霉素
金葡菌	耐酶青霉素、万古霉素、氨基糖苷类	第一代头孢菌素、利福平
奇异变形杆菌	氨苄西林+氨基糖苷类	哌拉西林、头孢菌素类
吲哚阳性变形杆菌	哌拉西林+氨基糖苷类	头孢呋辛、第三代头孢菌素
B族链球菌	青霉素+氨基糖苷类	头孢菌素类
铜绿假单胞菌	哌拉西林、妥布霉素、庆大霉素、多黏菌素	氟喹诺酮类
厌氧菌(脆弱拟杆菌)	氯霉素、甲硝唑、克林霉素	利福平、头孢西汀
结核杆菌	异烟肼、链霉素、利福平	乙胺丁醇、吡嗪酰胺
真菌(隐球菌、念珠菌)	两性霉素B+氟胞嘧啶	咪康唑、酮康唑

2.2 革兰阳性耐药菌所致CNS感染

革兰阳性球菌是开颅术后、开放性颅脑外伤等的重要病原菌，其中表皮葡萄球菌是脑脊液引流或分流装置患者CNS感染的主要病原菌，其次是金葡菌、肠球菌。因此拔除植入装置并选用敏感抗生素，对革兰阳性球菌所致CNS感染患者至关重要^[5-6]。

金葡菌所致的CNS感染以脑脓肿为多，其

万古霉素不能透过正常的血脑屏障进入脑脊液中，但化脓性脑膜炎炎症期血脑屏障开放，万古霉素可渗入脑脊液并起到治疗作用，渗入的量与炎症程度有关。开放性颅脑外伤后脑组织直接受到污染而感染严重，但脑膜只是轻度炎症，从而万古霉素通过血脑屏障的量不能达到有效治疗浓度，因而治疗效果欠佳^[8-9]。因此，对开放性颅脑外伤后金葡菌所致的脑膜

炎患者，在全身用药同时，可给予脑室内或鞘内用药。

利奈唑胺对脑脊液的渗透性和组织浓度的药动学特征良好，在脑脊液中的药物浓度高，从而使脑脊液中的药物浓度高于最低抑菌浓度(MIC)，故而对革兰阳性球菌所致CNS感染有较好的疗效。对肾功能轻度受损患者，无需调整剂量。但目前该药治疗革兰阳性球菌所致CNS感染并非产品适应证，属非常规治疗，临床医生用药需谨慎^[10]。

2.3 革兰阴性耐药菌所致的CNS感染

不动杆菌(以阴沟肠杆菌和鲍曼不动杆菌为主)是脑脊液培养最常见革兰阴性菌，尤其在外科患者中多见，可能与外科手术操作使感染机会增多有关。国外近年来关于多药耐药不动杆菌所致术后CNS感染报道较多。鲍曼不动杆菌包括6个菌种，广泛分布于水、土壤及食物等中，亦可在病房地面、便器、拖把、墙壁、麻醉及呼吸治疗器械等处分离获得，为机会致病菌，机体抵抗力下降时可发生感染。该菌携带多种耐药基因，可产生 β 内酰胺酶外，且耐药性强，通常抗菌药物对其难以清除^[11]。

虽然亚胺培南和头孢哌酮-舒巴坦对革兰阴性菌有较强的抗菌活性，但由于亚胺培南不能很好通过血脑屏障，且易导致惊厥等不良反应，因此不适合治疗革兰阴性耐药菌所致的CNS感染。美罗培南是一种新型碳青霉烯类抗生素，在结构上1- β 甲基，2位连接二甲基氨基甲烯吡咯烷，对CNS和肾的毒性低，更重要

的是对细胞外膜具有较强的穿透力，可通过血脑屏障。其为多重耐药革兰阴性杆菌引起的CNS感染的首选药。重症感染可选用联合用药，如碳青霉烯类抗生素或含舒巴坦的复合制剂联合氨基糖苷类抗生素^[12]。

3. 合理应用

3.1 宜选用杀菌剂

可按抗菌药物的作用选择：①繁殖期杀菌剂(青霉素与头孢菌素类等)；②静止期杀菌剂(氨基糖苷类与多黏菌素)；③快效抑菌剂(四环素族、氯霉素、红霉素)；④慢效抑菌剂(磺胺类与环丝氨酸等)。

由于血脑屏障的存在和淋巴系统的缺如，宜选用杀菌剂以有效杀灭病原菌。氯霉素虽属抑菌剂，但脂溶性强，脑膜渗透性好，高浓度时对流感杆菌、肺炎球菌和脑膜炎球菌具杀菌作用，但对大肠埃希菌、肺炎杆菌等革兰阴性杆菌仅起抑菌作用，故不宜用于革兰阴性杆菌感染。

3.2 选用在脑脊液中浓度高的抗菌药物

抗菌药物因脂溶性、分子量、血清蛋白结合率及脑膜炎症程度不同，透过血脑屏障的浓度也不同，一般可分为四组。

(1)第一组：无论脑膜有无炎症，一般剂量给药，脑脊液中可达有效水平，如氯霉素、美洛西林、异烟肼、磺胺类、氟康唑等。

(2)第二组：脑膜炎症时，较大剂量静脉给药，脑脊液中可达有效水平，如青霉素、氨苄青霉素、美西林、哌拉西林、头孢噻肟、头

孢曲松、头孢西丁、氨曲南、亚胺培南、美罗培南、氧氟沙星、环丙沙星、万古霉素、磷霉素、阿米卡星等。

(3) 第三组：脑膜炎症时，脑脊液中浓度低于有效水平，如链霉素、庆大霉素、红霉素、苯唑青霉素、两性霉素B、酮康唑等。

(4) 第四组：脑膜炎症时，药物仍难以透过脑脊液，如苄星青霉素、多黏菌素等。

从以上分组可看出，宜选择第一、二组药物，其脑脊液中药物浓度高，对相应病原体可达到杀灭作用^[13]。

3.3 尽量避免鞘内给药

鞘内给药常因药物过量而导致惊厥、昏迷等不良反应。在某些特殊情况下，药物难以透过血脑屏障，脑膜有炎症时仍达不到有效浓度，也可鞘内给药(如金葡菌脑膜炎、隐球菌脑膜炎和铜绿假单胞菌脑膜炎等)。操作时必须无菌操作，并正确掌握剂量。

3.4 选择合理治疗方案

脑脊液中抗菌药物的浓度应长期超过药物对感染菌的最低杀菌浓度(MBC)，这是治疗成功的关键。一次剂量使脑脊液中药物峰值超过MBC 10倍以上的各种给药方案，可使治愈率达到90%以上。应大剂量静脉给药，间断或持续滴注。治疗后炎症减轻，血脑屏障通透性也随之降低，故病情稍有好转时不应立即减量。有条件时，宜在疗程中多次测定脑脊液的杀菌效价。

3.5 注意治疗疗程

疗程因不同病原菌而异。流脑的疗程一般为5~7 d；肺炎球菌脑膜炎在体温恢复正常后还需继续抗菌治疗10~14 d；革兰阴性杆菌脑膜炎由于复发率高，疗程至少3~4周；继发于心内膜炎的链球菌脑膜炎则需4~6周；结核性脑膜炎为1.5~2年。

4. 结论

CNS感染严重威胁患者生命，早期诊断与正确的抗感染治疗非常重要。CNS感染的抗菌药物选择，除需要考虑病原菌构成与耐药性外，还需考虑药物对血脑屏障的穿透作用。为了防止抗菌药物耐药性的发生，有效控制CNS感染，应根据致病菌对药物的敏感度选用抗菌药物；根据药物能否透过血脑屏障和血脑脊液屏障选用抗菌药物；在合理用药的基础上拟行个体化治疗方案，权衡利弊，防止二重感染；同时加强药事管理，真正做到安全、合理、使用抗菌药物。

参考文献：

- [1] 李光辉，朱德妹，张婴元，等. 1995-2004年上海地区部分医院脑脊液感染细菌分布及耐药性[J]. 中华医院感染杂志，2007，17(10)：1278-1280.
- [2] 张永信. 神经系统药物治疗进展[J]. 上海医药，2011，37(2)：151-154.
- [3] 蔡学椿. 血脑屏障与中枢性感染

- [J]. 云南医药, 1989, 1(5): 5-6.
- [4] 黄怀均, 梅斌, 李华刚. 抗牛素对中枢神经系统感染的合理应用[J]. 医药导报, 2001, 20(2): 93-95.
- [5] Gerald LM, John EB, Raphael D, et al. Principles and practice of infectious diseases[M]. 5th ed. New York: Philadelphia Livirigstone, 2000: 2310-2335.
- [6] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial[J]. Infect, 2004, 39(9): 1267-1284.
- [7] 方勇, 骆俊. 革兰氏阳性菌中枢神经系统感染38例分析[J], 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(2): 104-107.
- [8] 尹有宽, 翁心华, 潘孝彰. 由金黄色葡萄球菌引起的中枢神经系统感染[J]. 上海医药, 1986, 9(6): 349-350.
- [9] 黄仲义. 万古霉素专家共识(2011版)[J]. 中国新药与临床杂志. 2011, 30(8): 561-564.
- [10] 王小文, 赵松, 宋阳. 利奈唑胺在治疗难治性中枢神经系统革兰阳性球菌感染中的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(20): 3207-3209.
- [11] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中国医学杂志, 2012, 9(2): 76-85.
- [12] Sanford JR 热病: 《桑福德抗微生物治疗指南》(2011版)[M]. 中围协和医科大学出版社, 2011: 230-256.
- [13] 张永信. 中枢神经细菌性感染宜使用哪些抗菌药物[J] 中级医刊, 1994, 29(2): 58

