

临床合理用药手册丛书
LINCHUANGHELIYONGYAOSHOUCECONGSHU

总主编 李 英

XIAOHUAXITONG JIBING
HELIYONGYAOSHOUCE

消化系统疾病 合理用药手册

■ 主 编 甄承恩



 军事医学科学出版社

◎临床合理用药手册丛书◎

总主编/李 英

消化系统疾病合理用药手册

主 编	甄承恩		
副 主 编	康喜荣	殷 飞	王玉珍
	欧阳文	王春珍	
选题策划	宋焕忠	刘 钊	马艳丽
编 委	(按姓氏笔画为序)		
	王 娜	王永中	王军民
	王利娜	冯 丽	冯志杰
	吕晓萍	刘 润	刘志桂
	刘改芳	苏少慧	杨 晶
	杨川杰	杨路亭	李 娜
	李胜棉	张玉贞	张月寒
	张晓岚	张瑞星	周荃芝
	郑吉敏	赵丽伟	赵春青
	赵艳娟	胡义亭	施英瑛
	高金昙	高俊茶	高洪生
	韩占波	解 皓	蔡怀阳

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

消化系统疾病合理用药手册/甄承恩主编.

- 北京:军事医学科学出版社,2007.3

(临床合理用药手册丛书/李英总主编)

ISBN 978-7-80121-930-5

I. 消… II. 甄… III. 消化系统疾病-用药法

IV. R975

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 023010 号

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路 27 号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)63801284

63800294

编辑部:(010)66884418,86702315,86702759

86703183,86702802

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmsp.cn>

印 装:京南印刷厂

发 行:新华书店

开 本:850mm×1168mm 1/32

印 张:10

字 数:255 千字

版 次:2007 年 6 月第 1 版

印 次:2007 年 6 月第 1 次

全套定价:207.00 元 每册定价:23.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

内 容 提 要

本书主要介绍了消化系统疾病的诊断要点及治疗方案,突出阐述了药物在消化系统各种疾病中的合理使用。本书共八章,按消化器官分类,包括食管、胃、肠、肝、胆、胰等器官常见疾病。对每种疾病首先作一简要概述,再指出其诊断要点和治疗原则,作为以后治疗用药的准备和依据。本书重点在于介绍治疗用药的适应证和禁忌证、药物剂量、用法、疗程、药物间的相互作用、毒性作用、副反应和用药注意事项等,希望能做到对症治疗,合理用药。

前 言

因病施治,合理用药,是医生在临床工作中的基本准则。疾病复杂,轻重不同,变化万千;患病的个体有男女老幼、体质强健瘦弱,各不相同;药品种类众多,宛如天上繁星,新药不断问世,令人目不暇接。临床医生在繁忙的日常诊疗工作中对每位患者、每种疾病都能做到正确诊断、合理用药治疗,就需要在医疗实践中注重积累经验,善于总结教训,同时也应不断地学习新知识、掌握新技术。学无止境,对青年医生是这样,对从事多年临床工作有丰富经验的老医生也不例外。据此,一批长期工作在医疗临床第一线的、以硕士和博士为主体的中青年医师们编写了“临床合理用药手册丛书”,《消化系统疾病合理用药手册》为其中之一。

本书按消化器官分类,分别对食管、胃、肠、肝、胆、胰等器官常见疾病分出章节,对每种疾病首先作一简要概述,再指出其诊断要点和治疗原则,作为以后治疗用药的准备和依据。本书重点在于介绍治疗用药的适应证和禁忌证、药物剂量、用法、疗程、药物间的相互作用、毒性作用、副反应和用药注意事项等,希望能做到对症治疗,合理用药。为便于读者查阅,除正规药名外,一般均附外文药名和通用商品名。本书包括消化系统疾病大部分常用药,对高效、速效、低毒副反应和使用方便的药物和近年推出的新药作重点介绍,低效、毒副反应较大和逐渐退出市场的药品一般简单介绍或予删除。对消化系统疾病治疗最常用的几种重要药物,如抑酸药、促动力药、黏膜保护药、微生态制剂等在第一章有相当篇幅专门详细介绍。除药物治疗之外,消化系统疾病的其他治疗,如介入治疗、手术治疗、中医中药治疗和心理治疗等治疗方法,也有说明或

