国内外常用磺脲类药物的药品说明书中磺胺类过敏事项标注情况分析Δ

卫　菁[1*],蔡　俊[2],李　曼[3],张忠华[1#](1.江苏省中医院药学部,南京　210029;2.南京大学医学院附属鼓楼医院药学部,南京　210008;3.南京大学医学院附属鼓楼医院老年科,南京　210008)

中图分类号　R952　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2019)04-0538-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2019.04.21

摘　要　目的:了解磺脲类药物的药品说明书中磺胺类过敏事项标注情况,为促进该类药物的临床合理应用提供参考。方法:于2018年10月通过查询MCDEX软件(网络版)、美国食品药品监督管理局网站的Drugs@FDA以及DailyMed网站、欧洲药品管理局网站以及英国电子医药汇编网站,收集国内外常用磺脲类药物的药品说明书,将磺胺类过敏事项标注分为未标注磺胺类过敏事项、仅标注磺胺类过敏禁用、仅标注磺脲类过敏禁用以及同时标注磺胺类和磺脲类过敏禁用,并计算磺胺类过敏禁用的标注比例。结果:在174份国内药品说明书中有格列齐特67份、格列吡嗪48份、格列本脲23份、格列美脲23份、格列喹酮13份;不同的药品生产厂家在格列喹酮和格列本脲的磺胺类过敏事项标注上取得了较为一致的看法,在药品说明书中标注磺胺类过敏禁用的比例分别为100%和95.65%;在格列吡嗪、格列美脲、格列齐特的磺胺类过敏事项标注上存在较大分歧,标注磺胺类过敏禁用的比例分别为70.83%、65.22%、49.25%。在13份国外药品说明书中有格列本脲4份、格列吡嗪3份、格列美脲3份、格列齐特3份;有7份药品说明书标注磺胺类过敏禁用;但美国与欧洲磺脲类药物的药品说明书在磺胺类过敏事项标注上存在较大差异。结论:国内外磺脲类药物的药品说明书中磺胺类过敏事项标注情况存在较大差异,说明对于磺胺类药物交叉过敏在磺胺类过敏患者中的临床意义存在不同看法,反映出对于磺胺类药物交叉过敏存在较大争议。这需要从科研工作者、医药协会、药品生产厂家、医务人员和患者等多方面共同推进对磺胺类药物交叉过敏的研究,明确其机制和临床意义。

关键词　磺胺类过敏;药品说明书;磺脲类药物;交叉过敏

Statistical Analysis of Sulfonamide Allergy Item Annotation in Drug Instructions of Commonly-used Sulfonylureas at Home and Abroad

WEI Jing[1], CAI Jun[2], LI Man[3], ZHANG Zhonghua[1] (1. Dept. of Pharmacy, Jiangsu Hospital of TCM, Nanjing 210029, China; 2. Dept. of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, China; 3. Dept. of Geriatrics, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To investigate sulfonamide allergy item annotation in drug instructions of sulfonylureas, and to provide reference for the promoting rational clinical use of the drugs. METHODS: In Oct. 2018, the drug instructions of commonly-used sulfonylureas at home and abroad were collected by MCDEX software (online version), Drugs@FDA of the US Food and Drug Administration website, DailyMed website, European Medicines Agency website and UK electronic Medicines Compendium website. The annotation of sulfonamide allergy was analyzed statistically in respects of non-labeled sulfonamide allergy, only labeled sulfonamide allergy contraindication, only labeled sulfonylureas allergy contraindication, labeled sulfonamide and sulfonylureas allergy contraindication. The proportion of sulfonamide allergy contraindication labelling was calculated. RESULTS: Among 174 pieces of domestic drug instructions, 67 pieces of drug instructions were gliclazide, 48 were glipizide, 23 were glibenclamide, 23 were glimepiride and 13 were gliquidone. Different pharmaceutical manufacturers reached a consensus on the sulfonamide allergy of gliquidone and glibenclamide. The proportions of sulfonamide allergy contraindication labelling were 100% and 95.65%, respectively. However, there were great differences on the sulfonamide allergy of glipizide, glimepiride and gliclazide, and the proportions of sulfonamide allergy contraindication labelling were 70.83%, 65.22% and 49.25%, respectively. Among 13 foreign drug instructions, 4 pieces of drug instructions were glibenclamide, 3 were glipizide, 3 were glimepiride, and 3 were gliclazide, among which 7 drug instructions were sulfonamide allergy contraindication. However, there were great differences in the sulfonamide allergy annotation of drug instructions between US and