•药学资讯•

注射用奥美拉唑钠与奥硝唑、维生素 B₆ 和左氧氟沙星的 配伍禁忌

韦曦, 欧阳小琳, 许盈, 卓思璐(广西壮族自治区柳州市人民医院药剂科)

摘要: **目的** 研究注射用奥美拉唑钠分别与奥硝唑、维生素B₆、盐酸左氧氟沙星、甲磺酸左氧氟沙星注射液混合后的稳定性。**方法** 观察上述混合溶液的外观, 按《中华人民共和国药典》2010版二部pH值测定法测定溶液的pH值, 用HPLC法测定上述混合液的含量。**结果** 奥美拉唑钠在酸性环境(pH<6. 0)中不稳定, 与pH值较低的上述4种注射液混合后, 产生棕色至灰褐色沉淀, 含量下降。**结论** 奥美拉唑钠输液时禁止与奥硝唑、维生素B₆、盐酸左氧氟沙星、甲磺酸左氧氟沙星等pH值较低的注射液混合。联合应用时, 应分开输液途径或两种输液间用0. 9%氯化钠注射液冲管。

关键词 ;注射用奥美拉唑钠; 奥硝唑注射液; 维生素B₆注射液; 盐酸左氧氟沙星注射液; 甲磺酸左氧氟沙星注射液; 药物配伍禁忌

中图分类号: R 969. 2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-2838(2013)01 0012—04

奥美拉唑(omeprazole, ()me)为质子泵抑制药, 通过不可逆地阻断胃壁细胞的氢—钾ATP酶(即“质子泵”), 抑制胃酸的分泌, 用于需要抑制胃酸分泌的疾病, 包括消化不良、胃食道反流病、消化性溃疡等^[1]。常与奥硝唑、左氧氟沙星、维生素B₆等药物联合静脉滴注。在输液的过程中发现, 奥美拉唑钠输液分别与这几种药物连续静脉滴注, 两液在输液器中混合后产生变色、沉淀等变化。作者研究了注射用奥美拉唑钠与这几种药物配伍后发生的变化, 以为临床安全用药提供参考。

1. 仪器和试药

1. 1 仪器LC-10ATvp高效液相色谱仪以及SPD-10Avp紫外检测器(日本岛津公司), pHs-25型pH计(上海雷磁仪器厂), BP211D电子分析天平(0. 0001g, 德国赛多利斯公司)。

1. 2 药品 奥美拉唑对照品(含量100%, 批号100760—200501)和奥硝唑对照品(含量100%, 批号100608—200301)均为中国食品药品检定研究院提供; 注射用奥美拉唑钠(常州四药制药有限公司, 规格40mg, 批号20100906D1); 注射用奥美拉唑钠(江苏奥赛康药业有限公司, 规格40mg, 批号F1109052); 奥硝唑注射液(山西普德药业有限公司, 规格10ml: 0. 5g, 批号20100606); 维生

素B₆注射液(林州亚神制药有限公司,规格2ml:100mg,批号1101210);盐酸左氧氟沙星注射液(扬子江药业集团有限公司,规格2ml:40 mg,批号11082931);甲磺酸左氧氟沙星注射液(北京双鹤药业股份有限公司,规格100ml:0.2g,批号1012072);葡萄糖注射液(规格100ml:5g,批号W211061101)和氯化钠注射液(规格100ml:0.9g,批号G11070503-2)均购自四川科伦药业股份有限公司。乙腈(色谱纯,天津四友精细化学品有限公司);乙醇(分析纯,广东达濠精细化学品公司);磷酸、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠(分析纯,广州化学试剂厂)。

2. 方法和结果

2.1 奥美拉唑钠输液在不同pH值时的变化 分别取两个厂家的注射用奥美拉唑钠40 mg,用10 ml专用溶剂溶解后,加入0.9%氯化钠注射液100 ml中,得奥美拉唑钠输液。各取100 ml输液,逐滴加入0.1mol/L盐酸溶液。按《中华人民共和国药典》2010版二部pH值测定法测定pH值^[2],同时观察在PH值逐渐降低时,奥美拉唑钠输液性状的变化。当PH降低至6.0时,两种溶液均开始变成棕色并析出沉淀。调节的pH值越低,析出的沉淀越多,说明奥美拉唑钠在酸性环境中不稳定。

2.2 奥美拉唑钠输液与几种药物输液混合时的变化

2.2.1 药物输液的配制 取奥硝唑注射液1支(10ml:0.5g)加入氯化钠注射液100ml中,得奥硝唑输液。取维生素B₆注射液1支(2ml:100mg)加入5%葡萄糖注射液100ml中,得维生素B₆输液。取盐酸左氧氟沙星注射液2支(4ml:80mg)加入0.9%氯化钠注射液100ml中,得盐酸左氧氟沙星输液。

2.2.2 奥美拉唑钠输液与几种药物输液混合时的性状及PH值变化 取两个厂家的奥美拉唑钠输液分别与2.2.1项下各输液等体积混合,观察性状变化,测定pH值。结果见表1。

表1 奥美拉唑钠输液与奥硝唑、维生素B₆、盐酸/甲磺酸左氧氟沙星注射液等体积混合时的变化

药物	性状	pH 值	奥美拉唑 含量(%)
奥美拉唑钠输液	无色澄明	8.70	100.00
奥美拉唑钠输液 + 奥硝唑输液 (pH 2.70)	棕色沉淀	2.90	1.78
奥美拉唑钠输液 + 维生素 B ₆ 输 液(pH 3.48)	30 s 变淡棕色	4.80	23.21
奥美拉唑钠输液 + 盐酸左氧氟 沙星输液(pH 4.28)	5 min 变淡棕色	4.90	79.10
奥美拉唑钠输液 + 甲磺酸左氧 氟沙星注射液(pH4.60)	5 min 变淡棕色	5.10	83.09

由表1可见,奥硝唑输液、维生素B₆输液、盐酸左氧氟沙星输液、甲磺酸左氧氟沙星注射液的pH

值为2.70~4.60,与奥美拉唑钠输液混合后,混合液的pH值均<6,奥美拉唑输液外观发生了变化,溶液变色、沉淀。奥美拉唑与PH值愈低的药物输液混合产生的变化愈明显,随着放置时间愈延长,淡棕色逐渐加深直至变成灰褐色并产生浑浊及沉淀。

2.2.3 含量测定

2.2.3.1 色谱条件 按《中华人民共和国药典》2010版二部^[3]奥美拉唑项下。色谱柱:KromasilC₈(150 mm×4.6mm, 5 μm);流动相:0.01mol/L磷酸二氢钠溶液(用磷酸调节pH值至7.6)-乙腈(75:25);检测波长:302nm。

2.2.3.2 对照品溶液的制备 称取经60℃减压干燥至恒重的奥美拉唑对照品40.0mg置100ml容量瓶中,加乙醇20ml与磷酸盐缓冲液(pH 11.0)60ml,振摇使溶解,用磷酸盐缓冲液稀释至刻度,得奥美拉唑对照品贮备液。精密称取经60℃减压干燥至恒重的奥硝唑对照品500.0mg,置100 ml容量瓶中,用流动相溶解并稀释至刻度,得奥硝唑对照品贮备液。取维生素B₆注射液1支,用奥硝唑对照品贮备液相同方法制得维生素B₆对照品贮备液。取盐酸左氧氟沙星注射液1支,置50 ml容量瓶中,用流动相稀释至刻度,得盐酸左氧氟沙星对照品贮备液。取甲磺酸左氧氟沙星注射液作为甲磺酸左氧氟沙星对照品贮备液。测定时分别精密量取各贮备液25ml,分别置50 ml容量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,再各精密量取稀释液1 ml用流动相精密稀释至10ml,分别得奥美拉唑对照品溶液、奥硝唑对照品溶液、维生素B₆对照品溶液、盐酸左氧氟沙星对照品溶液、甲磺酸左氧氟沙星对照品溶液。

2.2.3.3 样品溶液的制备 精密量取奥美拉唑钠输液25ml 4份,分别置4个50ml容量瓶中,分别用奥硝唑输液、与配制对照品溶液同一批的维生素B₆输液、盐酸左氧氟沙星输液、甲磺酸左氧氟沙星注射液稀释至刻度,摇匀,放置30 min,观察产生棕色和沉淀后,滤过。精密量取续滤液1ml,置于10 ml容量瓶中,用流动相稀释至刻度。得奥美拉唑钠输液分别与奥硝唑输液、维生素B₆输液、盐酸左氧氟沙星输液、甲磺酸左氧氟沙星注射液混合后的样品溶液。

