

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 93 年 12 月

本期要目

- 一、調劑科專欄：全民健康保險藥品給付規定—Salagen
- 二、專題報導：Hiccups 的病因及治療

調劑科專欄：全民健康保險藥品給付規定—Salagen

—摘錄自全民健康保險藥品給付規定九十三年五月版

1.6.1. Pilocarpine Hydrochloride (如 Salagen Tablets 5mg)

1. 使用於修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)病人：

- (1) 使用對象：需符合修格蘭氏症候群之診斷標準。
- (2) 使用時機：原發性或續發性修格蘭氏症候群病人具有口乾燥症狀者。
- (3) 治療期程及評量：使用後每半年需重新申請事前審查，申請時需檢附 Salagen 治療後症狀改善評量表（如附表十九），證明 Salagen 治療有效。
- (4) 使用劑量：每日三至四次，每次一錠(5 mg/tab.)依病人反映，可做劑量調整參考。

2. 使用於頭頸部癌放射線治療病人

- (1) 使用對象：頭頸部癌放射線治療超過 26 GY 之患者，造成唾腺功能減低而引起的口乾燥症狀。
- (2) 使用時機：適用於放射線治療期間及治療後所引起的口乾燥症狀需藥物控制時。
- (3) 治療期程及評量：使用後每半年需重新申請事前審查，申請時需檢附 Salagen 治療後症狀改善評量表（如附表十九），認定確有改善者達 10 分(含)以上者方可繼續使用。
- (4) 使用劑量：每日三至四次，每次一錠(5 mg/tab.)依病人反映，可做劑量調整參考。

3. 需經事前審查核准後使用。

備註：修格蘭氏症候群之診斷標準如下：

【修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)之診斷標準依據 2002 年修立之歐洲分類標準】

1. **眼睛主觀症狀**：至少符合下列問題之一：
 - 1) 是否有每天，持續性，令人困擾的乾眼症狀持續三個月以上？
 - 2) 眼睛是否有反覆性的異物感？
 - 3) 是否使用人工淚液一天大於三次？
2. **口腔主觀症狀**：至少符合下列問題之一：
 - 1) 是否每天都覺得口乾症狀持續三個月以上？
 - 2) 是否於成年後曾經有反覆性或持續性唾液腺體腫大的現象？
 - 3) 是否經常使用流質來幫助吞食較乾的食物？
3. **眼睛客觀表現**：兩項檢查之中至少有一項呈陽性反應：
 - 1) Shirmer's 試驗：在無麻醉下測試，5 分鐘後小於或等於 5 公厘。
 - 2) Rose Bengal score 或其他眼睛染色之評分，大於或等於 4 分(依據 van Bijsterveld's 評分系統)。
4. **組織病理學**：在 4 mm² 的唾液腺組織切片中顯示腺體發炎而且 ≥ 1 focus 的淋球浸潤 (1 Focus： ≥ 50 個淋巴球聚集)。
5. **唾液腺之侵犯**：下列檢查之中至少有一項呈陽性反應：
 - 1) 無刺激下唾液的分泌總量減少(15 分鐘少於 1.5 cc)
 - 2) 腮腺唾液管 X 光照像呈現瀰漫性唾液腺管擴大 (呈像為斑點狀，空洞狀或不規則狀)且無唾液管阻塞現象。
 - 3) 唾液腺閃爍造影檢查呈現放射性同位元素之延遲顯影，低濃度以及/或排出延遲。
6. **自體免疫抗體**：出現以下自體抗體：
 - 1) SSA 或 SSB 或兩者皆有合乎修格蘭氏症候群診斷標準之判定：
 1. **原發性修格蘭氏症**：無任何相關疾病且須合乎下述 A 或 B 項條件：
 - A. 6 項條件中 4 項符合，其中須有第 4 項(組織病理)或第 6 項(血清檢查)條件符合。
 - B. 4 項客觀條件(即第 3、4、5、6 項)中，任 3 項條件符合。
 2. **次發性修格蘭氏症**