Δ基金项目:江苏省卫生和计划生育委员会干部保健科研课题(No.BJ17003)

*药师。研究方向:医院药学。电话:025-86617141。E-mail:guansuanna1@163.com

#通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:025-86617141。E-mail:zzh6807@163.com

Europe. CONCLUSIONS：There are great differences in the annotation for sulfonamide allergy in drug instructions of sulfonylureas at home and abroad，which indicates that there are different opinions on the clinical significance of sulfa cross-reaction in patients with sulfonamide allergy，and sulfonamide cross-allergy is a controversial issue. It is necessary to promote the research of sulfonamide cross-allergy from the perspectives of scientific researchers，medical associations，pharmaceutical manufacturers，medical staff and patients， and to clarify its mechanism and clinical significances.

KEYWORDS Sulfonamide allergy；Drug instrcution；Sulfonylureas；Cross-allergy

磺胺类药物是含有磺酰胺基的化合物的统称[1]，其主要包括磺胺类抗菌药物、磺脲类药物、碳酸酐酶抑制剂、呋塞米、氢氯噻嗪、丙磺舒、塞来昔布、舒马曲坦等。影响磺胺类药物使用的一个重要原因就是过敏，约有5.1%的人对磺胺类药物过敏[2]，且往往存在交叉过敏的现象。磺脲类药物作为最早的口服降糖药，由于其疗效及安全性较好，至今仍为最常用的口服降糖药之一[3]。对于存在磺胺类过敏的糖尿病患者是否可以使用磺脲类药物的困惑，医务人员往往会从药品说明书的禁忌条目中寻找答案，但同一药物的药品说明书也有不一致，加重了医务人员的困惑。为解开医务人员对磺胺类药物交叉过敏的疑惑，促进临床对此类药物，尤其是磺脲类药物的合理应用，笔者对常用磺脲类药物的药品说明书中磺胺类过敏事项标注情况进行调查分析，现介绍如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

根据《磺脲类药物临床应用专家共识（2016年版）》[4]，确定国内常用磺脲类药物为格列喹酮、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲和格列齐特；通过MCDEX软件（网络版）中的“药品说明书”模块，收集国内磺脲类药物的药品说明书，软件数据更新时间为2018年10月；通过美国食品药品监督管理局（FDA）网站（http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm）的Drugs@FDA以及DailyMed（https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/）查找美国磺脲类药物的药品说明书，数据查询时间为2018年10月；通过欧洲药品管理局（EMA）网站（http://www.ema.europa.eu）以及英国电子医药汇编（eMC）网站（http://www.medicines.org.uk/emc/）查找欧洲磺脲类药物的药品说明书。数据查询时间为2018年10月。

1.2 观察指标

参考《药品说明书和标签管理规定》[5]等规定，将国内外常用磺脲类药物的药品说明书中磺胺类过敏事项标注情况分为未标注磺胺类过敏事项、仅标注磺胺类过敏禁用、仅标注磺脲类过敏禁用、同时标注磺胺类和磺脲类过敏禁用，并计算磺胺类过敏禁用的比例。

1.3 统计方法

将所有数据提取并录入至Excel 2013软件，并对数据进行整理归类。

2 结果

2.1 国内外常用磺脲类药物的药品说明书收集情况

共收集了174份国内磺脲类药物的药品说明书，其中格列齐特67份、格列吡嗪48份、格列本脲23份、格列美脲23份、格列喹酮13份；共收集了13份国外磺脲类药物的药品说明书，其中格列本脲4份、格列吡嗪3份、格列美脲3份、格列齐特3份。

2.2 国内常用磺脲类药物的药品说明书中磺胺类过敏事项标注情况统计

不同药品生产厂家在格列喹酮及格列本脲的磺胺类过敏事项上取得了较为一致的看法，所有格列喹酮的药品说明书中均明确标注磺胺类过敏禁用；格列本脲药品说明书中明确标注磺胺类过敏禁用的比例为95.65%。格列吡嗪、格列美脲、格列齐特药品说明书中磺胺类过敏事项因药品生产厂家不同而存在较大分歧，标注磺胺类过敏禁用的比例分别为70.83%、65.22%、49.25%，详见表1。