简介,但不是本书的重点。有关某些新观点和新进展,如功能性胃肠病的罗马Ⅲ标准、新的幽门螺杆菌共识意见(安徽桐城 2003)、雷贝拉唑和埃索美拉唑等新一代质子泵抑制剂、替加色罗(泽马可)等新型胃肠动力药等都有充分介绍。

本书力求内容实用,文字简洁,结构简单,层次清楚,方便查找阅读。本书适合于各级医院消化科医生使用,它是一本可随时翻阅的案头书。也适合于各级综合性医院内科医生、社区医疗机构全科医生学习、使用,也可供医学生的学习参考。

由于时间紧迫,编写人员的能力和水平有限,书中不妥和错误之处在所难免,恳请读者不吝批评赐教,编者不胜感激。

甄承恩

2006 年 9 月 19 日

目 录

第一章 消化系统疾病用药	(1)
第一节 消化系统疾病临床合理用药概述	(1)
第二节 抑酸药	(5)
第三节 胃肠动力药	(26)
第四节 胃肠黏膜保护药	(41)
第五节 医用微生态制剂	(59)
第六节 抗菌药物	(69)
第二章 食管疾病	(92)
第一节 胃食管反流病	(92)
第二节 真菌性食管炎	(97)
第三节 贲门失弛缓症	(99)
第四节 食管裂孔疝	(101)
第三章 胃及十二指肠疾病	(105)
第一节 急性胃炎	(105)
第二节 慢性胃炎	(108)
第三节 消化性溃疡	(112)
第四节 胃黏膜脱垂症	(118)
第五节 十二指肠壅积症	(120)
第六节 幽门螺杆菌感染	(122)
第七节 上消化道出血	(126)
第四章 肠道疾病	(134)
第一节 慢性腹泻	(134)

第二节	溃疡性结肠炎	(140)
第三节	克罗恩病	(159)
第四节	缺血性肠病	(164)
第五节	急性出血坏死性肠炎	(168)
第六节	伪膜性肠炎	(173)
第七节	肠结核	(175)
第八节	痢疾	(189)
第九节	下消化道出血	(197)
第五章	胃肠动力性疾病	(201)
第一节	功能性消化不良	(201)
第二节	肠易激综合征	(204)
第三节	便秘	(207)
第四节	慢性假性肠梗阻	(214)
第六章	肝胆疾病	(220)
第一节	肝硬化	(220)
第二节	原发性胆汁性肝硬化	(232)
第三节	肝性脑病	(237)
第四节	肝肾综合征	(242)
第五节	自身免疫性肝炎	(253)
第六节	酒精性肝病	(259)
第七节	非酒精性脂肪性肝病	(262)
第八节	药物性肝病	(265)
第九节	肝脓肿	(270)
第十节	急性胆囊炎	(277)
第十一节	慢性胆囊炎	(280)
第十二节	胆石症	(281)
第十三节	急性梗阻性化脓性胆管炎	(284)

第十四节 腹水(难治性腹水)	(287)
第七章 胰腺疾病	(293)
第一节 急性胰腺炎	(293)
第二节 慢性胰腺炎	(300)
第八章 腹膜疾病	(304)
第一节 结核性腹膜炎	(304)
第二节 自发性细菌性腹膜炎	(306)

第一章 消化系统疾病用药

第一节 消化系统疾病临床合理用药概述

消化系统包括食管、胃、小肠、大肠、肝、胆和胰腺等器官,由消化管和消化腺组成,其主要功能是对营养物质的消化与吸收。此外,尚有免疫功能,是机体免疫系统的重要组成部分。

消化系统疾病是临床多发病和常见病。消化系统疾病的治疗手段主要有药物治疗、手术治疗和近年广泛开展的内镜介入治疗等,其中药物治疗占大多数,采用手术治疗或内镜介入治疗也需要配合药物治疗。

