

## ·药物不良反应·

## 注射用青霉素不良反应的近年报道

广州军区南岳制药厂 刘能德

注射用青霉素临床应用很广,除使少数人发生过敏性休克外,对人体毒性较低。但近年来国内外有不少关于青霉素毒副反应的报道,为引起对此问题重视,现仅就其中一部分综述如下。

1. 心血管系统 可引起心包炎、间质性心肌炎<sup>(1)</sup>。

2. 血液系统 ①出血<sup>(2)</sup>:应用高浓度的青霉素,特别是羧苄青霉素,可引起出血,出血多发生在注射部位、皮肤粘膜、鼻腔、消化道等处。注射大量青霉素G,可导致凝血障碍,给药后立即出现,并可持续到停药后第四天,主要表现为出血时间延长。其机理是影响纤维蛋白原转化为纤维蛋白,影响血小板功能。②溶血性贫血<sup>(3)</sup>。

3. 呼吸系统<sup>(1)</sup> ①药物过敏性喘息。②嗜酸性细胞性肺炎。③弥漫性间质性肺炎和肺纤维化。④结节性多发性肺动脉炎。⑤肺炎。⑥狼疮样肺。

4. 神经系统 Cohen和Oldstone认为青霉素对神经系统有直接刺激作用,如在脑脊液中的浓度超过 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ ,可引起大脑皮层兴奋性增高,导致癫痫发作,这是由于药物浓度过大,促使神经末梢兴奋性增高所致。多发生于新生儿、婴幼儿及中枢神经系统感染、肾功能不全、循环不良的患者<sup>(4)</sup>。国内陕西华山冶金医专附属医院儿科报道一例女婴青霉素G过量,出现神经系统严重性反应抽搐致死<sup>(5)</sup>。

5. 泌尿系统 青霉素对肾脏的毒性反应分为三型<sup>(6)</sup>。第一型是血管炎及肾小球肾炎性损害,青霉素常用剂量时,偶尔在一次

注射后即中毒。第二型是急性肾功能衰竭,在一剂青霉素后很快发生完全无尿,经一段时期后,患者可恢复。广州市红十字会医院内科报道一例使用青霉素引起急性肾功能衰竭,肌注青霉素G40万单位后,34小时内无尿,经用速尿、导尿仍无尿排出,后住院按急性肾功能衰竭治疗,第三天开始排尿,治愈出院。第三型是急性间质性肾炎,半合成青霉素,特别是甲氧苄青霉素最为常见。

6. 肝脏损害<sup>(7)</sup> 主要有苯唑青霉素、乙氧萘青霉素、氨苄青霉素及羧苄青霉素,均可引起肝脏损害,青霉素族很少引起急性中毒性肝炎。

7. 骨、关节和结缔组织疾病<sup>(1)</sup> 青霉素可引起全身性红斑狼疮。主要病变发生在结缔组织,可有胶原纤维水肿和纤维蛋白样变性。一般在用药一年以上者可以发病。

8. 电解质平衡失调及碱中毒<sup>(8)</sup> 青霉素因其钾盐或钠盐的应用可产生电解质紊乱。当给以大剂量青霉素G钠或羧苄青霉素时,可以增大钠负荷。部分青霉素在肾小管内作为一非回吸收离子可增加近曲细管内的阴离子而使钾离子被动排出,在面对低血钾期间氢离子的丧失及移入细胞间隙而发生碱中毒。

青霉素还可引起腹泻<sup>(9)</sup>、精神病<sup>(10)</sup>、致畸<sup>(4)</sup>等。因此医务人员要高度重视,要合理使用青霉素,并严密观察其毒副反应,以充分发挥药物的治疗作用。