患者有潛在相關疾病(例如：任何明確結締組織疾病)而且存在有上述診斷標準中第 1 項條件，或第 2 條件，再加上第 3、4、5 項條件中任何 2 項，即考慮次發性修格蘭氏症候群。

(附表十九)

病人姓名：_____ 病歷號碼：

服用 Salagen 治療後，症狀改善評量表 (請依自覺程度給分)：

1. 使用 Salagen 後，以前口腔乾燥的情形是否有改善？

完全改善 (3) 明顯改善 (2) 輕微改善 (1) 沒有改善 (0) 更加嚴重 (-1)
2. 使用 Salagen 後，以前晚上睡覺時，需要起來喝水的次數是否有改善？

重的不適，降低肌力，精神的憂鬱，甚而造成死亡⁸。

處理方式如下：

一、停止使用引起致病的藥物

病人之 hiccups 若是由藥物所引發的，則應即停藥，症狀自然可緩解^{15,18}。有二個案例報告：47 歲男性診斷為多發性骨髓瘤（multiple myeloma），服用 40mg dexamethasone 一次劑量即引發 intractable hiccups¹⁵，立刻停藥，症狀迅速緩解，再次給予 dexamethasone，12 小時內 hiccups 再次復發，再次停藥，症狀再次緩解。另一個案例，為一 32 歲男性患有輕微的焦慮症及憂鬱症，每日口服三次 6mg perphenazine 後，出現 intractable hiccups¹⁸。停藥後 hiccups 症狀立刻解除。

二、非藥物治療法

在開始使用藥物治療 intractable hiccups 之前，應該先嘗試著使用物理治療的方式處理^{9,7}。傳統的治療方式對一般之 hiccups 的治療是有效的，包括：憋住呼吸；緩慢的喝一杯水；壓住眼球；吞嚥；刺激鼻黏膜引起打噴嚏；在上腹部塗上芥末，冰袋，氯乙烷噴霧劑，或乙醚；用食指及中指壓住頸動脈一分鐘以上；壓住胸鎖乳突前緣中點之動脈；用力指壓胸鎖骨後緣之膈神經；用力牽引出舌頭；扼喉嚨造成噁心、嘔吐；用驚嚇的方式嚇病患而造成喘氣；Valsalva maneuver；過度換氣等方式^{9,7}。

非藥物治療之案例：

1、口咽的刺激（Oropharyngeal stimulation）緩解打嗝現象

1983 年有案例報告使用棉花棒柔軟端，插入口腔內舌頭中線軟顎前緣給予按摩刺激口咽部可緩解 hiccups 症狀，作者認為，當在這個部位按摩約一分鐘，hiccups 可完全停止，且無一例外。1967 年案例報告，使用導管經由鼻腔插入咽部（pharynx）中間予以刺激，85 個病例中有 84 例可有效終止頑固性打嗝，這些病例中有 65 例是因麻醉引起之 hiccups²³。

2、使用 LEMON WEDGE 治療酒精引起的 hiccups

1982 年案例報告：成功的用 LEMON WEDGES 治療由 ethanol 引起的 hiccups。以 LEMON WEDGE（除去外皮）添加 ANGOSTURA BITTERS 至飽和，給病人服用，有 88%（14/16）的病人在攝食後一分鐘，病患 hiccups 停止超過二小時以上，二個病人第一次無效，第二次攝食五分鐘後，症狀緩解¹¹。

3、乾吞一茶匙 GRANULATED SUGAR（砂糖）

1971 年案例報告：給予 GRANULATED SUGAR 一茶匙直接乾吞，結果 20 個病例中有 19 例，hiccups 症狀立刻停止。（這些病例中有八個發生 hiccups 時間從 24 小時至 6 週，5 個曾經接受他法治療但失敗，7 個 hiccups 復發，但是再給予一次一茶匙 GRANULATED SUGAR，hiccups 症狀停止）⁶。