2.2.3.4 系统适应性实验 分别取2.2.3.2和2.2.3.3项下的各对照品溶液及样品溶液20 μl注入高效液相色谱仪,记录色谱图,见图1~3。从图1的C图可见样品溶液中已几乎测不到奥美拉唑的吸收峰。从图1~3可见,各样品溶液中各主峰的保留时间均与各对照品一致,主峰分离度均>1.5。

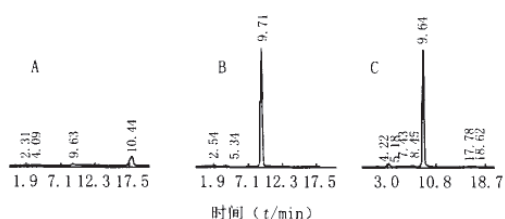
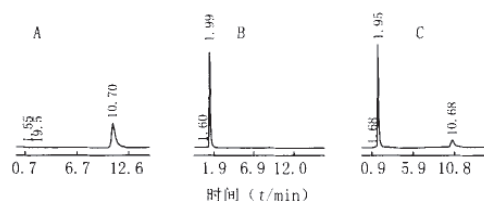


图 1 奥美拉唑与奥硝唑的 HPLC 谱图

Figure 1 HPLC photograms of omeprazole and ornidazole

A: 奥美拉唑对照品溶液; B: 奥硝唑对照品溶液;
C: 奥美拉唑输液+奥硝唑输液

图 2 奥美拉唑与维生素 B₆ 的 HPLC 谱图Figure 2 HPLC photograms of omeprazole and vitamin B₆

A: 奥美拉唑对照品溶液; B: 维生素 B₆ 对照品溶液;
C: 奥美拉唑输液+维生素 B₆ 输液

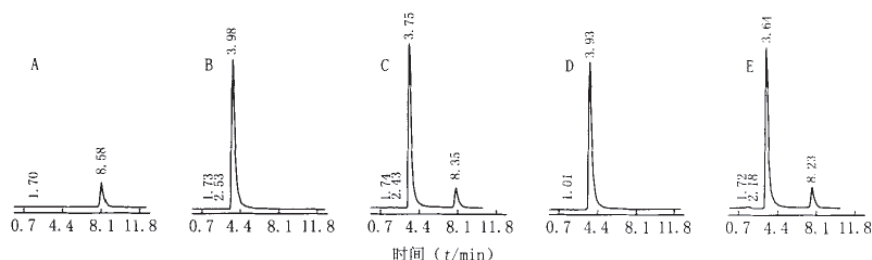


图 3 奥美拉唑与左氧氟沙星的 HPLC 谱图

Figure 3 HPLC photograms of omeprazole and levofloxacin

A: 奥美拉唑对照品溶液; B: 盐酸左氧氟沙星对照品溶液; C: 奥美拉唑输液+盐酸左氧氟沙星输液; D: 甲磺酸左氧氟沙星对照品溶液; E: 奥美拉唑输液+甲磺酸左氧氟沙星输液

2.2.3.5 线性关系考察 分别量取2.2.3.2项下的奥美拉唑贮备液、奥硝唑贮备液、维生素B₆贮备液、盐酸左氧氟沙星贮备液、甲磺酸左氧氟沙星贮备液各1.0、2.0、3.0、4.0、5.0ml, 分别置50ml容量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀。按2.2.3.1项色谱条件, 各取20 μl注入高效液相色谱仪, 以峰面积(Y)为纵坐标, 进样浓度(X)为横坐标进行线性回归, 得到的回归方程和线性范围如下: 奥美拉唑为 $Y=35\ 300\ X-5\ 000$ ($r=0.999\ 8$, $n=3$), 0.16~0.80 μg; 奥硝唑为 $Y=39\ 347\ X-5\ 957.3$ ($r=0.999\ 9$, $n=3$), 2.00~10.00 μg; 维生素B₆为 $Y=16\ 928\ X-1\ 000$ ($r=0.999\ 6$, $n=3$), 0.40~2.00 μg; 盐酸左氧氟沙星为 $Y=45\ 020\ X-44\ 667$ ($r=0.999\ 7$, $n=3$), 0.80~4.00 μg; 甲磺酸左氧氟沙星为 $Y=41\ 900\ X-3\ 145.3$ ($r=0.999\ 6$, $n=3$), 0.80~4.00 μg。

2.2.3.6 精密度实验 分别精密量取2.2.3.2项下的各对照品溶液20 μl, 按2.2.3.1项色谱条件, 连续进样5次。结果奥美拉唑、奥硝唑、维生素B₆、盐酸左氧氟沙星和甲磺酸左氧氟沙星的RSD分别为0.58%、1.02%、0.98%、0.54%和0.60%。

2.2.3.7 回收率实验 分别精密量取按2.2.3.2项下制备的各对照品贮备液, 用流动相分别精密稀释至低、中、高3种浓度, 各取20 μl注入高效液相色谱仪, 记录色谱图, 以峰面积为Y, 按2.2.3.5项各回归方程计算含量。结果奥美拉唑、奥硝唑、维生素B₆、盐酸左氧氟沙星和甲

磺酸左氧氟沙星的回收率分别为99.26% (RSD=0.58%)、99.16% (RSD=1.04%)、99.35% (RSD=1.20%)、98.86% (RSD=0.82%) 和99.37% (RSD=1.61%)。

2.2.3.8 样品含量测定 分别精密量取按2.2.3.3项下制备的各样品溶液20 μl，注入高效液相色谱仪，记录色谱图。另取2.2.3.2项下各对照品溶液20 μl，同法测定。按外标法以峰面积计算奥美拉唑输液分别与奥硝唑输液、维生素B₆输液、盐酸左氧氟沙星输液、甲磺酸左氧氟沙星注射液等量混合后各药物含量。结果奥美拉唑含量不同程度的降低，混合后溶液的pH值愈低，其含量降低愈多(见表1)；其它药物含量：奥硝唑为99.8%，维生素B₆为100.4%，左氧氟沙星为99.1%，甲磺酸左氧氟沙星为99.8%。

3 讨论

奥美拉唑具有亚硫酸苯丙咪唑的化学结构，其稳定性易受pH值、光线、氧化还原成分等多种因素的影响。本研究结果表明，PH值是影响注射用奥美拉唑溶液稳定性的主要因素，注射用奥美拉唑稀释在氯化钠注射液中时PH值为8.7，当滴加0.1 mol / l，盐酸溶液至pH值7附近产生突跃，即加入微量的酸产生较大的PH值变化，随即溶液发生变色、沉淀。临床上治疗胃肠道疾病时常与奥美拉唑输液联合静脉滴注的奥硝唑输液、维生素B₆输液、盐酸左氧氟沙星输液和甲磺酸左氧氟沙星注射液的pH值均很低，与奥美拉唑输液混合后，由于pH值大幅度降低，导致奥美拉唑产生变色和沉淀，含量大幅度降低。因此，奥美拉唑钠静脉输液时禁止与这些pH值较低的注射液混合，包括在输液器及输液瓶中混合。必须要联合应用时，应分开输液途径或两种输液间用0.9%氯化钠注射液冲管。

【参考文献】

- [1][英]希恩. C. 斯威曼(SeanC Sweetman)主编. 李大魁. 金有豫, 汤光等译. 马丁代尔药物大典[M]. 原著第35版. 北京: 化学工业出版社. 2009: 1384.
- [2] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典2010年版(二部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录VIH附录44.
- [3] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典2010年版(二部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 1039.