表1 国内常用磺脲类药物的药品说明书中磺胺类过敏事项标注情况统计

Tab 1 Statistics of annotation for sulfonamide allergy in drug instructions of domestic commonly-used sulfonylureas

药品名称	份数	未标注磺胺类过敏事项，份	仅标注磺胺类过敏禁用，份	仅标注磺脲类过敏禁用，份	同时标注磺胺类和磺脲类过敏禁用，份	标注磺胺类过敏禁用的比例，%
格列喹酮	13	0	13	0	0	100
格列本脲	23	0	22	1	0	95.65
格列吡嗪	48	13	34	1	0	70.83
格列美脲	23	8	0	0	15	65.22
格列齐特	67	0	29	34	4	49.25

2.3 国外常用磺脲类药物的药品说明书中磺胺类过敏事项标注情况统计

收集得到的美国和欧洲磺脲类药物的药品说明书数量明显少于中国。美国及欧洲均未收录格列喹酮药品说明书，另外美国也未收录格列齐特药品说明书。在13份国外磺脲类药物的药品说明书中，有7份药品说明书明确标注磺胺类过敏禁用，但美国与欧洲磺脲类药物的药品说明书在禁忌条目标注上存在较大差异，所有禁忌条目标注均不相同。格列本脲在美国的3份药品说明书中均未标注磺胺类过敏事项，但欧洲的药品说明书仅标注磺脲类过敏禁用。另外，在美国的药品说明书中，

格列吡嗪和格列美脲均有1份说明书未标注磺胺类过敏事项，均有1份药品说明书仅标注磺胺类过敏禁用。在欧洲的药品说明书中，3份格列齐特均同时标注磺胺类和磺脲类过敏禁用，详见表2。

表2　国外常用磺脲类药物的药品说明书中磺胺类过敏事项标注情况统计

Tab 2　Statistics of annotation for sulfonamide allergy in drug instructions of foreign commonlyused sulfonylureas

国家/地区	药品名称	份数	未标注磺胺类过敏事项，份	仅标注磺胺类过敏禁用，份	仅标注磺脲类过敏禁用，份	同时标注磺胺类、磺脲类过敏禁用，份
美国	格列本脲	3	3	0	0	0
	格列吡嗪	2	1	1	0	0
	格列美脲	2	1	1	0	0
欧洲	格列本脲	1	0	0	1	0
	格列吡嗪	1	0	0	0	1
	格列美脲	1	0	0	0	1
	格列齐特	3	0	0	0	3

3　讨论

3.1　磺脲类药物的药品说明书中磺胺类过敏事项标注存在诸多不一致

药品说明书作为重要的法律依据，是医务人员全面了解药品信息的最重要途径，也是进行合理用药的基本保障，因此其准确性以及一致性直接关乎患者的用药安全。但目前药品说明书既存在多种基本条目缺项[6]，又存在同一药品的不同说明书内容有诸多不一致的现象[7]。本研究发现，磺脲类药物的药品说明在磺胺类过敏事项标注方面存在诸多问题：(1)同一种磺脲类药物的不同药品说明书在禁忌条目方面存在明显不一致，例如国内23份格列美脲药品说明书中有8份未标注磺胺类过敏事项，另15份同时标注磺胺类和磺脲类过敏禁用。(2)不同磺脲类药物在药品说明书中标注磺胺类过敏禁用的比例上也存在明显差异，例如格列喹酮药品说明书中标注磺胺类过敏禁用的比例为100%，但格列齐特仅有49.25%的药品说明书标注磺胺类过敏禁用。(3)各国磺脲类药物的药品说明书在磺脲类过敏事项标注中存在较大差异。在国外药品说明书的对比中，美国与欧洲存在较大差异，无完全一致的禁忌条目；中国与国外药品说明书的对比中也存在较大差异，例如美国的格列本脲药品说明书均未标注磺胺类或磺脲类是否过敏禁用，但中国的格列本脲药品说明书有95.65%标注有磺胺类过敏禁用。