三、藥物治療

當非藥物治療失敗後，則可選擇使用藥物治療的方式，目前 chlorpromazine 是唯一被 FDA 認可治療 intractable hiccups 的藥物。不過有其它案例報告指出使用下列藥物亦有治療效果，例如每天分次服用 30mg amitriptyline²⁶；每日三次口服 baclofen 10mg³；chlorpromazine 25 到 50mg 靜脈注射，之後每 2 至 4 小時給予相同劑量之靜脈或肌肉注射⁸；haloperidol 2mg 肌肉注射¹²；每日三次 10 至 20mg 靜脈或肌肉注射 metoclopramide¹⁶；每日三次口服 nifedipine 10 至 20mg^{19,14}；口服 valproic acid 調整劑量使藥物血中濃度達到 34 至 96 mcg/ml¹³ 等。在 Baclofen 的試驗中有報告指

出 baclofen 並不能夠完全解除 hiccups，不過這個臨床試驗只有四人，其可信度存疑²²。
本文收集整理使用這些藥物的一些案例報告(文獻報告)

1、AMITRIPTYLINE：

17歲患有癲癇症之男性病患，持續打嗝了一年，服用 Amitriptyline 後症狀幾乎完全消失（劑量每日 30 mg 分次服用），但是當劑量減少至 10 mg 時，發現病患 hiccups 症狀又恢復至治療前之情況，再次服用 30 mg 才在得以控制²⁶。

2、BAC LOFEN：

一個前瞻性，隨機，雙盲，placebo-controlled 交叉實驗顯示 Baclofen 可改善打嗝嚴重度，但不會減少打嗝的頻率。此試驗選擇了四個年齡 50 至 70 歲患有至少六個月的 intractable hiccups 的病史，且對一般藥物治療無效，這些病人無腸胃、精神憂鬱及腎功能不全等疾病，隨機給予病患 baclofen 5 mg，每八小時給藥一次，連續給藥三天，三天之後劑量增加至每八小時 10 mg，停藥一週後換服用另一藥品（placeo）。記錄 hiccups 發生頻率及嚴重度，與治療前兩天之記錄（baseline）比較，結果發現服用安慰劑與 baclofen 兩組在 hiccups 發生的頻率上並無顯著差異，但在 hiccups 的嚴重度上，服用 baclofen 卻明顯的改善²²。

另有兩個用 baclofen 治療 hiccups 成功案例，一個 61 歲患有腎衰竭病患，有三年 intractable hiccups 的病史，之前曾接受過 H₂-blockers，chlorpromazine，carbamazepine，nifedipine，benzodiazepine 及 amitriptyline 治療失敗。之後給予每日二次 5 mg baclofen，hiccups 部分緩解，當劑量增加至每日二次 10 mg 時，結果打嗝症狀完全緩解。第二個 53 歲病人有 18 年打嗝病史，曾使用多種藥物治療及肋間神經切除皆失敗，結果每日三次服用 baclofen 劑量從 5mg 漸增到 10mg 時，打嗝症狀完全緩解，但是病患只一天未服藥，病又復發，再次給藥打嗝症狀再度緩解³。

3、CHLORPROMAZINE：

1955 年一篇回溯性報告收集了 50 個病例（46 位男性及 4 位女性），年齡從 26 到 80 歲⁸。這些病人 hiccups 的症狀從數天至數週不等，且對其他的治療無效。大部分病人給予 chlorpromazine 50mg IV，2 至 4 小時後再給予一次，年紀較大或身體衰弱的病人，剛開始給予 25mg IV，2 至 4 小時後再給一次肌肉注射。其中 41 個病人（82%）立刻有效，且無復發之情形；5 個病人（10%）hiccups 的症狀及頻率減少；4 個病人無效（8%）。該作者發現這些病人在 hiccups 發生 24 小時內症狀較輕微時，即給予 chlorpromazine，治療結果較好（但未說明使用之劑量）。副作用方面須注意 sedation、depression 及 dermatitis。另有報告建議 chlorpromazine 的有效劑量為 25 到 50mg，每日三次肌肉注射^{7,29}。

