

Czkawka u chorych w opiece paliatywnej

Hiccup in palliative care patients

Magdalena Badian¹, Tomasz Dzierżanowski^{2,3}

¹Powiatowy Zespół Szpitali w Oleśnicy

²Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Uporczywa czkawka jest przykrym doświadczeniem dla pacjentów opieki paliatywnej i istotnie obniża jakość ich życia. Wymienia się ośrodkowe oraz obwodowe przyczyny czkawki, które wymagają odmiennego podejścia. Lekiem z wyboru przy czkawce spowodowanej przyczynami ośrodkowymi jest baklofen, a metoklopramid zaleca się w przypadku przyczyn obwodowych. Midazolam może być przydatny w przypadkach nieuśmierzonej czkawki. Procedury interwencyjne, takie jak blokowanie nerwu przeponowego, należy rozważyć u pacjentów nieodpowiadających na leki.

Słowa kluczowe: czkawka, opieka paliatywna, farmakoterapia.

Abstract

Persistent hiccup is an annoying experience in palliative care patients, and it substantially decreases their quality of life. There are central and peripheral causes of a hiccup that require a different approach. The medicine of choice in centrally induced singultus is baclofen, while metoclopramide is recommended in the case of peripheral causes. Midazolam may be useful in a refractory hiccup. Intervention procedures, such as phrenic nerve blockade, should be considered in patients not responding to pharmaceuticals.

Key words: hiccup, palliative care, pharmacotherapy.

Adres do korespondencji

dr n. med. Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Ocзки 3, 02-007 Warszawa, e-mail: tomasz.dzierzanowski@wum.edu.pl

WSTĘP

Czkawka jest słabo poznanym odruchem, wywołanym mimowolnymi, powtarzającymi się skurczami przepony i mięśni międzyżebrowych przy zamkniętej głośni. Skoordynowane skurcze mięśni wdechowych prowadzą do gwałtownego nabierania powietrza, które w ciągu kilku milisekund przerywa zamknięcie głośni, powodując charakterystyczny dźwięk. Częstość odruchów czkawki wynosi od 4 do 60 na minutę i jest zwykle stała dla jednego epizodu. Znaczenie behawioralne czkawki jest niejasne, ale jej charakterystyka świadczy raczej o naturze gastroenterologicznej niż oddechowej [1]. Podczas gdy wymioty i kaszel są skutecznymi (czasami ratującymi życie) odruchami obronnymi przewodu pokarmowego i układu od-

dechowego, czkawka nie ma dostrzegalnej wartości i u dorosłych jest prawdopodobnie wynikiem aktywacji jakiegoś odruchu szczątkowego, istotnego w rozwoju ontogenetycznym (w okresie płodowym) [2].

PATOMECHANIZM

Odruch czkawki jest wywołany bodźcem stymulującym zakończenia nerwu błędnego, nerwów przeponowych oraz nerwów współczulnych. Ośrodek czkawki znajduje się prawdopodobnie w substancji szarej okółowodociągowej oraz w jądrach podwzgórza [3]. W efekcie pobudzenia dochodzi do stymulacji włókien eferentnych nerwu przeponowego oraz nerwów dodatkowych mięśni międzyżebrowych. Ta sekwencja

zdarzeń jest zakończona odruchowym zamknięciem głośni. Czkwawka stanowi odruch pozostający poza bezpośrednią kontrolą ośrodków korowych. Już w latach 20. XX w. stwierdzono, że droga oddechowa oraz pokarmowa kontrolowane są przez ośrodki w pniu mózgu, tak aby w trakcie aktu połykania głośnia pozostawała zamknięta, a w trakcie oddychania nie było możliwe przełykanie. Uszkodzenie tej części rdzenia, w której znajdują się ośrodki odpowiedzialne za kontrolę oddychania i przełykania, jest jedną z przyczyn uporczywej czkwawki [4–6].