3.2　磺胺类药物交叉过敏的争议

磺胺类药物交叉过敏是指由于所有磺胺类药物均含有磺酰胺基，因此对磺胺类过敏的患者在使用其他磺胺类药物时发生过敏的风险增加[8]。本研究结果显示，各国在磺脲类药物的药品说明书中对磺胺类过敏事项标注存在差异，说明对于磺胺类过敏患者使用磺脲类药物时的交叉过敏反应风险存在不同看法：有药品生产厂家认为磺胺类药物交叉过敏会严重影响患者的安全，因此在磺脲类药品说明书中标注磺胺类过敏禁用；也有药品生产厂家认为磺胺类药物交叉过敏对患者的安全无影响，因此未进行相应标注。这反映出磺胺类药物交叉过敏在临床使用中尚存在较大争议。

目前关于磺胺类药物交叉过敏的机制仍未完全阐明。Brackett CC等[9]指出，与磺胺类药物相关的几种严重皮肤反应是由T细胞介导的，而磺胺类药物交叉过敏在理论上是可能的。在国内外已有磺胺类过敏患者使用磺脲类药物后出现交叉过敏的文献报道，涉及的药物主要为格列本脲[10-12]、格列喹酮[13]和格列吡嗪[14]。鉴于磺胺类药物交叉过敏的风险，临床更倾向于对于磺胺类过敏患者避免使用磺脲类药物[15]。也有论著和专家共识明确提出有磺胺类过敏史的患者禁用磺脲类药物[4,16]。

但随着研究的深入，有学者对磺胺类药物交叉过敏的机制有了不同见解[9,17-20]。磺胺类药物分为磺胺类抗菌药物和磺胺类非抗菌药物，两者在化学结构上存在较大差异。磺胺类抗菌药物的N1位与杂环直接相连，N4位与含有伯氨基的苯环直接相连，而磺脲类药物并无此结构。研究表明，磺胺类过敏中常见的Ⅰ型免疫反应和超敏反应与磺胺类抗菌药物的N1、N4位的结构密切相关，而磺脲类药物没有这两个结构，因此发生交叉过敏反应的可能性较小[9,17]。针对磺胺类药物交叉过敏的大规模回顾性队列研究表明，对磺胺嘧啶等磺胺类药物过敏的患者可能是由于自身对过敏反应的易感性而导致在使用其他磺胺类药物后出现过敏反应，而非交叉过敏[18]。因此有研究者认为，对于磺胺类过敏的患者可以使用磺脲类药物[15,20]。

3.3　对磺胺类药物交叉过敏研究的共同推进

为了解决磺胺类药物交叉过敏这一难题，需要从科研工作者、医药协会、药品生产厂家、医务人员和患者等多方面共同推进磺胺类药物交叉过敏的研究。(1)对于科研工作者，需要从分子机制及临床研究两个角度揭开交叉过敏的“迷团”，给交叉过敏这一争议问题一个肯定的答案。磺胺类过敏与T细胞介导相关，但尚不清楚磺胺类抗菌药物对T细胞的识别是否与磺酰胺官能团有关[9]，因此需要从分子机制角度解释磺胺类过敏。本研究结果显示，磺胺类过敏禁用标注比例最低的格列齐特与另外4种磺脲类药物的化学结构存在一定差异，后4种药物中与磺酰胺基相连的均为苯乙胺基，而格列齐特中则为苯甲基。这些结构上的差异是否会导致磺胺类药物交叉过敏差异，值得深入探讨。另外，目前已有关于乙酰唑胺、呋塞米等磺胺类药物交叉过敏的大规模临

床研究[21]，但尚缺乏磺脲类药物的交叉过敏临床研究。(2)对于医药协会，应在结合最新研究成果的基础上出台关于磺胺类药物交叉过敏的指导意见。例如浙江省医院药事管理质控中心制定了《浙江省头孢菌素类抗生素皮肤过敏试验指导意见》[22]，该意见指导了临床合理进行头孢菌素类抗菌药物皮试。(3)对于药品生产厂家，需要按照相关法律法规并参考同类产品中大型药品生产厂家的规定对药品说明书中磺胺类过敏事项进行标注，在禁忌等重要条目上尽量保持一致。(4)对于医务人员，应参考所使用的药品说明书进行临床决策，同时及时关注磺胺类药物交叉过敏的最新研究成果，在权衡利弊的情况下谨慎地对磺胺类过敏患者开具磺脲类药物。(5)对于磺胺类过敏患者，需在将过敏史交代清楚的情况下密切关注服用磺脲类药物后有无不适等。

4 结语

本研究通过对磺脲类药物的药品说明书在磺胺类过敏事项标注的情况进行对比后发现，除格列本脲和格列喹酮外，其余药物在磺胺类过敏事项标注上存在较大差异，提示磺胺类过敏患者是否可以使用磺脲类药物存在较大争议。因此，需从多方面推进对磺胺类药物交叉过敏机制和临床意义的研究，制定统一标准，以保障患者的用药安全。

参考文献

[1] 何世超，PONMANI J，AVULA SR，等.磺胺类药物化学研究新进展[J].中国科学：化学，2016，46(9)：823-847.