市售非处方药中有很大部分是消化疾病用药,如人们熟知的酵母片、胃舒平和斯达舒等,一般说来这些药安全,副反应少;但长期、大量或与其他药物不当配伍使用,也可出现副反应。有些药物对胃黏膜有损害,如阿司匹林、布洛芬等;有些药物对肝功能有损害,如利福平、酮康唑、对乙酰氨基酚(扑热息痛)等。有些消化系统疾病要求长期甚至多年用药,如反流性食管炎患者服用质子泵抑制剂(PPIs)、原发性胆汁性肝硬化患者服用熊去氧胆酸、溃疡性结肠炎和克罗恩病患者使用柳氮磺胺吡啶或5-氨基水杨酸、慢性病毒性乙型肝炎患者服用核苷(酸)类似物(如拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦等),一般需要间断或长期维持用药,对这些患者应该监测药物的毒副作用。消化系统疾病还普遍使用激素、抗生素、免疫抑制剂和血液制品、营养制剂等。总之,消化系统疾病复杂多样,消化系统疾病治疗用药面广量大,因此,临床合理用药就是一个十分重要的课题。

首先,强调用药治疗的适应证和禁忌证。用药前要明确疾病诊断,分清病型、病期,了解病程、疾病的严重程度、其他器官系统功能状况及全身状态,还要参考患者的性别、年龄、既往患病与用药情况等。对拟选药物,患者有适应证,而无禁忌证,一般而言为可用。相反,如适应证不明确,或有禁忌证,则不可用。如既有适应证,又有禁忌证,则应仔细推敲,反复甄选治疗方案和药物,权衡利弊得失后决定是否应用。适应证有时也用“指征”表示,极强烈地提示或必须使用为“绝对指征”,较适宜使用为“相对指征”,不宜使用为“无指征”。无指征不同于禁忌证。禁忌证有时也可分为“绝对禁忌证”和“相对禁忌证”。有时情况复杂,不是适应证或禁忌证两项即可简单区分的,如幽门螺杆菌的根除治疗指征就有“必须”、“支持”和“不明确”等三类。注意避免药物滥用。滥用药物不仅造成物资的浪费,更严重的是会给患者造成伤害和痛苦。

其次,要从有效和安全两方面选择药物。药物有治疗疾病的一面,又有引起不良反应的一面,大多数药物都或多或少地有一些副作用或其他不良反应,如过敏反应、耐药性、成瘾性等。有的药物疗效虽好,但因不良反应而不得不放弃,改用疗效可能稍差但不良反应较少的药物。如肝病患者选用抗结核药,一般都不首选或甚至抛弃最常用的抗结核药利福平和异烟肼。选药时也应兼顾是否廉价和易得来考虑。

第三,注意避免药物不良的相互作用及配伍禁忌。药效学相互作用一般指作用、性质相同药物联合应用,可产生“相加”、“协同”和“拮抗”3种情况。药代动力学相互作用一般指一种药物的吸收、分布、代谢、排泄、清除速率等常可受联合应用的其他药物的影响而有所改变,因而使体内药量或血药浓度增减而致药效增强或减少。如增强胃肠蠕动的多潘立酮、西沙必利等可使胃内其他药物迅速入肠,使其在肠道的吸收提前。抗胆碱能药则抑制胃肠蠕动,使同服药物在胃内滞留而延迟肠中的吸收。奥美拉唑(洛赛克)具有酶抑制作用,一些经肝脏细胞色素系统(P450)代谢的

药物,如双香豆素、地西泮等因延缓代谢和排泄而可能增加其毒副作用。避免药理性配伍禁忌,即配伍药物的疗效相互抵消或降低,或增加其毒性。如抗胆碱能药(阿托品)与胃肠动力药(多潘立酮),稀盐酸、胃蛋白酶与质子泵抑制剂(奥美拉唑)和 H_2 受体阻断剂(西咪替丁、雷尼替丁),泻药与止泻药,止血药与抗凝药等。避免理化性配伍禁忌,主要须注意酸碱性药物的配伍禁忌。

第四,注意年龄、性别和个体的差异性。老年人肝血流量减少,功能性肝细胞减少,肝药酶(P450)活性也有变化,肾功能减退,血浆蛋白水平降低,可导致血药浓度增高或消除延迟而出现更多的副作用,因此,应适当减少剂量。60岁以上的老人,一般可用成人剂量的3/4或更小。小儿用药剂量比成人小,一般可根据年龄按成人剂量折算,或按体重、按体表面积计算。妊娠妇女服药率较高,某些药物可以通过胎盘屏障,孕妇用药不当则有可能影响胎儿发育甚至发生畸形。因此必须注意个体差异,强调用药的“个体化”。