骨质疏松症治疗药物浅析

王明刚

骨质疏松症是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的，致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病^[1]。临床表现为腰酸背痛、下肢肌肉痉挛、驼背、变矮，严重的容易骨折且不易愈合。

骨质疏松症是一种常见的老年性疾病，目前已被世界卫生组织（WHO）称为“无声无息的流行病”，在世界常见病、多发病中居第7位，目前患者数已超过 2.5 亿人。据统计，目前我国骨质疏松症患者已超过1亿人，预计到 2050 年将达到2.12亿人。这是一个严重的社会问题，已经受到各国政府及医务界的高度重视。

目前，骨质疏松症的治疗主要包括药物治疗、饮食疗法、物理疗法、运动疗法等。其中治疗药物按其作用机制可分为以下几类：抑制骨吸收药物、促进骨形成药物、加速骨矿化药物、其他药物。本文旨在对骨质疏松症的治疗药物做一浅析如下。

1. 抑制骨吸收药物

这类药物主要有雌激素、降钙素、双膦酸盐、选择性雌激素受体调节剂及植物雌激素等，主要是通过抑制破骨细胞形成或抑制破骨细胞的活性，从而抑制骨的吸收以减缓骨钙的丢失。

1.1 雌激素^[2-4] 雌激素的作用机制：抑制骨转换，减少破骨细胞数量，并抑制其活性；直接作用于骨的雌激素受体，影响钙调节激素和骨吸收因子的产生；促进降钙素分泌而抑制骨吸收，促进肠钙吸收，抑制甲状旁腺激素（孕酮）分泌而减少骨吸收。

雌激素缺乏是绝经后妇女产生骨质疏松的主要原因，其机理可能是绝经期雌激素分泌不足时，破骨细胞过于活跃，骨吸收增加，成骨功能降低，骨形成减少从而导致骨质疏松。因此，雌激素特别适用于治疗绝经后的骨质疏松症。此疗法对减少妇女绝经后的快速骨丢失、降低骨折发生率、缓解骨质疏松症造成的疼痛、改善更年期症状均有肯定的效果。

常用的雌激素主要有尼尔雌醇、替勃龙等。不良反应主要有阴道出血、乳房肿胀、食欲增加等。因此，建议与钙及维生素D（VD）制剂，特别是活性VD制剂同时服用或交叉服用，以降低不良反应的发生。

1.2 降钙素^[5-7] 降钙素是在人和动物体内调节钙代谢的重要激素之一，其能抑制破骨细胞的活性，减少破骨细胞的数量及减慢其成熟速度，以减少骨量的丢失，促进成骨细胞的增生，有利于骨形成，增加骨密度。本药可作用于神经中枢特异性受体，抑制疼痛递质前列腺素的合成，在治

疗骨质疏松症引起的全身性疼痛方面效果明显。这些作用机制使降钙素非常适用于治疗伴有骨痛、高血钙症的骨质疏松症。

常用的降钙素制剂有鲑鱼降钙素、鳗鱼降钙素、人降钙素和猪降钙素等。不良反应主要有低钙血症和继发性甲状旁腺功能亢进症。因此，建议与钙及VD制剂，特别是活性VD制剂同时服用或交叉服用，以降低不良反应的发生。

1.3 双膦酸盐^[8-10] 双膦酸盐是一类新合成的化学药品，早期用于治疗以破骨活性增加为特点的骨痛，如各种高钙血症以及肿瘤引起的溶骨，近年来亦用于治疗骨质疏松症。

双膦酸盐主要通过以下途径抑制破骨细胞介导的骨吸收：抑制破骨前体细胞的分化和募集，从而抑制破骨细胞的形成；破骨细胞吞噬双膦酸盐后可导致破骨细胞凋亡；附着于骨表面，影响破骨细胞活性；干扰破骨细胞从基质接受骨吸收信号；通过成骨细胞介导，降低破骨细胞活性。

常用的双膦酸盐主要有依替膦酸、阿仑膦酸、伊本膦酸、利塞膦酸及唑来膦酸盐等。不良反应主要有2个方面：胃肠道反应，如吞咽困难、食道炎和胃溃疡；抑制骨质矿化，增加骨脆性，从而有诱发骨折的危险。因此，一般主张间断投药或者加服活性VD制剂。另外，为了便于吸收，避免对食管和胃的刺激，口服时应于早晨空腹给药，并宜用足量的水（200ml）送服，保持坐位或立位，服用后30min 内不宜进食和卧床。

1.4 选择性雌激素受体调节剂^[11] 本品是一类人工合成的非激素制剂，可以与雌激素受体结合，选择性地作用于不同组织的雌激素受体，在不同的靶组织分别产生类雌激素或抗雌激素作用。

常用的选择性雌激素受体调节剂主要有他莫昔芬、屈洛昔芬和雷洛昔芬等。不良反应主要有下肢肌肉痉挛和潮热等。因此，不适合更年期妇女使用。

1.5 植物雌激素^[12] 植物雌激素是一类存在于植物中的结构与雌激素相似，并具有弱雌激素效能的天然化合物，主要分为异黄酮、香豆素和木脂素三大类。植物雌激素可与雌激素受体结合，对于雌激素水平低者，其表现为弱雌激素样作用，可抑制骨吸收，促进骨形成，预防骨质疏松发生。代表药物是依普拉酮，可直接作用于骨，并抑制骨吸收，还可促进雌激素刺激甲状腺释放降钙素，兼有雌激素和降钙素的某些治疗作用。

2. 促进骨形成药物

此类药物主要有氟化物、硝酸镓、雄激素、他汀类药物、甲状旁腺激素、细胞调控因子等。其作用机制主要是：能刺激成骨细胞的活性，使新生骨组织及时矿化成骨，能降低骨脆性，增加骨密度及骨量。但骨形成需要大量的钙、磷等矿物质，故服用此类药物时宜加用钙剂及VD 制剂。

2.1 氟化物^[13] 氟化物能增加骨小梁的骨量，形成新的骨小梁，促进微骨折愈合，降低骨质疏

松症及骨折的发生率。适量的氟制剂能够增加成骨细胞碱性磷酸酶的活性及骨钙素的产生，促进成骨细胞的骨形成功能。

目前，氟化物制剂主要有氟化钠、一氟磷酸谷氨酰胺（特乐定）。但是单用氟化物可引起骨矿化不全导致骨软化，同时大量摄入氟可引起机体的许多严重疾病，故须慎用，最好加服钙剂及VD制剂。

2.2 硝酸镓^[14] 动物研究表明，本品可以进入骨代谢活跃区，抑制骨吸收，促进骨形成，使骨矿物质含量增加，增加骨钙和灰质，促使羟脯氨酸进入新骨胶原中，对骨的蛋白形成有促进作用。本品适用于骨质疏松症的防治，但具有肾毒性，使用时应低浓度静脉滴注，肾功能障碍、48h内使用过氨基糖苷类药物者不宜应用。

2.3 雄激素 雄激素对骨代谢的影响是通过直接作用于骨内的雄激素受体来实现的，其参与成骨细胞的一系列功能，包括骨细胞的增殖、分化，合成与分泌各种生长因子和细胞因子，产生骨基质蛋白，同时各种局部因子在骨代谢中起调节和相互平衡的作用。雄激素可以刺激成骨细胞的增殖与分化，从而促进骨形成。目前，市场上主要药物为司坦唑醇（康力龙），但因其男性化作用，尚未得到广泛应用。

2.4 他汀类药物 他汀类药物临床广泛应用于降低胆固醇及预防心血管疾病。与此同时，他汀类药物还具有激活成骨细胞，促进骨合成代谢作用，这一特性为临床治疗骨质疏松骨折提供了新的思路。目前，临床应用的他汀类药物主要有辛伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀等。

2.5 甲状旁腺激素^[15] 甲状旁腺激素是维持机体钙、磷代谢平衡的一种重要调钙激素，是重要的骨形成促进剂。甲状旁腺激素可以调节骨代谢，直接刺激成骨细胞和破骨细胞，具有促进骨形成和促进破骨细胞活性的双重作用。甲状旁腺激素相关肽是甲状旁腺素类似物，其为合成多肽激素。本品为具有84个氨基酸的多肽，对骨细胞的代谢发挥了重要作用，可以促进骨形成，减少骨吸收，增加骨强度。目前已有重组人甲状旁腺激素上市。

2.6 细胞调控因子（金葡液） 本品可刺激骨细胞生长，促进骨的形成，用于骨折、骨折愈合延迟或不愈合以及骨质疏松症。亦用于升高白细胞，为化疗辅助用药等。

3. 促进骨矿化药物

促进骨矿化药物主要有钙剂和VD制剂，是防治骨质疏松症的基础用药。钙制剂即人们常称的补钙剂，常与VD制剂联合应用，若单独补钙，则不利于吸收。

3.1 钙制剂^[16、17] 钙是构成人体骨骼的重要成分，人体中99%的钙存在于骨骼和牙齿中。若钙缺乏，在生长发育期可发生佝偻病，在成年期可患骨软化症，在老年则易患骨质疏松症。因此，

对骨质疏松症患者而言，补钙是必不可少的。但前提条件是人体必须能够有效地吸收和利用钙，所以最好与活性 VD 制剂同服。

3.2 VD 制剂 VD 制剂为脂溶性甾醇，是一类参与钙、磷的内环境稳定和骨的矿化过程的物质。20 世纪 70 年代初，科学家们发现了 VD₃ 的作用机制，即 VD₃ 本身并没有生物活性，其在吸收后必须先经肝脏 25-羟化酶转变成骨化二醇（25-OHD₂），再进一步经肾脏的 1-羟化酶转变成 VD₃ 的最终活性形式骨化三醇才起作用。

现已证明，骨化三醇主要有以下几方面的作用：（1）对肠道的作用：能够激活基因的转录，促进肠黏膜上皮细胞合成钙结合蛋白，对肠腔中钙离子有极强的亲和力，从而促进肠道对钙、磷的主动吸收和利用。（2）对骨骼的作用：能与甲状旁腺协同使未成熟的破骨细胞前体细胞转变为成熟的破骨细胞，促进骨质吸收，使旧骨中的骨盐溶解，钙、磷转运到血内以提高血钙和血磷浓度；同时刺激成骨细胞，促进骨样组织成熟和骨盐沉着，从而加速骨质的新陈代谢，促进骨骼的钙化和新骨的形成。（3）对肾脏的作用：能促进肾小管对钙、磷的重吸收，从而增加人体对钙的利用率。