Wśród neuroprzekazników zaangażowanych w proces czkwawki udokumentowano zarówno udział dopaminy, jak i kwasu γ -aminomasłowy (GABA) [7]. Wyka-

zano, że częstość czkwawki może być modulowana lub całkowicie tłumiona przez hiperkapnię (oddychanie do papierowej torby i zatrzymywanie oddechu w celu zwiększenia stężenia CO_2) [1].

Czkwawka ostra, samoograniczająca się może być wywoływana przez szybkie rozdęcie żołądka i podrażnienie spowodowane przejadaniem się, zbyt szybkim jedzeniem, spożywaniem pikantnych potraw, nagłą zmianą temperatury spożywanego pokarmu (gorące i zimne). Najczęstszą przyczyną jest rozdęcie żołądka przez duży posiłek lub napoje gazowane. Odruch może być wywołany również przez ostrą papryczkę chili, alkohol, palenie tytoniu i inne czynniki drażniące w przewodzie pokarmowym lub w płucach. Czkwawkę może także wywołać nadmierne podniecenie lub niepokój, zwłaszcza jeśli towarzyszy mu *tachypnoë* lub aerofagia.

Uporczywa czkwawka (*persistent hiccup*) oznacza epizod napadów trwający ponad 48 godzin, jeśli zaś trwa ponad miesiąc, określa się ją czkwawką niepoddającą się leczeniu (*intractable hiccup*) [8]. Ciężka i długotrwała czkwawka może prowadzić do wyczerpania, zmęczenia, depresji, prób samobójczych, niedożywienia, utraty wagi, odwodnienia, bezsenności, nasilenia bólu, a nawet śmierci [4, 9–11].

EPIDEMIOLOGIA

Czkwawka należy do objawów rzadszych. Częstość jej występowania nie jest znana, ponieważ większość badań opiera się na doniesieniach klinicznych z małą liczbą pacjentów. Nie zanotowano w nich różnic rasowych, geograficznych ani społeczno-ekonomicznych. Ogólnie uważa się, że częstość występowania czkwawki jest większa u dzieci, mężczyzn i pacjentów ze współistniejącymi chorobami [12]. Występuje ona częściej w chorobach wpływających na przewod pokarmowy lub ośrodkowy układ nerwowy.

Najczęstszą przyczyną czkwawki jest choroba refluksowa przełyku – 10% pacjentów z jej objawami skarży się na nawracającą czkwawkę [13, 14]. Występowanie czkwawki w zaawansowanej chorobie nowotworowej jest oceniane na 1–9% [15, 16]. Do nienowotworowych przyczyn należą choroby naczyń mózgowych skutkujące udarem mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, tętniak aorty. Inne przyczyny obejmują zaburzenia równowagi elektrolitowej, mocnicę i hiperglikemię oraz efekt działania wielu toksyn i leków. Czkwawka bywa konsekwencją działania niepożądanego leków, takich jak benzodiazepiny, opioidy i steroidy [8, 17, 18]. Stwierdzono również większą częstość jej występowania u pacjentów z infekcją *Helicobacter pylori*, gdy w wyniku zwiększonego wytwarzania kwasu dochodzi do stymulacji nerwu błędnego [14]. Czkwawka może też wystąpić po zabiegach chirurgicznych,

Tabela 1. Przyczyny czkwawki [14, 20–27]

Układ pokarmowy	rozdęcie żołądka choroba refluksowa przełyku rak przełyku przepuklina rozworu przełykowego choroba wrzodowa ostre i przewlekłe zapalenie trzustki rak trzustki guzy jamy brzusznej
Układ nerwowy	guzy mózgu choroby naczyń mózgowych udar mózgu padaczka zespół Parkinsona stwardnienie rozsiane zapalenie mózgu uraz ośrodkowego układu nerwowego
Układ krążenia	zapalenie osierdzia niedokrwienie mięśnia serca tętniak aorty
Układ oddechowy	astma oskrzelowa ciało obce w nosie lub uchu zapalenie gardła zapalenie oskrzeli i płuc nowotwory oskrzeli
Zaburzenia metaboliczne	mocznica hiperglikemia hipokaliemia hipokalcemia hiponatremia
Leki	benzodiazepiny chemioterapeutyki (pochodne platyny, cyklofosfamid) glikokortykosteroidy opioidy barbiturany antybiotyki (np. makrolidy) octan megestrolu antagoniści dopaminy propofol
Zabiegi chirurgiczne	chirurgia klatki piersiowej operacja Whipple'a kolektomia endoskopia intubacja
Inne	stres strach

np. po kolektomii czy operacji Whipple'a. Przyczyną mogą być ponadto leki stosowane podczas zabiegu, np. propofol [19]. Przyczyny czkawki przedstawiono w tabeli 1.