雖然 chlorpromazine 已被認為是治療 hiccups 的首選藥物，但即使是一次給藥，也可能產生如思睡、衰弱、心悸及心跳過速等副作用，導致使 hiccups 治療失敗^{22,23,16,29}。

4、HALOPERIDOL：

有二個病例報告以 Haloperidol 2mg 肌肉注射治療 intractable hiccups，病患在服藥 60 分鐘內，症狀即消失²²。

5、METHYLPHENIDATE：

一名 56 歲男性有 refractory hiccup，其治療藥物包括 methylphenidate 5mg 早晚各一粒，haloperidol 4mg 每 8 小時一粒及 metoclopramide 10mg 每日四次，因病人是 metastatic small-

cell 肺癌末期，同時併有食道潰瘍及胃輕癱。口服 haloperidol 並無法停止打嗝，所以加入 metoclopramide 結果打嗝停止了兩天後再復發，在加入 methylphenidate 之後，打嗝才得以緩解，直到六週後死亡為止，hiccups 皆未復發¹⁷。

6、METOCLOPRAMIDE：

14 個打嗝現象超過 24 小時的病人，用 metoclopramide 5-10 mg 靜脈或肌肉注射，成功的治癒打嗝現象，而且這些病患只給予一個劑量後，打嗝就成功的被控制，若是改給予 metoclopramide 10 mg 每 6 小時口服一次依舊有效¹⁶。

7、NIFEDIPINE：

用 nifedipine 治療打嗝案例。

一名 61 歲患有 fibrous histiocytoma 及 extensive metastatic disease 之打嗝病患，開始時每 8 小時給予 nifedipine 10 mg，而後劑量提高至 20 mg，打嗝症狀開始緩解，10 天後停藥，hiccups 再度復發，再給予 20 mg nifedipine 每日三次，症狀再度緩解¹⁹。

另一報告指出 7 名 intractable hiccups 病患，皆曾有過藥物及非藥物二種治療法，打嗝發生從一週到 20 年以上，每日三次服用 10-20 mg 的 nifedipine，結果有四名病患（57%）症狀獲得緩解，有 2 名病患（28%）症狀暫時或部分得到控制，其中 2 名病患在停藥 24 小時後，再度復發¹⁴。

8、VALPROIC ACID：

5 名男性患有 intractable hiccups 病患，年齡從 32 至 82 歲，每日口服給予 valproic acid 15 mg/kg，每 2 週增加 250 mg valproic acid，直到打嗝停止或出現副作用，五名病患的 hiccups 完全緩解，治療一至二個月後，valproic acid 每週減量 250 mg，只有兩個病人復發，兩個病人症狀持續控制，一個因為有 G-I bleeding 的副作用，而停止服用 valproate。Hiccups 症狀緩解後，valproic acid 的血中濃度應維持在 34-96 mcg/ml¹³。

〈結論〉

由以上的案例可知，藥物治療 intractable hiccups 的證據仍然不確定，由於發生 intractable hiccups 病例較少見，大部分的文獻報告都是單一的案例或是回溯性的研究，截至目前為止，用於打嗝治療最有效之藥物使用為 chlorpromazine 25-50 mg IV，2 到 4 小時後 IM 或 IV 給予後續之劑量，使用時需小心監測 Anticholinergic effects，尤其是鎮靜作用。假若 chlorpromazine 無法控制 hiccups，可考慮其它藥物如 nifedipine、metoclopramide、baclofen 或 valproic acid 等，倘若仍然治療失敗，可再考慮切除橫膈膜神經或全身麻醉。hiccups 的病因仍待持續被研究。

參考文獻

- 1. Berkow R (Ed): Merck Manual, Rahway: Merck and Co, Inc, 1982; 14:1301.
- 2. Bonioli e, Bellini C & Toma P: Pseudolithiasis and intractable hiccups in a boy receiving ceftriaxone. N Engl J Med 1994; 331(24):1532.
- 3. Burke AM, White AB & Brill N: Baclofen for intractable hiccups. N Engl J Med 1988; 319(20):1354.
- 4. Cameron AG: Letter: dangerous sequence of morphine, metoclopramide and naloxone. Med J Aust. 1975; 2(20):779.
- 5. Cersosimo RJ & Brophy MT: Hiccups with high dose dexamethasone administration: a case report. Cancer 1998; 82(2):412-414.
- 6. Engleman EG, Lankton J, & Lankton B: Granulated sugar as treatment for hiccups in conscious patients. N Engl J Med. 1971; 285(26):1489.

