打嗝的臨床處理

臺大醫院新竹分院藥劑部藥師 張玉慧

摘要

打嗝又稱為呃逆，經常短暫的出現在每個人日常生活中。少數的打嗝會變得難以處理，甚至演變為不好的結果。這類型的打嗝或許正反應了病人有嚴重且潛藏的疾病，有可能是感染性疾病，如腦膜炎、腦炎；或是結構性的損害，如顱內腫瘤或水腦症。這類型的打嗝可能導致顯著的不良結果，包括營養不良、體重減輕、疲倦、脫水、失眠、精神壓力、進而降低其生活品質。本文就針對打嗝的病因、及臨床的評估及處理方法做一說明。

關鍵字：打嗝、評估、治療、hiccup、evaluation、treatment

壹、前言

打嗝在醫學上，又稱 singultus (呃逆)，源自拉丁文 singult，它是一種不自覺、間斷性地橫膈及肋間肌收縮，這種收縮是因吸氣且聲門突然關閉所造成的現象，發生頻率從每分鐘四次至六十次不等。臨床上依打嗝發生時間的長短分為三型：第一型“hiccup bout”打嗝時間不超過48小時。第二型“persistent hiccups” 打嗝時間持續從48小時甚至長達一個月。第三型“intractable hiccups”打嗝時間超過一個月。第三型的打嗝可能會明顯地降低患者的生活品質，甚至影響其他疾病的治療，所以有效的評估及處理，成為當務之急 。

貳、流行病學及病因學[1,2]

打嗝的發生，依時間的長短分為上述的三種類型，其中二、三型的打嗝案例很少。這些打嗝的個案，被證實並無種族、基因，社經地位的差異性存在。在文獻報告中，針對 220個難以處理的打嗝個案中，有超過80%發生於老年人，而且這些老年人常合併有下列疾病存在，其中血管疾病佔20%、中樞神經系統疾病佔17%、十二指腸潰瘍佔5%、另外有18%的病人打嗝是發生在手術後。

真正引起打嗝的機轉並未完全清楚，第一型的打嗝“hiccup bout”通常是因過度飲食引起的胃脹，或飲用過多的碳酸飲料所引起、甚至是因為作內視鏡檢查而導致的；第二型與第三型的打嗝大多與潛在的疾病相關，下面將逐一介紹可能引起的相關疾病。

1.中樞神經系統疾病，包括血管損傷、感染，或結構損傷 (包括顱內或腦幹有腫瘤，多處硬化、水腦) 所引起。

2.迷走及膈神經刺激所引起，發生原因包括：咽炎、喉炎、甲狀腺腫或頸部腫瘤刺激而引起、或縱膈腔腫瘤，造成橫膈的不正常而刺激膈神經。

3.胃腸道疾病，包括胃炎、胃食道逆流疾病、潰瘍、胰臟炎、胰臟癌、胃癌、胃部膿瘍、膽囊疾病、發炎性腸道疾病、食道炎等。

4.胸廓疾病，通常因下列原因造成二次感染、淋巴結腫大因而引發打嗝，如腫瘤、肺炎、膿胸、支氣管炎、氣喘、肋膜炎、動脈瘤、縱膈腔炎、或胸腔外傷所引起。

5.心臟疾病，包括有心肌梗塞和心包炎。

6.毒性代謝物或藥物引起相關的疾病，可能出現於尿毒症或低血鈉症、低血鈣病人身上。

7.手術後，病人因麻醉或插管，刺激聲門而引起。

8.藥物引起[3,4]，目前文獻報告引起打嗝的藥物包括有 antibiotic (doxycycline) antipsychotics (perphenzaine)、corticosteroid (dexamethasone)、diazepam、barbiturate、methyldopa、etoposide、megestrol 等。

9.精神因素引起，包括焦慮、壓力等。

參、評估

要清楚了解病人可能潛在的病因或用藥情況，就必須先評估病人後才能有效的處理問題。一旦病人的打嗝時間超過48小時，且情況嚴重時，藉由病人過去的病史及生理學檢查了解其原因，並詳查用藥情況及之前是否有進行相關的手術，病人所檢測的數據包括有血球、電解質、腎功能、肝功能試驗及酵素等生化數據。 如考量病人有特別的症狀或危險因子存在時，則再進一步作檢查，包括：1.使用 EKG 評估心臟病人心肌缺血的風險。2.使用胸部的 X-ray 或電腦斷層掃瞄 (CT scan: computed tomography scan) 去幫助診斷肺部或縱膈腔，是否因病灶而引起迷走神經或膈神經的刺激。3.如果病人出現吞嚥困難或食道症狀時，考慮進行內視鏡檢查，去確定是否有食道炎、食道狹窄或腫瘤所引起。4.另外的檢查，如頭部的核磁共振質譜儀，MRI (magnetic resonance imaging) 用來診斷病人頭痛或神經方面的症狀。腰椎穿刺來診斷病人是否有中樞神經系統感染 (例如：腦膜炎)。支氣管鏡檢查病人是否有肺部症狀或病灶存在。