第五,注意给药方法。药物的用法有口服、注射(皮下、肌内、静脉和鞘内等)、灌肠、吸入、植入和舌下、肛门、阴道等途径给药,应选择最佳给药途径和方法。

口服给药安全方便,最为常用。口服给药对消化系统疾病治疗更有特殊作用,口服给药使药物迅速进入消化道,直接接触食管、胃和十二指肠黏膜而发挥疗效,这是其他给药途径所不能取代的。枸橼酸铋钾在胃液pH条件下,在溃疡表面形成一种坚固的氧化铋胶体沉淀,成为保护性薄膜,隔绝胃酸、酶及食物对溃疡黏膜的侵蚀作用。白色念珠菌性食管炎常用制霉菌素含化治疗,药物含化后随唾液吞咽,直接接触食管黏膜表面的真菌,发挥良好的杀菌作用。胃蛋白酶、胰酶、多酶片和乳酶生等助消化药只能口服,蒙脱石(思密达)、药用炭等具有吸附作用的止泻药和维持肠道正常菌群的微生态制剂(整肠生、乐托尔、金双歧等)也只能口服(鼻饲)给药。肠道感染性疾病口服给药也是最佳途径。

溃疡性结肠炎常由直肠、乙状结肠首先发病,此处病损也最明显,因此,除全身用药外灌肠给药是合理的,也是有效的。肝性脑病时可在灌肠液内加入白醋,使其成酸性,维持结肠肠腔内偏酸环境,不利于氨的吸收,使其成为肝性脑病有效的基础治疗措施之一。

第六,注意饭前、饭后和睡前服药。质子泵抑制剂(PPIs,奥美拉唑等)一般每日1次口服,早饭前30分钟最宜,因为质子泵抑制剂只对活化的质子泵起作用,进餐可激活质子泵,而餐前服用,在质子泵活化时血药浓度最高,因此药效最好。铋剂和胃肠动力药一般都须饭前服用。硫糖铝、复方氢氧化铝片(胃舒平)、胃蛋白酶、胰酶、多酶片、米索前列醇(喜可溃)等宜饭前服用。胃得乐、复方铝酸铋(胃必治)、铝碳酸镁(达喜)、替普瑞酮(施维舒)、胸腺蛋白口服液(欣洛维)等宜饭后服用。蒙脱石(思密达)可固定和吸附消化道内的病原体和毒素,覆盖和修复消化道黏膜,不可与食物和其他药物同服,否则既减低蒙脱石的疗效,也削弱其他药物的疗效,宜在两餐之间服,也不与其他药物同服。胃食管反流病/反流性食管炎患者在常规服用质子泵抑制剂时夜间仍可出现胃灼热、反酸症状,称之为“酸突破”,对此于睡前加服1次标准剂量质子泵抑制剂或 H_2 受体阻断剂,可消除“酸突破”。

第七,注意长期用药的监测和维持治疗方案的制定。乙型病毒性肝炎需长期口服拉米夫定或阿德福韦1年或几年,有的乙型和丙型病毒性肝炎需注射干扰素6个月或1年;溃疡性结肠炎需长期使用糖皮质激素或柳氮磺胺吡啶,5-氨基水杨酸数月甚或数年;失代偿期肝硬化腹水需长期持续或间断使用利尿剂等。对长期用药患者应密切观察病情变化,定期监测有关血液、生化、免疫等指标,注意药物毒副作用。胃食管反流病/反流性食管炎目前仍不能根治,需长期用药维持治疗,以达到消除症状、提高生活质量的目的。一种方案是持续用药,另一种方案是“按需治疗”,即出现症状时用药,用药1~2周左右,症状控制后停药,无症状期可持

