

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ІМ. П.Л. ШУПИКА  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

**ГИКАВКА**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**Склад**  
**мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина»;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.;
Білецький Семен Віссаріонович	професор кафедри сімейної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д.мед.н., професор;
Лупуляк Ольга Георгіївна	директор Коровійської загальноосвітньої школи I-III ступенів Глибоцького району Чернівецької області (пацієнт);
Паліброда Надія Михайлівна	доцент кафедри внутрішньої медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», к.мед.н., доцент;
Петринич Оксана Анатоліївна	доцент кафедри сімейної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», к.мед.н., доцент;
Флюндра Ірина Георгіївна	завідувач Коровійської амбулаторії загальної практики-сімейної медицини Глибоцького району Чернівецької області.
<b>Методичний супровід та інформаційне забезпечення</b>	
Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

**Guidelines International Network**  
(Міжнародна мережа настанов)



**ADAPTE (Франція)**  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



### Рецензенти

Харченко Наталія  
В'ячеславівна

завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія»;

Хімїон Людмила  
Вікторівна

завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор.

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік**

**ЗМІСТ**

ЗМІСТ .....	4
СПИСОК СКОРОЧЕНЬ .....	4
ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ .....	5
1. ГИКАВКА – РЕЗЮМЕ.....	6
2. ЧИ ПРАВИЛЬНО ТРАКТОВАНО ТЕМУ?.....	7
3. ЯК ОТРИМУВАТИ ОНОВЛЕННЯ ПО ДАНІЙ ТЕМІ? .....	7
3.1. Зміни .....	7
3.2. Оновлення.....	8
3.2.1. Нові докази .....	8
3.2.2. Нова політика .....	8
3.2.3 Попередження з техніки безпеки. ....	8
3.2.4 Зміни в доступності продукту. ....	8
4. ЦІЛІ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	8
5. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ.....	8
5.1. Визначення .....	8
5.2. Фактори ризику.....	8
5.3. Актуальність.....	8
6. ДІАГНОСТИКА ГИКАВКИ.....	9
7. ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА.....	10
7.1. Ведення пацієнта з короткими епізодами гикавки.....	10
7.2. Ведення пацієнта з персистуючою або стійкою гикавкою.....	10
7.3. Медикаментозне лікування.....	11
8. ДОКАЗИ .....	15
8.1. Доказова база.....	15
8.2. Стратегія пошуку .....	15
9. ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	17

**СПИСОК СКОРОЧЕНЬ**

ABPI	Асоціація фармацевтичної промисловості Великої Британії (англ. Association of the British Pharmaceutical Industry)
AHRQ	Агенство досліджень та якості медичної допомоги (англ. Agency for Health Research and Quality)
CKS	Електронний ресурс «Резюме клінічних знань» від NICE (англ. Clinical Knowledge Summaries)
EMA	Європейська Медична Агенція
MeSH	Медичні предметні рубрики (англ. Medical Subject Headings)
NICE	Національний інститут клінічної досконалості (англ. National Institute for Health and Care Excellence)
NZGG	Група з розробки настанов Нової Зеландії (англ. New Zealand Guidelines Group)
SIGN	Шотландська міжуніверситетська мережа з розробки клінічних настанов (англ. Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
МОЗ України	Міністерство охорони здоров'я України
РКД	Рандомізоване контрольоване дослідження

## ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ

Останнім часом в світі з метою надання якісної та ефективної медичної допомоги, для створення якісних клінічних протоколів та/або медичних стандартів використовуються клінічні настанови як джерело даних з доказової медицини.

Клінічна настанова – документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної допомоги при певній нозології чи при певному клінічному питанні. Клінічна настанова розробляється з дотриманням певної методології і має на меті максимально допомогти лікарю та пацієнту в прийнятті рішення в певних клінічних ситуаціях. В основу створення настанови покладено інформацію, що відповідає критеріям доказової медицини.

В Україні створення клінічних настанов здійснюється шляхом адаптації вже існуючих клінічних настанов, які розроблені на засадах доказової медицини у таких відомих світових центрах як NICE (Англія), SING (Шотландія), AHRQ (США), NZGG (Нова Зеландія) тощо.

Мультидисциплінарної робочою групою був проведений систематичний інформаційний пошук в базах даних за ключовими словами: «hiccup», «hiccups», «hic», «hick», «hiccough», «hiccoughs», «singultus». Серед знайдених публікацій клінічні настанови відсутні. За основний прототип було обрано «hiccups, 2012» (<http://cks.nice.org.uk/hiccups>).

Робоча група по тексту настанови прокоментувала можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах нашої національної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність зареєстрованих в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові, відповідність нормативної бази щодо організації надання медичної допомоги.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування в конкретному закладі.