[2] MCCONEGHY KW，CAFFREY AR，MORRILL HJ，et al. Are non-allergic drug reactions commonly documented as medication "allergies"? A national cohort of Veterans' admissions from 2000 to 2014[J].*Pharmacoepidemiol Drug Saf*，2017，26(4)：472-476.

[3] 张丽娜，郭立新.磺脲类降糖药物的临床认识[J].中国实用内科杂志，2014，34(10)：969-973.

[4] 母义明，杨文英，朱大龙.磺脲类药物临床应用专家共识：2016年版[J].药品评价，2017，14(1)：5-12、54.

[5] 国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定[EB/OL].(2006-03-15)[2018-08-16].http://www.sdaqh.gov.cn/html/2015116/n274913469.html.

[6] 方顺干，沈浓儿，吴祖帅.336份药品说明书缺项统计分析[J].中国药房，2012，23(45)：4315-4316.

[7] 赵群.不同规格注射用胸腺五肽说明书的分析[J].医药导报，2018，37(2)：253-255.

[8] 郝建阳，陈瑞玲.与磺胺类抗菌药过敏有关的交叉过敏[J].药品评价，2012，9(5)：41-43.

[9] BRACKETT CC，SINGH H，BLOCK JH. Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group[J]. *Pharmacotherapy*，2004，24(7)：856-870.

[10] WALL GC，BIGNER D，CRAIG S. Ethacrynic acid and the sulfa-sensitive patient[J]. *Arch Intern Med*，2003，163(1)：116-117.

[11] BUKHALO M，ZEITOUNI NC，CHENEY RT. Leukocytoclastic vasculitis induced by use of glyburide：a case of possible cross-reaction of a sulfonamide and a sulfonylurea[J]. *Cutis*，2003，71(3)：235-238.

[12] ERNST EJ，EGGE JA. Celecoxib-induced erythema multiforme with glyburide cross-reactivity[J]. *Pharmacotherapy*，2002，22(5)：637-640.

[13] 王丽，党大胜.磺胺过敏患者用药调查情况分析[J].中国冶金工业医学杂志，2014，31(4)：477-478.

[14] 殷晓伟，周念东.磺脲与磺胺类药物交叉过敏1例[J].人民军医，2005.DOI：10.3969/j.issn.1000-9736.2005.02.044.

[15] SHAH TJ，MOSHIRFAR M，HOOPES PC Sr. "Doctor，I have a sulfa allergy"：clarifying the myths of cross-reactivity[J]. *Ophthalmol Ther*，2018，7(2)：211-215.

[16] 史美浦，郭涛，李明.精编临床用药必备[M].北京：中国科学技术出版社，2003：805-807.

[17] SLATORE CG，TILLES SA. Sulfonamide hypersensitivity[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*，2004，24(3)：477-490.

[18] STROM BL，SCHINNAR R，APTER AJ，et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics[J]. *N Engl J Med*，2003，349(17)：1628-1635.

[19] FU LW，VENDER RB. Sulfa or sulfur? Clearing things up[J]. *J Cutan Med Surg*，2013，17(2)：79-81.

[20] WULF NR，MATUSZEWSKI KA. Sulfonamide cross-reactivity：is there evidence to support broad cross-allergenicity?[J]. *Am J Health Syst Pharm*，2013，70(17)：1483-1494.

[21] LEE AG，ANDERSON R，KARDON RH，et al. Presumed "sulfa allergy" in patients with intracranial hypertension treated with acetazolamide or furosemide：cross-reactivity，myth or reality?[J]. *Am J Ophthalmol*，2004，138(1)：114-118.

[22] 浙江省医院药事管理质控中心.浙江省头孢菌素类抗生素皮肤过敏试验指导意见[EB/OL].(2018-09-19)[2018-10-15].http://guide.medlive.cn/guideline/16524.

(收稿日期：2018-08-16　修回日期：2018-12-04)

(编辑：余庆华)