续数日或数月,出现症状再用药。实践证明“按需治疗”方案可行,既可维持较好生活质量,又可减少药品消耗和经济负担。

近年,消化专业和其他医学临床专业一样,陆续推出某些疾病的“诊断标准”、专家诊治的“共识意见”或“诊治指南”,用来规范、指导临床工作。这些“标准”、“共识”和“指南”都是根据近年积累的临床实践经验及循证医学的资料制定的,或是长期探讨、争论后的概括总结,既有深厚理论基础,又有最新进展,具体实用,有很好的指导性,也有较高的权威性,应成为医师临床用药的参考或依据。

(甄承恩)

第二节 抑酸药

一、胃酸分泌机制

盐酸是胃酸的主要成分,由胃壁细胞分泌,受神经、体液调节。壁细胞的表面存在多种受体参与胃酸分泌的调节:包括组胺受体、胆碱能受体和胃泌素受体等兴奋性受体和生长抑素受体、前列腺素受体等抑制性受体。组胺与受体结合后,与兴奋性 GTP 结合蛋白偶联,激活腺苷酸环化酶,后者催化 ATP 转化为 cAMP;乙酰胆碱受体和胃泌素受体分别与乙酰胆碱和胃泌素结合后,与 GTP 结合蛋白偶联,激活膜结合性磷脂酶 C,促使细胞内储池释放 Ca^{2+} 。在第二信使 cAMP 和 Ca^{2+} 的作用下,一方面促使碳酸酐酶将 CO_2 和 H_2O 所形成的碳酸分解成 H^+ 和 HCO_3^- ,提供 HCl 中的 H^+ ;另一方面又可激活蛋白激酶,作用于 $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,即 $\text{H}^+ - \text{K}^+$ 质子交换泵(简称质子泵,proton pump),通过水解 ATP 产生能量, H^+ 和 K^+ 交换,胃内的 K^+ 泵入壁细胞,而 H^+ 转运至胃腔与 Cl^- 结

合形成胃酸。此步骤是胃酸分泌过程中重要的终末环节。 Cl^- 进入细胞与 HCO_3^- 交换,使 HCO_3^- 进入血液,导致泌酸腺区周围的静脉血液碱化。位于壁细胞基底膜侧的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,则以和 K^+ 交换的方式将胞内的 Na^+ 泵出,导致 Na^+ 胞内浓度降低,促使胞内水解产生 OH^- ,增加 HCO_3^- 的形成,从而进一步增强了 Cl^- 从血液经壁细胞到达胃腺腔的能力。壁细胞表面尚有生长抑素受体和前列腺素受体,可经抑制性GTP结合蛋白抑制腺苷酸环化酶,从而减少细胞内cAMP水平,使壁细胞分泌 H^+ 减少。

由此可见,抑制胃酸分泌可通过以下四种途径实现:①抗胆碱能;②阻断胃泌素受体;③阻断 H_2 受体;④抑制质子泵。质子泵抑制剂阻断了胃酸分泌的最后环节,所以能抑制乙酰胆碱、胃泌素、组胺以及食物刺激引起的酸分泌,发挥强大的抑酸作用。

二、 H_2 受体拮抗剂

1972年Black等发现了第一个 H_2 受体拮抗剂——西咪替丁,用于消化性溃疡的治疗取得了良好的疗效,使酸相关性疾病的治疗取得了革命性的进展。 H_2 受体拮抗剂发展很快,目前临床上常用的有第1代的西咪替丁(cimetidine),第2代的雷尼替丁(ranitidine),第3代的法莫替丁(famotidine),第4代的乙酰罗沙替丁(roxatidine acetate)等。组胺 H_2 受体拮抗剂的化学结构与组胺相似,能竞争性地与组胺 H_2 受体结合,使组胺失去作用,从而抑制胃酸分泌。第1、2代的 H_2 受体拮抗剂抑酸作用强度相对弱些,而第3代发展起来的 H_2 受体拮抗剂有更强大的抑酸作用。法莫替丁剂量小,但相对药效比西咪替丁强20~100倍,比雷尼替丁强3~10倍,显示出强大持久的抑酸作用;罗沙替丁为长效制剂,其抗分泌效力大约是雷尼替丁的2倍,西咪替丁的3~6倍,有显著地抑制夜间胃酸分泌和五肽胃泌素刺激的胃酸分泌作用,并呈剂量依赖性。

1. 西咪替丁(cimetidine, 甲氰咪胍, 泰胃美)