Wśród pacjentów objętych leczeniem onkologicznym i opieką paliatywną czkawkę można stwierdzić u chorych z guzami mózgu [28, 29]. Jest ona również istotnym problemem u chorych na raka przełyku. W badaniu z udziałem 99 pacjentów z guzami różnych odcinków przełyku 27% miało czkawkę utrzymującą się dłużej niż 48 godzin.

Czkawka może stanowić pierwszy objaw choroby. Może być spowodowana pierwotnym działaniem nowotworu lub wtórnym rozszerzeniem przełyku powyżej zwężenia przy podwyższonym ciśnieniu wewnątrz światła narządu [30].

W wyniku retrospektywnej analizy wykazano, że czkawka występowała u 0,39% pacjentów leczonych chemioterapią, w tym cisplatyną, karboplatiną i etopozydem, częściej u mężczyzn [31]. Częstość jej występowania wśród japońskich pacjentów otrzymujących różne dawki cyklofosfamidu wynosiła od 6,1% do 10% [32].

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie czkawki nie stwarza najmniejszych problemów. Celem diagnostyki jest ocena ciężkości czkawki oraz ustalenie jej przyczyn. Biorąc pod uwagę liczne schorzenia mogące być przyczyną czkawki, należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący przyjmowanych leków, schorzeń przewlekłych, zaburzeń metabolicznych, palenia papierosów, spożycia alkoholu. Konieczne jest wykonanie podstawowych badań krwi w celu wykluczenia zaburzeń elektrolitowych. Do pozostałych badań pomocnych w ustaleniu rozpoznania należą badania endoskopowe, radiologiczne, EKG, pH-metria [8].

POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Oddychanie do torby, wstrzymanie oddechu, przelitykanie cukru, picie lub płukanie gardła lodowatą wodą, jedzenie masła orzechowego, kompresja gałki ocznej, masaż tętnicy szyjnej, manewr Valsalvy, płukanie żołądka czy drażnienie tylnej ściany gardła są od dawna stosowane w leczeniu czkawki. Te środki zaradcze mogą być bardzo wygodne i bezpieczne, jednak ich skuteczność w leczeniu uporczywej czkawki jest niewielka [7, 33, 34]. Inną metodą jest zastosowanie akupunktury, która może być tanią i użyteczną formą postępowania dla chorych na raka [35].

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Nie ma jasnych wytycznych dotyczących leczenia uporczywej lub odpornej czkawki. W systematycznym przeglądzie przeprowadzonym przez Stegera i wsp. zaobserwowano, że na wybór leków przez lekarzy i specjalistów mogą mieć wpływ zarówno przyczyny czkawki, jak i specjalizacja lekarza. Przykładowo, gastroenterolodzy częściej stosowali baklofen, metoklopramid i neuroleptyki, natomiast neurologi chętniej wybierali gabapentynę i baklofen [8].

W leczeniu czkawki należy rozważyć możliwość leczenia jej przyczyn, np. choroby refluksowej za pomocą inhibitorów pompy protonowej czy leczenia neurochirurgicznego zmiany nowotworowej pnia mózgu. Istotne jest również zastosowanie antybiotyków w przypadku stwierdzenia infekcji. Należy też zwrócić uwagę, czy występuje związek pomiędzy wystąpieniem czkawki a zastosowaniem nowego leku, który potencjalnie mógłby stanowić jej przyczynę.