目前，常用的 VD 类药物主要有 VD₃、阿法骨化醇、骨化二醇、骨化三醇等。（1）VD₃：本身并没有活性，必须经肝、肾代谢为骨化三醇后才能发挥作用，因而只适合于肝、肾功能正常的人使用。但对于老年骨质疏松症患者而言，由于其肝、肾功能一般都有不同程度的衰退，使得 VD₃ 不易转化为骨化三醇。因此，以 VD₃ 治疗老年性骨质疏松症，一般效果不佳。（2）骨化二醇：主要用于治疗各种骨紊乱、代谢性骨病等。但因其必须经肾脏代谢，故特别适用于肾功能正常而肝功能完全丧失的患者使用，而对于老年骨质疏松症患者而言，则疗效不明显。（3）阿法骨化醇：本品是 VD₃ 的一种重要活性代谢物，口服后由小肠吸收，经肝脏中的 25-羟化酶作用，迅速转化为骨化三醇而起作用。临床主要用于治疗骨质疏松症、佝偻病、骨软化症及各种肾性骨病。（4）骨化三醇：本品是 VD₃ 最重要的活性代谢物，能促进钙质吸收，调节钙、磷平衡；促进骨形成，加速骨矿化；增强肾小管对钙、磷的重吸收，从而迅速改善各种钙缺乏症状。临床主要用于治疗骨质疏松症、佝偻病、骨软化症及各种肾性骨病。

4. 其他药物

4.1 锶制剂 锶是一种化学性质类似于钙的元素，低剂量的锶对成骨细胞具有促进作用，并对破骨细胞具有抑制作用。代表药物为雷尼酸锶。

4.2 瘦素^[18] 瘦素是一种能引起摄食减少、体内能耗增加的抗肥胖因子。近年研究表明，瘦素同样参与了骨形成的调节，其中枢是抑制骨形成的，而外周是促进骨形成的。

4.3 胰岛素及胰岛素样生长因子 (IGF) 有研究表明, 胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 可促进骨基质的合成和矿化, 调节骨细胞的功能, 从而影响骨代谢, 同时也认为 IGF-II 是成骨细胞合成分泌的重要骨形成因子。两者都能促进成骨细胞增生、胶原合成以及加快骨矿化的速率, 并能抑制内生胶原酶的产生, 减少骨胶原的退化、抑制胶原降解, 还能增加骨质沉积, 维持骨骼生长、发育及骨量、骨密度。另有研究发现, 胰岛素也具有促进成骨样细胞增殖的作用, 为骨质疏松症的治疗提供了新的思路。

4.4 骨保护素 骨保护素是肿瘤坏死因子受体家族之一, 其能抑制破骨细胞前体的分化, 抑制成熟破骨细胞活化及骨吸收活性, 导致破骨细胞凋亡。今后有可能成为治疗骨质疏松症的新药物。

5. 展 望

由于对骨质疏松症发生的原因尚不十分清楚, 理想的药物仍未出现, 随着对其病因研究地不断深入, 一旦对引起骨质疏松症基因的研究取得突破, 则可望为预测、预防和治疗本病增添有力工具。

目前, 可望有所突破的药物主要有他汀类药物、锆盐及锌螯合物、组织蛋白酶K、内皮整合素受体阻断剂、神经肽、骨保护素、破骨细胞质子泵抑制剂、前列腺素抑制剂、甲状旁腺激素类、生长激素类、IGF-I 等蛋白质类药物^[19]。

参考文献

1. 罗军, 林加滨, 牛福康. 骨质疏松症患者之友 [M] 北京: 人民军医出版社, 1999: 112
2. 郭世绂, 罗先正, 邱贵兴. 骨质疏松—基础与临床 [M] 天津: 天津科学技术出版社, 2001: 443-445.
3. 危园梅, 激素替代治疗对骨质疏松症症状及生化指标的影响 [J] 现代医药卫生, 2004, 20(8): 632
4. 杨茵, 王健. 治疗骨质疏松药物的应用现状分析 [J] 西北药学杂志, 2003, 18(3): 133-134.
5. 张亚. 抑制骨吸收药物的现状及进展 [J] 国外医学·老年医学分册, 2003, 24(2): 91-94
6. 张绪金, 唐英华, 刘忠厚. 降钙素进展 [J] 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(1): 96
7. Gennari C. Analgesic effect of calcitonin in osteoporosis [J]. Bone, 2002, 30(5suppl): 67S-70S.
8. 程志强. 原发性骨质疏松的药物治疗 [J] 国外医学·内分泌学分册, 1998, 18(2): 68-71
9. 卢少兰, 廖日房, 李国成, 等. 骨质疏松药物的治疗进展 [J] 广东药学, 2003, 13(2): 56-57.

11. 赵伟业, 董碧蓉, 欧雪梅, 等. 骨质疏松药物治疗的新进展及循证证据 [J] 中国骨质疏松杂志, 2003, 9(1) : 80-82.
12. Davies GC, Huster WJ, LuY, et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene[J]. Obstet Gynecol, 1999, 93 (4) : 558-565.
13. 黄守坚. 防和治疗骨质疏松的药物 [J] 新医学, 2003, 34(7) : 453-454.
14. 房思思, 张丽萍, 刘璐. 氟的生物学作用—氟对骨的作用 [J] 微量元素与健康研究, 2011, 28 (4) : 62-64.
15. 郭玉霞, 杨大志, 王多, 等. 硝酸镓对雌激素缺乏性骨质疏松大鼠胶原和骨钙蛋白的影响 [J] 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14 (2) : 205-208.
16. 陆声, 常山. 骨质疏松药物治疗的新进展 [J] 中国矫形外科杂志, 2001, 8 (9) : 912-915
17. 梁竹, 黄元, 邹弘颖. 抗骨质疏松药物应用现状及进展 [J] 药学实践杂志, 2000, 18 (2) : 73-74.
18. 张林基, 张元平. 骨质疏松药物研究进展 [J] 西北国防医学杂志, 2011, 32 (3) : 202-203
19. 任莉, 陈阳生, 翟翠云. 骨质疏松症的药物治疗 [J] 中国骨质疏松杂志, 2005, 11 (1) : 126-129.

•不良反应•

关注含羟乙基淀粉类药品的肾损伤及死亡率增加风险

含羟乙基淀粉类药品为血容量补充药，主要用于预防和治疗各种原因造成的低血容量。含羟乙基淀粉类药品在我国已经上市销售使用多年，包括羟乙基淀粉 20 氯化钠注射液、羟乙基淀粉 40 氯化钠注射液、羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液和羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液等 4 个分子量产品。

原国家食品药品监督管理局已于 2005 年通报过低分子羟乙基淀粉的肾功能损害风险。近期，欧盟、美国、加拿大等国外药品管理部门就含羟乙基淀粉类药品对特定健康条件患者的肾损伤及死亡率增高风险陆续发布了多项风险控制措施。国家食品药品监督管理局针对其安全性问题再次进行了分析和评估，并向广大医务人员和公众发布此期药品不良反应信息通报，以促进临床安全、合理使用羟乙基淀粉类药品。

一、特定健康条件患者的肾损伤、死亡率增高风险及证据

国外多项研究和荟萃分析结果提示严重脓毒血症患者使用羟乙基淀粉类药品与晶体液相比较，死亡率和/或需要肾脏替代疗法的肾损伤风险增加。在一项多中心、平行、双盲临床试验中，研究者将需要液体复苏的 ICU 严重脓毒血症患者随机分为两组，一组使用 6% 羟乙基淀粉 130/0.42 氯化钠注射液，另一组使用醋酸林格氏液，剂量为每日 33ml/kg。主要观察指标为随机分组 90 天后的死亡或终末期肾功能衰竭（依据肾透析）。804 例患者参与了随机分配，其中入组 798 例患者，两组干预人群的基线特征相似。在第 90 天时，羟乙基淀粉 130/0.42 氯化钠注射液组死亡率 51%，林格氏液组死亡率 43%，统计学显示两组结果有显著性差异；每组均有 1 例患者出现终末期肾功能衰竭。在 90 天的观察期内，22% 的羟乙基淀粉 130/0.42 氯化钠组患者接受了肾脏替代疗法（RRT），而林格氏液组占 16%，两组比较结果有显著性差异；两组发生严重出血的比例分别为 10% 和 6%，两组比较结果无显著性差异。研究结果提示严重脓毒血症患者使用羟乙基淀粉 130/0.42 氯化钠注射液治疗 90 天时死亡风险及需要接受 RRT 治疗的风险增加。