【药理作用】

西咪替丁结构与组胺相似,主要通过阻断 H_2 受体而抑制胃酸分泌。有效地抑制基础胃酸和各种原因(组胺、五肽胃泌素、食物、迷走神经兴奋等)引起的胃酸分泌。同时减少胃液分泌量,阻止 H^+ 向胃黏膜内逆向扩散造成的胃黏膜损伤;使胃蛋白酶活性降低,有利于胃肠屏障重建及减少出血。

【体内过程】

口服后迅速由小肠吸收,1.5 小时达血药浓度高峰,作用维持 5~6 小时。生物利用度为 70% 左右。蛋白结合率为 15%~20%,血浆半衰期约为 2 小时。药物可经肝肠循环再吸收,部分经肝脏代谢,另一部分以原形随尿排出。

【用途】

主要用于消化性溃疡治疗,服药后胃酸减少、疼痛缓解、溃疡愈合。适用于治疗卓-艾综合征(Zollinger-Ellison syndrome)、反流性食管炎、糜烂性胃炎和上消化道出血。目前较少用于消化性溃疡的初始治疗,多用于糜烂性胃炎及消化性溃疡的维持治疗。还常应用于慢性荨麻疹、带状疱疹、皮肤瘙痒等皮肤病的治疗。

【不良反应】

(1)消化系统。较常见的有腹胀、腹泻、口干、口苦,一些患者可出现一过性转氨酶升高,偶见严重肝炎、肝坏死、脂肪肝性变等。

(2)中枢神经系统。本品可通过血脑屏障,具有一定的神经毒性,出现头痛、眩晕、嗜睡、精神紊乱、谵妄,甚至昏迷。

(3)内分泌。本药具有抗雄激素作用,大量长期应用(每日在 1.6g 以上)可产生男子乳腺发育和阳痿;产生促催乳素分泌作用,出现女性溢乳。

(4)其他。可导致血肌酐轻度升高,用药期间应注意检查肾功能。尚有发生血小板减少性紫癜和粒细胞缺乏,甚至致命性骨髓增生低下的报道。

【药物相互作用】

①西咪替丁可以抑制肝脏微粒体氧化酶(细胞色素 P450)的活性,从而延缓某些药物,如华法林、苯妥英钠、地西洋、普萘洛尔、茶碱、地高辛、奎尼丁等药的清除。②与硫糖铝合用,可能减少后者疗效,因硫糖铝需经胃酸水解后才能发挥作用。③由于西咪替丁使胃液 pH 升高,与四环素合用时,可使四环素的溶解速率降低,吸收减少,作用减弱;若与阿司匹林合用,则出现相反的结果,可使阿司匹林作用增强。④抗酸药、普鲁本辛、甲氧氯普胺等弱碱性药物能降低西咪替丁的作用。如必须与抗酸剂合用,两者应至少相隔 1 小时服用;如与甲氧氯普胺合用,本品的剂量需适当增加。

【用法】

口服,200 mg/次,3 次/日,睡前加服 400 mg。一般 1 日量不超过 2.4 g,疗程一般为 4~6 周。另有主张一日量分 2 次(每次 400 mg)或顿服疗法(晚间一次性口服 800 mg)。溃疡愈合后,每晚睡前服 400 mg,持续 6~12 个月;静脉注射,200~300 mg/次,1 次/6 小时,用生理盐水或 5% 葡萄糖注射液 20 ml 稀释后缓慢注射。

【制剂】

片剂:200 mg;胶囊剂:200 mg;注射剂:200 mg/2 ml。

2. 雷尼替丁(ranitidine, 呋喃硝胺)

【药理作用】

本品为 H_2 受体拮抗剂,以呋喃环取代了西咪替丁的咪唑环,对 H_2 受体具有更高的选择性,能显著抑制正常人和溃疡患者的基础和夜间胃酸分泌,以及五肽胃泌素、组胺和进餐引起的胃酸分泌,其抑制胃酸作用较西咪替丁强 5~12 倍,药效维持时间较西咪替丁长。还可降低胃酸及胃蛋白酶活性。

【体内过程】

口服迅速吸收,不受食物及制酸药影响,一次给药后作用时间