Równolegle lub w przypadku braku możliwości leczenia przyczynowego włącza się leczenie objawowe. Od lat 50. XX w. w leczeniu czkawki z pozytywnym skutkiem stosowano chlorpromazynę, początkowo dożylnie w celu przerwania napadu, a następnie doustnie [36, 37]. Obecnie do leków pierwszego rzutu należy metoklopramid, który działa na receptory dopaminergiczne i serotonergiczne, czego skutkiem jest efekt prokinetyczny – przyspieszenie opróżniania żołądka zmniejsza zarówno rozdęcie żołądka, jak i objawy choroby refluksowej przełyku [38–40]. W randomizowanym badaniu Wang i Wang porównano skuteczność metoklopramidu podawanego w dawce 3×10 mg przez 15 dni z placebo w leczeniu uporczywej czkawki u 36 chorych. Stwierdzono istotną statystycznie skuteczność metoklopramidu, należy jednak zauważyć, że u większości chorych jedynie złagodzone dolegliwości, a nie całkowicie wyleczono czkawkę [40].

Uznaną metodą jest włączenie neuroleptyku w małej dawce – np. haloperidolu lub olanzapiny. Skutecznie łagodzą one czkawkę, ale ich stosowanie jest ograniczone przez skutki uboczne, takie jak zawroty głowy, zaburzenia nastroju i sedacja [41, 42]. Haloperidol lub chlorpromazyna mogą być zastosowane w pierwszym rzucie u pacjentów z niewydolnością nerek.

Wykazano również skuteczność gabapentyny – pozytywny efekt uzyskano u 66,7% do 88,4% pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Gabapentyna, ligand $\alpha 2\text{-}\delta$ o strukturalnym podobieństwie do GABA, ma zdolność blokowania napięciowo zależnych kanałów wapniowych, zmniejszając uwalnianie neuroprzekaźników, w tym glutamianu i substancji P, oraz modulowania aktywności nerwów przeponowych [14, 15, 43]. W jednym badaniu u pacjenta z zaawansowanym

Tabela 2. Dawki leków stosowanych w leczeniu uporczywej czkawki

Metoklopramid	3–4 × dziennie 10 mg s.c., i.v.
Inhibitory pompy protonowej	1 × dziennie 20–40 mg p.o., i.v.
Haloperidol	1–2 mg s.c./i.v. lub 5–10 mg p.o.
Baklofen	2 × dziennie 5–10 mg p.o.
Gabapentyna	3 × dziennie 300 mg
Pregabalina	2 × dziennie 75–150 mg
Chlorpromazyna	3 × dziennie 25–50 mg p.o.

rakiem płuca leczonego chemioterapią wykazano skuteczność innego analogu GABA – pregabaliny [44]. Może być ona dobrą alternatywą, ponieważ ma stosunkowo wysoką biodostępność i mniej działań ubocznych niż gabapentyna [39].

Baklofen jest stosowany w leczeniu czkawki głównie u chorych z guzem ośrodkowego układu nerwowego. Jest agonistą GABA o presynaptycznym, hamującym działaniu na neurony ruchowe, szeroko stosowanym w zmniejszaniu spastycznych