肆、治療方面[1,2]

可分為下列幾部分：非藥物治療、藥物治療、另類療法、手術治療。

一、非藥物治療

如果確定是由藥物引起的打嗝，如案例報告知道癌症病人，因化學治療期間，口服使用40 mg dexamethasone 而引發打嗝，病人在使用藥物後 12小時就開始出現打嗝症狀，頻率為每分鐘4～8次，於是醫師幫患者安排「內視鏡」檢查，未發現有病灶，停用 dexamethasone 藥物後，打嗝症狀就緩解。為證實是否為 dexamethasone 藥物引起的打嗝，病人又再度使用藥物，12小時內打嗝症狀又出現，停藥後症狀得以緩解，因此證實此打嗝確實是使用 dexamethasone 引起。

二、藥物治療

有許多的藥物被使用於治療打嗝，包括有抗精神病藥物，抗癲癇藥物，抗憂鬱劑，肌肉鬆弛劑，中樞神經刺激劑，抗心律不整藥物，多巴胺拮抗劑，非鴉片類止痛劑等，本文就下列藥物說明之。

1. Chlorpromazine — 一種 phenothiazine

抗精神病藥物，這是最常被用來治療打嗝的藥品，也是目前美國藥物食品管理局 (FDA) 唯一核准用於治療打嗝的藥物，由一控制試驗知道：約有80%的第三類型 intractable hiccup 病人因使用 chlorpromazine ，打嗝現象可得以緩解。一般建議使用劑量為25 mg，一天三次，使用7~10天，如有需要，劑量可以增加到50 mg 一天三次直到症狀改善，靜脈注射更為有效，藥物必須置入500~1000 mL 的生理食鹽水中，藥物點滴時建議病人以臥姿給予，以預防低血壓發生。Chlorpromazine 在高劑量用於精神疾病的治療，有很好的耐受性，短期治療產生的副作用有鎮靜、憂鬱、皮膚炎、肌緊張不足，長期使用的副作用為遲發的運動困難，chlorpromazine 不建議用於失智症的老年病人。

2. Metoclopramide 是多巴胺拮抗劑，可促進腸胃蠕動，在案例報告中顯示有其療效。共治療14位第三型 intractable hiccup 患者，所有病人使用 metoclopramide 後，打嗝症狀得以緩解（最快30分鐘，最慢6～8小時），100% 病人有效。通常使用的口服劑量10 mg ，一天三~四次，也可使用注射劑型 (IM or IV) 5~10 mg，6~8小時投予一次，用藥時間建議7~10天，特別在高劑量或長期使用時，可能出現遲發性運動困難 (tardive dyskinesia)。

3. Baclofen 一是一骨骼肌肉鬆弛劑，在一個隨機 Cohort 研究中，評估37位打嗝至少持續7天的病人，這些患者 Baclofen 使用劑量由每日15 mg (5 mg, tid) 開始使用；如果3天內病人打嗝的症狀未緩解，則每天再增加15 mg ，為每日30 mg (10 mg, tid) ；以此規則增加劑量，但每日最大總劑量不超過75 mg，本研究只有少數患者使用劑量每日超過45 mg。研究評估37位患者中，這18位患者的打嗝症狀數天內就完全緩解（打嗝症狀消失），另外10位患者使用 baclofen 超過10天後，打嗝症狀才得到部分緩解（打嗝症狀頻率降低）。Baclofen 常見的副作用有嗜睡及眩暈。在另一個雙盲隨機控制組做為對照組的交互 crossover 研究中，以 baclofen 5~10 mg , q8h 與安慰劑比較，對打嗝病人改善結果，明顯地 balcofen 優於安慰劑組。

4. Amitriptyline 抗憂鬱劑- 案例報告中對一17歲受癲癇之苦且出現難治的打嗝病人，在使用過 metoclopramide 及 chlorpromazine 藥物仍然無法改善，每日給予 amitriptyline 30 mg (每8小時10 mg 劑量)，一年中，打嗝情況完全不再出現。

5. Haloperidol 為 Butyrophenone 的抗精神病藥物，在案例報告中，對2位難治型打嗝的病人，肌肉注射2 mg haloperidol 後，約60分鐘後打嗝情況即緩解。建議使用劑量 2-5mg 肌肉注射給藥，而維持劑量為1-4 mg，一天三次。

6. Methylphenidate 一為一中樞神經刺激劑，案例報告，一位56歲小細胞肺癌末期且合併有消化性食道炎及胃輕癱疾病的患者，使用 haloperidol 後打嗝現象無法緩解，加入 metoclopramide 打嗝緩解2天後又再出現，投予 methylphenidate 5 mg 一天兩次後 ，用藥過程中打嗝現象沒有再出現。