欧洲药品管理局建议含羟乙基淀粉药品不再用于脓毒血症、烧伤和重症患者。美国在羟乙基淀粉类药品的说明书中加入黑框警告，建议此类产品不再应用于危重成人患者，包括败血症、收入 ICU 的患者。加拿大建议此类产品不再应用于脓毒血症患者、严重肝脏疾病患者和某些类型的肾功能损害患者。

二、国内外药品不良反应监测情况

2004 年 1 月 1 日至 2013 年 6 月 19 日, 国家药品不良反应监测病例报告数据库中检索到 9 例 (占总报告 0.3%) 羟乙基淀粉类药品的肾功能损害报告。其中 5 例患者原患慢性肾脏疾病, 1 例原患失血性休克。5 例患者明确标注使用的药品为低分子羟乙基淀粉。不良反应结果 8 例为好转或痊愈, 1 例有后遗症 (原患慢性肾功能不全)。

所有羟乙基淀粉类药品的不良反应报告中, 用药原因主要为手术中或手术后补充血容量、失血性低血流量、脑梗塞、外伤、烧伤等; 仅有 1 例 (0.03%) 用药原因为感染性休克。

典型病例: 患者男, 70 岁。因腹不全肠梗阻、高血压病入院治疗。2011 年 3 月 28 日检查肾功能正常。3 月 28 日至 30 日连续 3 天使用羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠 250ml 静滴。3 月 31 日复查肾功能, 尿素氮 22.61mmol/L, 肌酐 395 μ mol/L。停用羟乙基淀粉氯化钠注射液, 并给予护肾对症治疗, 肾功能指标逐渐下降, 4 月 13 日查肾功能, 尿素氮 8.59mmol/L, 肌酐 95 μ mol/L。

截至 2013 年 6 月 3 日, WHO 药品不良反应数据库共检索到羟乙基淀粉类药品的不良反应报告 1196 例, 涉及不良反应 1962 例次。泌尿系统损害 100 例次, 包括急性肾衰竭、面部水肿、肾痛、血尿、无尿症、肾病、蛋白尿、慢性肾衰竭、肌酐清除率降低、中毒性肾病、肾小管病、肾小管坏死、慢性进展性肾衰竭、肾乳头坏死、尿失禁。

三、建议

1. 含羟乙基淀粉类药品在特定健康条件的患者中存在着死亡率升高、肾损害及过量出血等风险。医务人员和患者应充分重视含羟乙基淀粉类药品的安全性问题, 详细了解禁忌症、不良反应、注意事项和相互作用。在治疗前医生应询问患者的既往病史 (如严重脓毒血症、肝肾功能障碍、凝血功能异常等), 将可能存在的安全性隐患告知患者, 在增加剂量或调整治疗方案时, 应密切关注患者的不良反应发生情况。

2. 由于文献资料提示在严重脓毒血症患者中使用含羟乙基淀粉类药品, 可以增加死亡风险; 伴有肾功能损害、肝功能损害、凝血机制障碍等高危因素病人使用本品的风险会增加; 在接受心肺分流术的开胸手术患者可导致过量出血; 因此医务人员在使用此类产品时, 应根据患者的健康条件, 权衡利弊后谨慎使用。如在使用过程中患者出现肾功能异常、凝血机制异常等不良事件, 应及时处置。

3. 药品生产企业应进一步完善药品说明书和标签中不良反应、使用禁忌、注意事项等信息, 并及时将含羟乙基淀粉类药品的安全性信息及变更情况告知处方医生, 必要时对医护人员开展使用本品的相关培训, 提醒临床医生在使用时关注禁忌及慎用事项, 合理使用本品。建议生产企业

加强该产品上市后的安全性监测，开展相应的研究工作，采取有效措施最大限度地保障患者的用药安全。

（来源：国家食品药品监督管理局）

英国警示静脉用铁制剂严重超敏反应风险

静脉用铁制剂适用于当口服途径疗效不足或耐受不良的缺铁疾病。缺铁疾病的诊断必须以相应的实验室检查为依据。

英国药品和医疗产品管理局（MHRA）针对静脉用铁制剂严重超敏反应风险（包括妊娠期间使用）的安全性问题启动了一项评估。所有被评估静脉用铁制剂均可导致严重超敏反应，即使患者既往给药显示耐受性良好也可能发生该反应（包括阴性试验剂量），并且有致死性结局的报告。所有静脉用铁制剂的严重超敏反应风险都已经在产品信息中进行重点强调。这些措施的目的是提高静脉用铁制剂发生严重超敏反应风险的意识，如可能则尽量最小化这种风险，并确保已将相应风险告知患者。

MHRA 根据评估结果建议，所有静脉用铁剂均可导致严重超敏反应，这种反应可能是致命的。即使患者既往给药显示耐受性良好也可能发生该反应（包括阴性试验剂量）。根据现有数据提示，如果遵循以下建议，所有静脉用铁剂的获益仍然高于风险：静脉用铁制剂禁用于对活性成分、药品本身或任何其辅料过敏的患者；以及对其他胃肠外应用的铁制剂有严重超敏反应的患者。已知有过敏（包括药物过敏）的患者和免疫、炎症性疾病的患者（如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎），以及有严重哮喘、湿疹或其他特应性变态反应病史的患者发生超敏反应的风险增加。在这些患者中，仅当获益明确大于潜在风险时才能使用静脉用铁制剂。

为了使风险最小化，静脉用铁制剂应按照不同药品的产品信息介绍的用法用量给药。仅在评估和管理过敏及过敏样反应训练有素的工作人员和复苏设备可立即到位的情况下，才可使用静脉用铁制剂。

所有处方者在每次给药前应告知患者静脉用铁制剂超敏反应的风险。应告知患者相关症状，并要求如果发生反应，应寻求紧急医疗救助。在每次注射静脉用铁制剂期间和之后的至少 30 分钟内，应密切观察患者是否出现超敏反应的体征。

除非有明确需要，不应在妊娠期间应用静脉用铁制剂。在明确治疗获益大于对母亲和胎儿的潜在风险的前提下，治疗应仅限于孕中期和孕晚期。对胎儿的风险是严重的，包括胎儿缺氧和窘

迫。

妊娠期间使用注意事项

在妊娠妇女中无充分和对照良好的试验。动物研究中观察到生殖毒性。

孕早期发生的缺铁性贫血通常可以使用口服铁制剂治疗（不应使用静脉铁制剂）。应认真衡量妊娠后期使用静脉用铁制剂的获益风险。使用静脉用铁制剂发生的过敏/过敏样反应可能会对母亲和胎儿均有影响（如胎儿缺氧、窘迫、死亡）。

试验剂量

有部分静脉用铁制剂建议患者首次使用时，应接受初始试验剂量。然而，无准确的数据明确支持试验剂量具有保护作用。试验剂量可能导致错误的保障，因为即使试验剂量阴性的患者也可能会出现超敏反应。因此，新患者静脉用铁制剂首次给药前不再推荐初始试验剂量，而是给予风险最小化建议。静脉用铁剂每次给药时均需谨慎，即使患者既往给药显示耐受性良好。静脉用铁制剂应按照各具体药品特定的产品信息介绍的用法用量给药。如发生超敏反应，医疗专业人士应立即停止治疗，并考虑给予适当的治疗。

（来源：国家食品药品监督管理局）

我院 2014 年第一季度不良反应总结

2014 年第一季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 26 例。

本季度发生不良反应多是注射剂，按照药品品种来分，药物不良反应主要集中于以下几类：

一、抗菌药类

- 1、阿奇霉素、毕立枢（头孢美唑钠 0.5g）、头孢西丁钠、头孢呋辛钠各 3 例；
- 2、头孢他啶、拜复乐各 2 例；
- 3、左克（左氧氟沙星）、安灭菌（阿莫西林克拉维酸钾）、悉能（依替米星 0.1g）、曼奇（克林霉素磷酸酯）各 1 例；
- 4、联合用药：头孢美唑钠+曼奇 1 例。

二、其他类

- 1、注射剂：克林澳 3 例；舒血宁 1 例；
- 2、口服制剂：乐松（洛索洛芬钠） 1 例。

本季度上报的 26 例不良反应中有 2 例出现了危及生命的严重不良反应，都是静点抗菌药时引起过敏性休克，其它是一般常见的不良反应。

严重的不良反应中一例是因患者上呼吸道感染，门诊给予阿奇霉素注射剂抗感染治疗，静点第一天患者只是输液部位有疼痛感，无其它不适，第二天静脉滴注约 10 分钟时，患者出现紫癜、心慌、头晕、大汗、意识丧失，血压无，怀疑过敏性休克，立即停止输液，给予肾上腺素 0.5mg 皮下注射，注射后很快意识转清，10 分钟后患者症状缓解，生命体征恢复平稳。另一例患儿因呼吸道感染给予注射用头孢他啶抗感染治疗，静点约 5 分钟时，患儿出现皮肤瘙痒、面色潮红、口周发麻，接着出现结膜充血，面部、颈部出现红色皮疹，停止原药输液，给予地塞米松 5mg 入壶，氯雷他定 10mg 口服抗过敏治疗后，皮疹缓解。5 分钟后在移动患儿时，患儿突然咳嗽加重，口周发青，视物不清，意识消失，当时摸脉搏细弱，心音弱，立即给予肾上腺素 0.5mg 入壶，给药 1 分钟后患儿意识转清，视物逐渐转好，10 分钟后心电监护患儿生命体征恢复正常，2 小时后患儿无不适，恢复正常离开医院。