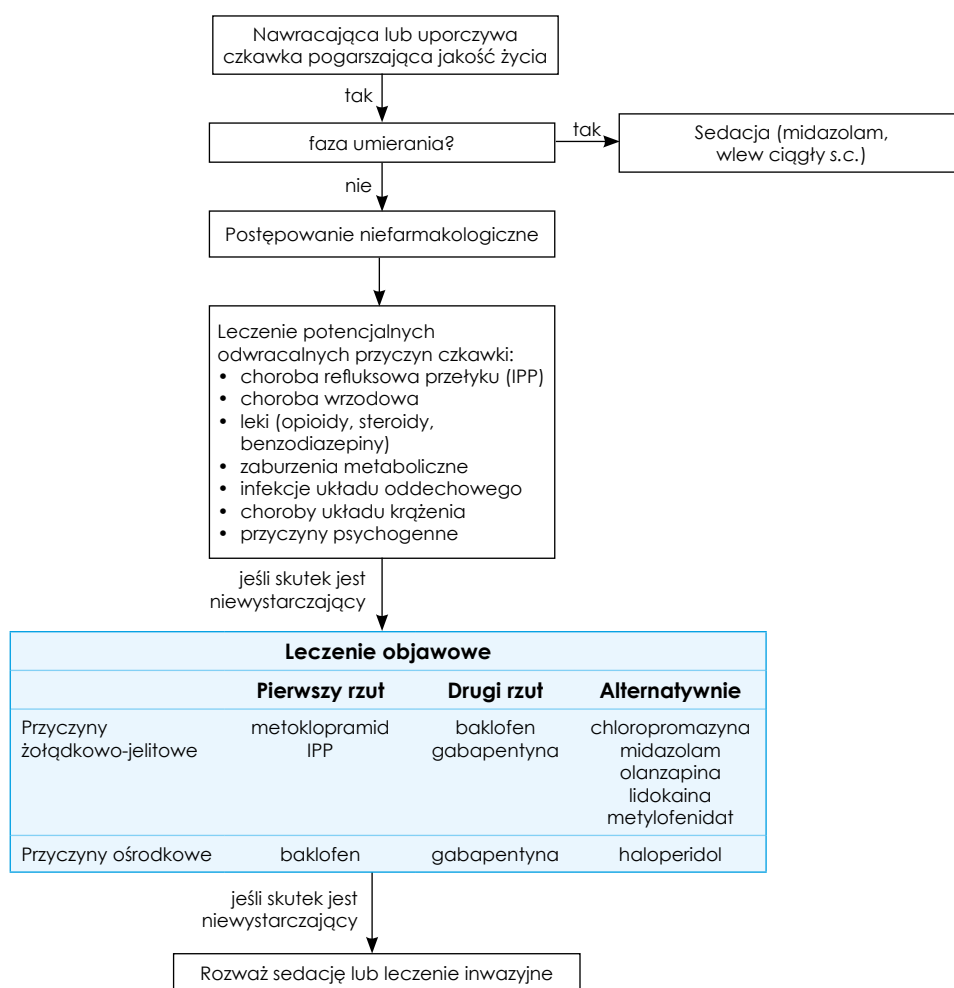
skurczów mięśni szkieletowych w schorzeniach neurologicznych, należy go jednak stosować bardzo ostrożnie u osób w podeszłym wieku ze względu na działania niepożądane, takie jak efekt nefrotoksyczny, sedacja, ataksja i dezorientacja [45].

Do innych leków stosowanych w czkawce należy metylofenidat – potwierdzono jego skuteczność u chorego z rakiem płuca, ale konieczne są dalsze próby kliniczne w celu potwierdzenia jego przydatności i ustalenia optymalnej dawki [46]. U pacjentów z nieuśmierzoną czkawką w schyłkowym okresie choroby można podać wlew midazolamu w pompie stosowanej podskórnie [47, 48].

W tabeli 2 przedstawiono dawkowanie leków stosowanych w leczeniu czkawki.

LECZENIE INWAZYJNE

W sytuacji gdy metody nefarmakologiczne i farmakoterapia nie przynoszą efektu, możliwe jest zastosowanie metod inwazyjnych. Konieczne jest jednak przedyskutowanie takiego postępowania



IPP – inhibitory pompy protonowej

Ryc. 1. Algorytm postępowania w nawracającej i uporczywej czkawce u chorego w opiece paliatywnej (opracowanie własne na podstawie [20])

z pacjentem i jego rodziną, aby nie spowodować obniżenia jakości życia chorego. Do metod tych należy np. blokada nerwu przeponowego [49, 50]. W badaniu koreańskim do leczenia uporczywej czkawki o nieustalonej przyczynie zastosowano z pozytywnym skutkiem wentylację dodatnim ciśnieniem [51].