7. Nifedipine 一鈣離子阻斷劑之降血壓藥物，案例報告，一位64歲病人罹患纖維組織細胞瘤，出現難以處理的打嗝現象，投予 nifedipine 10 mg q8h，漸次增加到20 mg，q8h，一旦停藥打嗝現象即開始出現，回復 nifedipine 20 mg q8h 用藥，打嗝現象即緩解。另有一研究報告，有7位病人，打嗝發生期間短者一週，長者達20年，這些病人使用藥物 chlorpromazine、metoclopramide、haloperidol 皆無效果，投予 nifedipine 10~20

mg 後，4人完全緩解，部分緩解有2人，建議 nifedipine 使用劑量為每日30~80 mg 。

8. Valproic acid 抗癲癇藥物，研究報告中5位年齡32-82歲病人，已經使用過 chlorpromazine 25 mg qid ，仍無法緩解打嗝情況，以口服 valproic acid 15 mg/kg，劑量調整方式採用每二週增加250 mg 直到打嗝現象停止，其中2位病人打嗝現象完全消失，1位病人因懷疑 valproic acid 引起胃腸出血而停止用藥，另外兩位無效。使用 valproic acid 藥物作為治療前，建議先評估病人所承擔的風險與效益。使用時應監測藥物血中濃度(34~96/mcg)，肝臟酵素及血球等生化數據。

三、另類療法[5,6]

針灸 (acupuncture) 處理打嗝，近十年陸續有文獻發表，案例報告16位癌症病人，使用針灸後有13位病人可完全緩解打嗝現象，而且使用針灸處理打嗝，不會有藥物引起的副作用，癌症病人除了打嗝現象緩解，另外 discomfort、distress、fatigue 等現象的評估也都因針灸治療處理後明顯改善，或許對癌症病人而言，中國傳統的針灸治療方式，也將是不錯的選擇。

四、手術[7]

手術的介入，膈神經破壞術、使用局部麻醉劑阻斷術，或利用對膈神經的電刺激來達到治療效果，可以成功應用於打嗝反覆發作的病人身上。研究報告，針對7位病人植入呼吸調節器，病人年齡50-84歲，每位病人打嗝頻率6-20次/分鐘，病人打嗝時間短則15個月，長達13年，其中5位連睡覺時打嗝也從未間斷，在這些長期受打嗝困擾的病人身上，成功的植入呼吸調節器，利用對膈神經的電刺激來達到治療效果。

伍、案例報告

78歲洪先生，99年11月因肺炎，發燒入院，原本病人即有腦中風、糖尿病、高血壓病史，病人因痰液培養確定菌種而使用抗生素治療，在其病程過程中出現打嗝現象，詳查病人使用藥物並未使用可能引起打嗝的藥品，醫師原先認為病人長期臥床，因腸胃蠕動不佳而引起打嗝，給予 metoclopramide 10 mg IV q8h，三天後打嗝現象仍持續，所以投予 chlorpromazine 50 mg 口服每日三次，打嗝現象即消失，使用期間約12日，停用一週後打嗝現象又出現，目前又開始使用 chlorpromazine，直到目前病人出院回門診治療，現今仍然使用中。

陸、結論

對於打嗝臨床上的用藥，目前唯一由美國藥物食品管理局核准的 chlorpromazine 還是首選藥品，但對於 chlorpromazine 無法處理的打嗝，其他藥物的治療或非藥物的處理方法，文獻的佐證力尚不足，所以建議先依照病人當時的臨床症狀及原本存在的疾病，做一謹慎評估後，瞭解所承擔的風險與效益，再選擇較適合的治療方式。

參考資料：

1. Kokodzik PW, Eilers MA. Hiccups (singultus): review an approach to management. Ann Emerg Med 1991; 20:565.
2. Fredman NL. Hiccups: a treatment review. Pharmcotherapy 1996; 16:986.
3. Thompson DF, Landry JP. Drug-induced hiccups. Ann Pharmacother 1997; 31:367.
4. Lossos IS. Comment :drug-induced hiccups. Ann Pharmacother 1997; 31(10): 1264-1265.
5. Ge. Ax , Ryan ME, Glaccone G. et al: Acupuncture treatment for persistent hiccups in patients with cancer. J Altern Complement Med 2010; 16: 811.
6. Schiff E, River Y, Oliven A , Odeh M. Acupuncture therapy for persistent hiccups. Am J Med Sci 2002; 323: 166.
7. Dobelle WH. Use of breathing pacemakers to suppress intractable hiccups of up to thirteen years duration. ASAIOJ 1999; 45: 524.

Management of Hiccup

Yu-Huey Chang

Department of Pharmacy, National Taiwan University Hospital Hsin-Chu Branch

Abstract

Hiccup is also known as singultus. Hiccups is a common and usually transient condition affecting almost all people in their lifetime. Rarely, hiccup becomes intractable and leads to adverse outcomes. Intractable hiccup may reflect serious underlying disease, such as an infection (eg. meningitis, encephalitis) or a structural lesion (eg. intracranial neoplasm, hydrocephalus). Hiccup can lead to significant adverse outcomes including malnutrition, weight loss, fatigue, dehydration, insomnia, mental stress, and decreased quality of life. This topic will dicuss the pathophysiology, etilogy, evaluation, and treatment of hiccup.