这 2 例严重的危及生命的不良反应经过医生的及时抢救，患者最终脱离了危险。阿奇霉素引起过敏性休克的不良反应很少见，第一例患者第一天静点阿奇霉素注射液没有出现严重不良反应，第二天再次静点时出现过敏性休克临床中更少见，但是，该患者有青霉素过敏史，因此提醒临床医师和护士对于有过敏史的患者，在输注抗菌药时应该时刻警惕，防范严重不良反应的发生。另外，对于出现药物过敏性休克的病人，立即及时给予肾上腺素注射剂抢救非常重要。本季度其它不良反应表现多是皮疹，其次是心悸、胸闷、头痛头晕、心慌、恶心、呕吐，部分不良反应不排除与单次用药剂量过大、输液时输注速度过快有关。近期我院克林澳注射剂的不良反应上报了 3 例，提醒临床医师用药时给予关注。

我院已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，各科主任和临床医师也较为重视，但现在住院病区上报报表较少，希望能引起重视，给与支持。

药剂科临床药学室

2014 年 04 月 03 日

2014 年第一季度不良反应合格报表明细

科室	报告人	数目	怀疑药品	不良反应名称
呼吸科 5 例	宁兰丁	3	其仙	过敏样反应
			其仙	过敏性休克
			左克	耳鸣、听力下降
	王秀云	2	毕立枢	恶心、大汗
			安灭菌	心悸、胸闷、发热
泌外科 2 例	贾健	2	毕立枢+曼奇	头晕、腹泻
			毕立枢	头晕、眼喉痒
普外科 3 例	朱莉丽	1	头孢西丁钠	胸闷、憋气
	陈振波	2	头孢西丁钠	上肢皮疹
			头孢西丁钠	舌僵
风湿 2 例	付爽	1	毕立枢	皮疹
	杨群智	1	乐松	双眼睑水肿
神内科 4 例	陈新平	1	克林澳	头痛、头胀
	张慧英	1	克林澳	头痛
	孙奉辉	1	舒血宁	皮疹
	李常红	1	克林澳	头痛、皮肤瘙痒
儿科 2 例	和勇	1	头孢他啶	过敏性休克
	陈晖	1	头孢他啶	皮疹
急诊内科 7 例	冯霞	3	安可欣	皮疹
			悉能	皮疹
			其仙	皮疹
	田艳丽	2	拜复乐	手抖、乏力
			安可欣	心悸
	董叶子	1	拜复乐	心悸、视物模糊
	高屹	1	头孢呋辛钠	荨麻疹
急诊外科 1 例	张桦	1	曼奇	腹痛
合计		26		

药剂科临床药学室

2014 年 04 月 03 日

• 科普知识 •

何时停药也要听医生的——十类药随便停用有危险

日常生活中，有相当一部分人因为过于担心药物的副作用，不征得医生的同意，就自行停用药物。临床实践表明，这种做法不仅可能造成疾病的反复或进一步恶化，而且由于某些药物本身的作用特点，骤然停药还会带来其他的不良后果，有些甚至有生命危险。针对这一问题，笔者现将需要逐步减量的常见 10 类药物归纳在此。

糖皮质激素类药

糖皮质激素类药物，如常见的强的松、地塞米松等，能够反馈性抑制大脑垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素。因而长期、大量用药后，可引起肾上腺皮质萎缩、功能减退，使得人体自己分泌糖皮质激素减少。

如果突然停药，中断了外来的激素，此时肾上腺皮质来不及做出反应，内在的糖皮质激素分泌不够，就会出现“肾上腺皮质功能不全”的症状，即“反跳现象”。表现为恶心、呕吐、肌力减弱、低血压、低血糖等症状，并使原发病复发或恶化。因此停用糖皮质激素类药物前，患者一定要按医生的要求，逐渐减少每日维持量或采用隔日减药法。

β -受体阻滞剂

长期服用 β -受体阻滞剂，如普纳洛尔、美托洛尔的患者，突然停药可引起心脏内的 β -受体对儿茶酚胺的敏感性增高。这会导致患者的血压反跳性升高，心绞痛加剧，甚至激发心肌梗死，严重者可引发室性心动过速和心脏猝死。故长期服用此药的患者，应遵医嘱逐渐减量，减量过程以 2 周为宜。

中枢神经系统类药物

作用于中枢神经系统类药物，如镇静催眠药、抗抑郁药、镇痛药等，长期反复应用时，可产生依赖性和成瘾性。如长期用安定来治疗失眠时，药物在体内形成一定的蓄积，会导致药物依赖。突然停用安定后，可出现“反跳现象”和“戒断症状”，患者表现为失眠、焦虑、兴奋、心动过速、呕吐、出汗及震颤，甚至发生惊厥。为防止在长期应用中枢神经系统类药物的过程中产生依赖性，可采用多种药物交替使用方法或其他疗法。

抗癫痫药

绝大多数的癫痫病患者用药时间长，如苯妥英钠、氯硝西洋等，久服后应逐渐停药。如果突然停用了，往往会导致癫痫频繁发作，甚至出现癫痫持续状态。

另外，在治疗过程中，如果想改用其他新药，原来的抗癫痫药也不可骤停，要与新药同时服用一段时间后，再逐步减量，等到病情完全控制后，方可彻底停药。抗癫痫药停药非常缓慢，完全停药往往需要 1~2 年。

抗甲亢药

长期服用抗甲亢药的患者骤然停药，可导致甲状腺功能亢进，使甲状腺激素分泌增多，甚至出现甲状腺危象——患者发生高热、虚脱、心衰、肺水肿、水电解质紊乱，严重时可导致死亡。

如果患者甲亢症状缓解或血甲状腺激素水平恢复正常，可以每 2~4 周减量一次。待症状完全消除，甲状腺肿大、突眼等体征明显好转后，才能减至最小量维持治疗。在完全停药前，如有必要，还可将维持量再减半一次。

降糖药

如果一旦血糖控制正常，就立即停用降血糖药物，可使血糖浓度急剧上升。特别是平时应用胰岛素注射治疗的患者，治疗显效后如果突然停用胰岛素，有发生酮症酸中毒，乃至昏迷的危险。

对于 2 型糖尿病患者手术后需要停用胰岛素时，建议可根据血糖水平，逐渐减少胰岛素的量，改用口服降糖药治疗。

中枢降压药

中枢降压药如可乐定，有一部分人突然停药后，可出现血压反射性增高，可持续数天，同时还可以伴有心动过速、心律失常、头痛、恶心、呕吐、出汗、焦虑等症状。

因此，停用可乐定需在 1~2 周内逐渐减量，同时加以其他降压治疗。

抗乙肝病毒药

拉米夫定是当前常用的抗乙肝病毒药物，该药在治疗过程中如果突然停药，三分之一的患者会出现肝损伤，即“拉米夫定停药后肝炎”，表现为患者转氨酶会上升，可能达到正常上限的 3~10 倍；出现黄疸，胆红素超过正常值 2 倍；乙肝病毒 DNA 由阴转阳，严重者还可能发生肝衰竭至死亡。

建议当肝功能恢复正常，乙肝病毒 DNA 检查为阴性，e 抗原阳性转为 e 抗体阳性，并且保持至少半年以上，此时才可以考虑逐渐停药。

维生素 C

长期、大剂量服用维生素 C 的人，血液中的维生素 C 含量反而比正常人低。这是因为，大剂量维生素 C 会改变体内调节机制，加速了维生素 C 的分解和排泄。当突然停用维生素 C 时，机

体仍保持加速分解和排泄，就会有数天或数月的停药反应，引起反跳性维生素 C 缺乏病的症状。因此建议逐日减量至停药。

长效避孕药

这类药物也不可突然停药，突然停药不仅可发生子宫突破性出血，还可导致避孕失败。女性要想停药时，应在月经周期第 5 日起开始服短效避孕药，连续 3 个月，作为停用长效避孕药的过渡。

总之，当患者病情已控制或基本痊愈时，不可自作聪明，擅自停药。上述 10 类药物都需要经过一个逐渐减量的阶段，观察病情无反复后，方能完全停用。并且，逐渐减量的具体方案需要在医生或药师的指导下方可进行。

（来源：中国医药报）

七类药吃了以后别开车

大家都知道酒后不能驾车，但是很多人不知道服用了某些药物后也不宜驾车，特别是不宜驾车旅游。因为一些药物可以导致嗜睡、眩晕或视物模糊，药驾的危险堪比酒驾。那么，服用了哪些药物不宜立刻开车出行呢？