PODSUMOWANIE

Utrzymująca się czkawka istotnie obniża jakość życia i może być trudna do leczenia. Wymaga ona podjęcia próby identyfikacji i leczenia przyczyn potencjalnie odwracalnych, w tym zaburzeń metabolicznych, patologii ośrodkowego układu nerwowego, nowotworów złośliwych, schorzeń układu pokarmowego, a także modyfikacji stosowanych leków. Ponieważ przyczyny żołądkowo-jelitowe są częste, w pierwszej kolejności należy zastosować metoklopramid i inhibitory pompy protonowej. Jeśli okażą się nieskuteczne, należy zastosować leczenie drugiego rzutu. Lekiem pierwszego rzutu w czkawce spowodowanej przyczynami ośrodkowymi jest baklofen. W przypadku nieskuteczności podjętego postępowania konieczne może okazać się włączenie sedacji kontrolowanej.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Davis JN. An experimental study of hiccup. *Brain* 1970; 93: 851-872.
- Kahrilas P, Shi G. Why do we hiccup? *Gut* 1997; 41: 712-713.
- Takahashi T, Murata T, Omori M i wsp. Successful treatment of intractable hiccups with serotonin (5-HT)1A receptor agonist. *J Neurol* 2004; 251: 486-487.
- Moretti R, Torre P, Antonello RM i wsp. Gabapentin as a drug therapy of intractable hiccup because of vascular lesion: a three-year follow up. *Neurologist* 2004; 10: 102-106.
- Ward B, Smith R. Hiccup and brainstem compression. *J Neuroimaging* 1994; 4: 164-165.
- Musumeci A, Cristofori L, Bricolo A. Persistent hiccup as presenting symptom in medulla oblongata cavernoma: a case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102: 13-17.
- Becker D. Nausea, Vomiting, and Hiccups: A Review of Mechanisms and Treatment. *Anesth Prog* 2010; 57: 150-157.
- Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1037-1050.
- Howard RS. Persistent hiccups. *BMJ* 1992; 305: 1237-1238.
- Hansen BJ, Rosenberg J. Persistent postoperative hiccups: a review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 643-646.
- Kolodzik PW, Eilers MA. Hiccups (singultus): review and approach to management. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 565-573.
- Woelk CJ. Managing hiccups. *Can Fam Physician* 2011; 57: 672-675, e198-201.
- Rey E, Elola-Olaso CM, Rodriguez-Artalejo F i wsp. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 969-975.
- Chang F-Y, Lu C-L. Hiccup: Mystery, Nature and Treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 123-130.
- Porzio G, Aielli F, Verna L i wsp. Gabapentin in the treatment of hiccups in patients with advanced cancer: a 5-year experience. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 179-180.
- Calsina-Berna A, García-Gómez G, González-Barboteo J, Portales J. Treatment of chronic hiccups in cancer patients: a systematic review. *J Palliat Med* 2012; 15: 1142-1150.
- Mandal L, Chen C, Yang S, Lin S. Acupuncture therapy rapidly terminates intractable hiccups complicating acute myocardial infarction. *South Med J* 2005; 98: 385-387.
- Mandalà M, Rufa A, Cerase A i wsp. Lateral medullary ischemia presenting with persistent hiccups and vertigo. *Int J Neurosci* 2010; 120: 226-230.
- Baraka A. Inhibition of hiccups by the laryngeal mask airway. *Anaesthesia* 2004; 59: 926.
- Jeon Y, Kearney A, Baker P. Management of hiccups in palliative care patients. *BMJ Support Palliat Care* 2018; 8: 1-6.
- Bredenoord A. Management of Belching, Hiccups, and Aero-phagia. *Clin Gastroenterol and Hepat* 2013; 11: 6-12.
- Bovio G, Montagna G, Bariani C, Baiardi P. Upper gastrointestinal symptoms in patients with advanced cancer: relationship to nutritional and performance status. *Support Care Cancer* 2009; 17: 1317-1324.
- Perdue C, Lloyd Ash E. Managing persistent hiccups in advanced cancer I: physiology. *Nurs Times* 2008; 104: 24-25.
- De Conno F, Polastri D. Clinical features and symptomatic treatment of liver metastasis in the terminally ill patient. *Ann Ital Chir* 1996; 67: 819-826.
- Ripamonti C, Fusco F. Respiratory problems in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2002; 10: 204-216.
- Donnelly S, Walsh D, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: identification of clinical and research priorities by assessment of prevalence and severity. *Palliat Care* 1995; 11: 27-32.
- Hanks G, Cherny N, Christakis N i wsp. (red.). *Oxford Textbook of Palliative Medicine 4th Edition*. Oxford University Press, Oxford 2011.
- Pechlivanis I, Seiz M, Barth M, Schmieder K. A healthy man with intractable hiccups. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 781-783.
- Tay SS, Yadav RR. Novel use of baclofen in cancer patients for the treatment of hiccups. *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39: 154.
- McElreath DP, Olden KW, Aduli F. Hiccups: a subtle sign in the clinical diagnosis of gastric volvulus and a review of the literature. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3033-3036.
- Liaw CC, Wang CH, Chang HK i wsp. Cisplatin-related hiccups: male predominance, induction by dexamethasone, and protection against nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 359-366.
- Ifran A, Kaptan K, Beyan C. Intractable hiccups may develop with cyclophosphamide infusion. *Am J Hematol* 2004; 77: 319-320.
- Kumar A. Gag reflex for arrest of hiccups. *Med Hypotheses* 2005; 65: 1206.
- Stueber D, Swartz CM. Carvedilol suppresses intractable hiccups. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 418-421.
- Schiff E, River Y, Oliven A, Odeh M. Acupuncture therapy for persistent hiccups. *Am J Med Sci* 2002; 323: 166-168.
- Davignon A, Larieux G, Genest J. Chlorpromazine in the treatment of stubborn hiccup. *Union Med Can* 1955; 84: 282.
- Friedgood CE, Ripstein CB. Chlorpromazine (thorazine) in the treatment of intractable hiccups. *J Am Med Assoc* 1955; 157: 309-310.
- Friedman NL. Hiccups: a treatment review. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 986-995.