## 参 考 文 献

〔1〕马佳雯:药学报 1983,(9):54

〔2〕段重高:国外药学抗生素分册 1983,(2):144

- [3]曹慰祖: 国外药学抗生素分册 1983;(3): 270  
 [4]王维信: 国外药学抗生素分册 1982;(4): 294  
 [5]罗志福: 中级医刊 1983;(5): 52  
 [6]徐宽梁译: 国外药学抗生素分册 1980;(1): 88  
 [7]王主兴: 中原医刊 1983;(2): 43  
 [8]徐宽梁译: 国外药学抗生素分册 1980;(1): 82  
 [9]那丽筠摘: 国外药学抗生素分册 1980;(2): 53  
 [10]宋克谦译: 国外药学抗生素分册 1982;(6): 501

## · 文摘 ·

### 主要国家药物研究开发状况

制药工业在世界上无论哪一个国家都经受着考验。由于存在药品价格限制、有效专利期短、一般药品增多、医师选定商品的限制等问题,所以给制药工业带来很多困难。

伦敦的健康经济办公室会同西德医药研究协会进行协作,总结了制药工业面临的各种问题写成书面报告。现在从其中选择研究开发部分的主要点加以介绍。

谈到研究开发时,首先研究开发药物所授予的费用是非常必要的,从美国、英国、西德、意大利、法国、瑞士、日本七国来看,1964年以后到1982年止,各国制药工业投资逐渐增多。美国约增加4倍、英国约13倍、西德约14倍、意大利约10倍、法国约12倍、瑞士约7倍、日本约增加20倍。1982年的投资额分别是44亿马克、15亿马克、22亿马克、6亿马克、13亿马克、8亿马克、23亿马克。

美国从20年前就不断地进行大量的投资,消耗金额占全世界的第一位。其他各国在20年前大同小异。大约是1亿马克,但现在的投资金额从美国的 $\frac{1}{4}$ 增加到 $\frac{1}{2}$ ,西德、日本急剧增加。

可是研究成果怎么样呢?虽有各种测定法可以运用,但仍以采用新药数(New Chemical Entities, NCEs)来表示最有实际意义。

从1961年到1980年间的NCEs,在美国计有353、英国74、西德201、意大利119、法国271、瑞士109、日本155个。

就整体来看,新药的开展数是年年减少,若从全世界来看,1961年是93个品种、1970年是71个品种,及至1977年以后即急速减少,1977年是67、1978年是54、1979年是45,而1980年是48。按国别看来,特别美国和法国据认为下降倾向更突出。

新药开发数量减少的原因是各种各样的,但绝

大部分原因是由于研究开发时间长所致。在1964年需要2~5年,但到1981年则变化成了9~13年,究其内在原因是由于临床前期和临床试验需要时间较长。又因为医药品要求可靠的安全性,所以研究开发时间长是一个原因。

研究开发新药花费的金额和新药上市的关系从所制图表可以看出,在1971~1975年期间意大利、法国、日本耗资金额低,而生产出的新药却多,尤以法国的这种倾向较强。

可是1976~1980年期间所见到的情况,在意大利用比较低的费用而可研究出较多的新药;瑞士和英国花了费用则没有研究出新药。其他各国的费用和品种数大致呈良好的相关。

新药不仅要看数量而且是要看到其质量。作为一种手段,要看这种新药在世界范围内销售情况如何也不失为一种方法。

1961年~1973年的新药中,世界40个国家销售的药品有104种;但其中35.6%是美国生产的、25%是瑞士生产的、24%是西德生产的,其次是英国(8.7%)、法国(8.8%)、意大利(2.9%)。1980年上市的特效新药100种,其中美国有35种,英国和西德分部是14、瑞士12、日本8、法国3、意大利2。法国在新药开发上市方面没有什么贡献,这是受到该国药政管理工作的强烈影响,这样下去法国制药工业自然会衰退。

本报告结论意见认为,如果长此以往置之不理,则世界的制药工业必将趋向于衰亡之途。因此有必要向卫生领导机关、政治家、各界权威人士宣传实际情况,以求能得到更深的理解。不然的话,要想达到治病救人的目的是值得忧虑的。

[《药局》,28(6):124,1986(日文)]

叶凤山译 张紫洞校