- 7. Finch JW: Rapid control of persistent hiccups by orphenadrine citrate. *Med Times* 1966; 94:485-488.
- 8. Friedgood CE & Ripstein CB: Chlorpromazine (Thorazine) in the treatment of intractable hiccups. *JAMA* 1955; 157(4):309-310.
- 9. Friedman NL: Hiccups: a treatment review. *Pharmacotherapy* 1996; 16(6):986-995.
- 10. Goldsmith S: A treatment for hiccups. *JAMA*. 1983; 249(12):1566.
- 11. Herman JH & Nolan DS: A bitter cure. *N Engl J Med*. 1981; 305(27):1654.
- 12. Ives TJ, Flemming MF, Weart CW et al: Treatment of intractable hiccups with intramuscular haloperidol. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1368-1369.
- 13. Jacobson PL, Messenheimer JA & Farmer TW: Treatment of intractable hiccups with valproic acid. *Neurology* 1981; 31:1458-1460.
- 14. Lipps DC, Jabbari B, Mitchell MH et al: Nifedipine for intractable hiccups. *Neurology* 1990; 40:531-532.
- 15. Lossos IS: Comment: drug-induced hiccups. *Ann Pharmacother* 1997; 31(10):1264-1265.
- 16. Madanagopalan N: Metoclopramide in hiccup. *Curr Med Res Opin* 1975; 3(6):371-374.
- 17. Marechal R, Berghmans T & Sculier JP: Successful treatment of intractable hiccup with methylphenidate in a lung cancer patient. *Support Care Cancer* 2003; 11:126-128.
- 18. Miyaoka H & Kamijima K: Perphenazine-induced hiccups. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32(2):81.
- 19. Mukhopadhyay P, Osman MP, Wajima T et al: Nifedipine for intractable hiccups. *N Engl J Med* 1986; 314:1256.
- 20. Nathan MD, Leshner RT, & Keller AP Jr: Intractable hiccups. (singultus). *Laryngoscope* 1980; 90(10 Pt 1):1612-1618.
- 21. Pertel P & Till M: Intractable hiccups induced by the use of megestrol acetate. *Arch Intern Med* 1998; 158(7):809-810.
- 22. Ramirez FC & Graham DY: Treatment of intractable hiccups with baclofen: results of a double-blind randomized, controlled, cross-over study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(12):1789-1791.
- 23. Salem MR: An effective method for the treatment of hiccups during anesthesia. *Anesthesiology* 1967; 28(2):463-464.
- 24. Salem MR, Baraka A, Rattenborg CC et al: Treatment of hiccups by pharyngeal stimulation in anesthetized and conscious subjects. *JAMA*. 1967;202(1):126-130.
- 25. Souadjian JV & Cain JC: Intractable hiccup: etiologic factors in 220 cases. *Postgrad Med* 1968; 43:72-77.
- 26. Stalnikowicz R, Fich A & Troudart T: Amitriptyline for intractable hiccups. *N Engl J Med* 1986; 315:64-65.
- 27. Tzianetas I, Habal F & Keystone JS: Short report: severe hiccups secondary to doxycycline-induced esophagitis during treatment of malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54(2):203-204.
- 28. Umeki S: Intravenous etoposide therapy and intractable hiccups. *Chest* 1991; 100(3):887.
- 29. Williamson BW & MacIntyre IM: Management of intractable hiccup. *Br Med J*. 1977; 2(6085):501-3.