39. Rousseau P. Hiccups. *South Med J* 1995; 88: 175-181.
40. Wang T, Wang D. Metoclopramide for patients with intractable hiccups: a multicentre, randomised, controlled pilot study. *Intern Med J* 2014; 44: 1205-1209.
41. Ives TJ, Fleming ME, Weart CW, Bloch D. Treatment of intractable hiccups with intramuscular haloperidol. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1368-1369.
42. Thompson AN, Ehret Leal J, Brzezinski WA. Olanzapine and baclofen for the treatment of intractable hiccups. *Pharmacotherapy* 2014; 34: e4-8.
43. Takiguchi Y, Watanabe R, Nagao R, Kuriyama T. Hiccups as an adverse reaction to cancer chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 772.
44. Nakanishi K, Sugiyama K, Abe Y i wsp. Persistent Chemotherapy-Induced Hiccups Successfully Treated with Pregabalin. *Gan To Kagaku Ryoho* 2017; 44: 63-65.
45. Tegeler ML, Baumrucker SJ. Gabapentin for intractable hiccups in palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 2008; 25: 52-54.
46. Maréchal R, Berghmans T, Sculier J. Successful treatment of intractable hiccup with methylphenidate in a lung cancer patient. *Support Care Cancer* 2003; 11: 126-128.
47. Wilcock A, Twycross R. Midazolam for intractable hiccup. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 59-61.
48. Moro C, Sironi P, Berardi E i wsp. Midazolam for long-term treatment of intractable hiccup. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 222-223.
49. Arsanious D, Khoury S, Martinez E i wsp. Ultrasound-Guided phrenic nerve block for intractable hiccups following Placement of Esophageal Stent for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Pain Physician* 2016; 19: E653-E656.
50. Kim JJ, Sa YJ, Cho DG i wsp. Intractable hiccup accompanying pleural effusion: reversible clipping of an intrathoracic phrenic nerve. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 357-359.
51. Byun SH, Jeon YH. Treatment of idiopathic persistent hiccups with positive pressure ventilation – a case report. *Korean J Pain* 2012; 25: 105-107.