抗组胺药 这类药物包括扑尔敏、赛庚啶、苯海拉明等。其主要对中枢神经有明显的抑制作用，常常有嗜睡、眩晕、头痛乏力、颤抖、耳鸣和幻觉等副作用。

抗抑郁焦虑类药 这类药物有丙咪嗪等，服用后会使人昏昏欲睡、乏力。

镇静催眠类药 这类药物包括安定、硝基安宁、苯巴比妥等，可对产生镇静、催眠和抗惊厥的作用。

解热镇痛药 这类药物有阿司匹林、非那西汀、氨基比林等。服用此类药后有些人会出现听力减退、大量出汗甚至虚脱。

抗高血压药 这类药物包括利血平、优降宁等，服用后有时会伴有头痛、眩晕和嗜睡等。

抗心绞痛类药 这类药物包括心得安、心痛定、消心痛等，服用后会扩张血管从而导致头痛，使人难以集中精神。

降血糖类药 这类药物有优降糖、达美康等，服用后能引起疲倦、头晕等不适。

建议大家服药前仔细阅读药品说明书，一般相关药品都会在药盒或说明书上标注“服药期请勿驾车”等提示。

（来源：健康报）

中成药使用 6 误区

中成药以其疗效确切、应用方便、易于携带保存而深受欢迎。由于中成药品种繁多、剂型复杂、配方不同、疗效有别，若用之得当，可迅速奏效；反之，轻则浪费药品或贻误病情，重则损伤机体甚至危及生命。以下是中成药使用常见误区：

把补益类中成药当营养品 补益类药物有补阳、补气、补血、补阴之不同，分别适用于不同的人群。应用补益药应遵循“虚则补之”的原则，要注意“防止不当补而误补”和避免“当补而补之不当”。补气、补阳药多温燥易助火生热，补血、补阴药易滋腻碍胃。如高血压患者甚至健康人服用过量人参，可能出现“滥用人参综合征”；痰湿体质者选用六味地黄丸、阿胶等来滋补身体，则可能出现腹胀等症状。

中成药没有副作用 “是药三分毒”，药品本身是一把双刃剑，在发挥治疗作用的同时，必然存在一些不良反应，中成药当然不例外。若使用不当，也会出现一定的毒副作用。另外，有些中成药本身含有毒成分，如大活络丸含草乌，补肾益脑丸、柏子养心丸含朱砂等。这些药物一定要在中医师或中药师的指导下服用。

剂量随意用 中成药的用量应以药物的性质、患者的病情及个体差异等诸多因素，综合分析而定。如果不了解药物的成分，尤其是含有毒性成分的中成药，随意加大剂量，不但无法达到治疗目的，反而可能出现较为严重的不良反应。

随意选择剂型 中成药剂型十分丰富，每种剂型各有自己的适用范围，临床需合理选择。如丸、片剂吸收慢而作用持久，适用于轻、慢性病患者；冲剂、散剂吸收较快，适用于急性病患者；浸膏剂通常以滋补为主；注射剂因作用快、吸收迅速，适用于重症和急救或不能口服的患者。

疾病复杂时，可以联合用药 包括中成药与汤药、不同的中成药、中成药与西药等。在联合用药时，要仔细阅读说明书，了解其成分，避免含“十八反”的中成药联合应用。例如消渴丸是含有西药格列本脲的降糖中成药，若随意与其他降糖西药合用，可能出现血糖过低等严重不良反应。

总之，使用中成药，要符合选用的条件，用适当的药物、适当的剂量及疗程、适当的患者、适当的患者信息等。应避免药品浪费，合理使用中成药。

来源：中国中医药报

口服降糖药的正确服用方法

由于口服降糖药的作用机制不同，起效的时间不同，用药剂量各有千秋，个性化的服药要求也有所差异。但根据一些人群问答表式调查的结果显示，糖尿病患者正确服药的人数不到 1/2，因服药方法不当影响疗效的临床比较常见。从临床药师的角度帮助糖尿病患者正确掌握口服降糖药的服用方法有很重要的意义。

① **胰岛素促泌剂**，包括磺酰脲类和格列奈类，主要作用是通过促进胰岛 β 细胞释放胰岛素而降低血糖。如果用药量过大造成胰岛素释放过多，会引起低血糖；如果胰岛细胞功能衰竭已经不能或很少能合成和储存胰岛素，这类药物就很难产生降血糖的作用，需要改用或合用胰岛素治疗。

磺酰脲类是应用时间最长、目前品种最多的降糖药，口服后大约 15-30 分钟才会有较多胰岛素释放，所以一般需在饭前 20-30 分钟服药。

格列奈类药物促进胰岛素释放的作用发挥很快，仅需 10 分钟左右，与进餐同时服用即可。

② **格列酮类降糖药亦称胰岛素增敏剂**，主要通过增强胰岛素的效用改善糖代谢水平。该类药物在肌肉、脂肪、肝脏细胞内调节胰岛素的功效，发挥降血糖效用约在服药后 2-3 周，停药后维持作用也有 2-3 周，不直接影响服药当时的血糖，单独应用不会发生低血糖，每天选择方便的时间（空腹为好）定时服药就好。

由于同时增加了胰岛素的水钠潴留作用，一些敏感的患者会出现浮肿，心功能不全者会加重心脏负担；因增加了胰岛素促进糖的利用和储存，有帮助多食者脂肪存积、增加体重的作用。用该类药物治疗者应该低盐饮食，控制食量，可以辅用二甲双胍控制体重增加。已有格列酮类加二甲双胍的合剂。

③ **双胍类降糖药**，主要通过抑制肝脏来源的内生糖、促进葡萄糖的无氧酵解（增加乳酸的生成和利用）、抑制食欲、减少食物的吸收，多种机制共同降低血糖，并有减体重的作用。

单药服用不会发生低血糖，主要副作用是胃肠道反应，可有恶心、腹痛、腹泻、食欲降低等，仅在部分患者服药初期出现，腹泻明显者需停药改用其他药物治疗，大多数人都能很好耐受。对肥胖患者最好，有减轻体重的作用。存在缺氧性疾病（心肺功能异常、重度贫血者）时，会增加无氧酵解的过程，增加乳酸生成；肾脏功能不全时，影响双胍药物的排出，有增加乳酸酸中毒发生的危险，尤其是苯乙双胍（是二甲双胍的 2000 倍）。存在这两种情况时不宜再用双胍药物，老年患者不用苯乙双胍。由于包装剂型不同，肠溶片可饭前服用，其他可在饭中或饭后即服，原则上不吃饭时不服药。

④ **α -糖苷酶抑制剂**，主要通过抑制胃肠道中消化糖类食物的 α -糖苷酶活性，达到减缓食物中的糖类食物消化、分解的过程，主要降低餐后血糖的峰值，也可以用于糖尿病前期患者的预防性治疗。主要副作用是腹胀、排气增多，可以从小剂量开始（每日 1 片，3-4 天增加 1 片）逐渐增加至治疗剂量。服用方法是与每餐第 1 口主食一同吞服或嚼服。这类药物主要在肠道发挥作用，几乎不进入人体内。单药治疗不会发生低血糖，联合胰岛素促泌剂治疗发生低血糖时，由于药物对糖类食物消化分解的作用被抑制，进食饼干等食物不能转成葡萄糖、也不能缓解低血糖。此时只能进食葡萄糖制品才能纠正低血糖。

口服药片中实际的药物剂量体积很小，主要是称为赋形剂的物质，这种物质的优劣对药物口服后的吸收影响很大。例如二甲双胍，格华止的赋形剂溶解于水中的分解速度就很快，但仅 3 元左右一瓶的二甲双胍在胃肠道崩解速度很慢，最好是在饭前嚼服才能促进药物起效。凡是遇到原有降糖药片调换出处或批号时一定要仔细观察疗效有否不同，以便适当调整一下剂量。

新型包装的缓释和控释片，都采用了特殊结构的控制药物释放的技术，与以前的分散片不同。尤其是控释片最好不要掰开服用，掰开服用就等于原来的分散片。新型包装的优点一是服用方法简便，一日一次服用即可；二是药物吸收剂量平稳，维持时间长，不易发生低血糖。

口服降糖药的服用时间注意上面所述，遇到忘服或漏服的情况时如发现的时间在进餐后 2 小时之内可以直接补上，超过 2 小时的短效药（阿卡波糖）就不必再补，长效、每日一次的药还要补服。

降糖药与饮食量和运动量之间有一个三者平衡的关系，哪一个因素变化都会影响到血糖的波动。这也是血糖控制比血压、血脂控制还难的重要因素。平时在血糖自我监测的基础上注意了解会影响血糖波动的因素，并学会在变化的生活方式中适当调整降糖药的用量，如在逢年、节、生日是略多吃一口时增加一点降糖药（1 片二甲双胍，1 片阿卡波糖，半片瑞格列奈）是合理的。但为了多吃而多用药则会增加体重，血糖也会增加，这就不在情理之中了。

（来源：中国药学会）