Дана клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають первинну медичну допомогу.

На основі клінічної настанови «Гикавка» робоча група розробила уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Гикавка».

## СКС «Hiccups», 2012

Останній перегляд у вересні 2012 року

### 1. ГИКАВКА – РЕЗЮМЕ

Гикавка характеризується раптовим, неконтрольованим (рефлекторним), частіше одностороннім скороченням діафрагми, яке зумовлює раптовий вдих. Повітря, яке вдихається, зіштовхуючись з закритою голосовою щілиною, спричиняє появу характерного звуку. Гикавка не виконує фізіологічної або захисної функції.

Як правило, гикавка є короткочасною (тимчасовою) і триває не більше 48 годин. Персистуючою або затяжною є гикавка тривалістю від 48 годин до 1-го місяця. Стійка гикавка триває понад 1 місяць.

Персистуюча і стійка гикавка трапляються рідко, але можуть спричинити виникнення ускладнень (наприклад, втому, втрату маси тіла, розходження країв рани).

Гикавка тривалістю понад 48 годин вимагає проведення обстеження, метою якого є виявлення основної причини її появи. Обстеження має проводитись в закладах для надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Перелік досліджень, які повинні проводитись в закладах первинної медичної допомоги:

- Загальний аналіз крові (анемія може вказувати на патологію шлунково-кишкового тракту).
- Швидкість осідання еритроцитів або рівень С-реактивного білка (підвищений рівень передбачає наявність основної хвороби).
- Сечовина та електроліти, креатинін (для виключення уремії, гіпонатріємії, гіпокаліємії).
- Рівень глюкози в крові (для виключення гіперглікемії).
- Печінкові проби (патологічні результати можуть вказувати на гепатит, метастази в печінці).
- Кальцій плазми (для виключення гіпер- або гіпокальціємії).
- Електрокардіограма (для виключення перикардиту, недавно перенесеного інфаркту міокарда).
- Рентгенографія органів грудної клітки (для виключення легеневої патології).

**Коментар робочої групи:** згідно з чинним наказом МОЗ України від 27.12.2013 р. № 1150 «Про затвердження Примірною таблицею матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів» на первинній медичній допомозі не передбачено обладнання для лабораторного визначення рівня С-реактивного білка, сечовини, креатиніну, електролітів, кальцію. За наявності білірубінметра можливо визначати рівень білірубину. Рентгенографія органів грудної клітки також не є обстеженням; дане обстеження може проводитись у закладах первинної медичної допомоги. У разі потреби у проведенні відповідного лабораторного та/чи інструментального обстеження пацієнт направляється на вторинну медичну допомогу за направленням сімейного лікаря.

**Ведення пацієнта з короткочасними епізодами гикавки** передбачає можливість спонтанного припинення гикавки. З цією метою проводять:

- Стимуляцію носоглотки: пиття холодної води малими ковтками, ковтання цукру, дегустування оцту, вживання лимону.
- Переривання нормальної дихальної функції: проба Вальсальви, затримка дихання, гіпервентиляція, дихання в паперовий пакет, чхання.
- Подразнення діафрагми: підтягування колін до грудей, нахил вперед з метою компресії грудної клітки.

У випадку тривалості гикавки понад 48 годин або частих епізодів гикавки хворому слід повторно звернутись до лікаря.

### **Ведення пацієнта з персистою або стійкою гикавкою**

При неможливості діагностики і ведення пацієнта в закладах первинної медичної допомоги його слід направити до закладу вторинної медичної допомоги для діагностики і лікування причини хвороби. До моменту звернення в заклад вторинної медичної допомоги пацієнту слід надати рекомендації стосовно використання немедикаментозних способів припинення гикавки і призначити медикаментозне лікування.

Препарати, які можуть бути використанні для полегшення симптоматики у пацієнтів з персистою гикавкою:

- Хлорпромазин – слід уникати в паліативній допомозі через потенційні побічні ефекти.
- Галоперидол.
- Баклофен (не за прямим призначенням) – може бути особливо корисним, коли інші препарати виявились неефективними.
- Метоклопрамід (не за прямим призначенням) – може бути особливо корисним, якщо причиною гикавки є застій шлункового вмісту або розтягнення шлунку.
- Габапентин (не за прямим призначенням) – може бути ефективним, якщо причиною гикавки є неврологічне порушення.
- Мідазолам (не за прямим призначенням) – може бути призначений в термінальній стадії прогресуючого раку у пацієнтів з депресивними станами.

Препарат необхідно приймати впродовж двох тижнів, збільшуючи дозу до контролю над гикавкою, появи побічних ефектів або до досягнення максимально рекомендованої дози. У випадку ефективності – поступово зменшувати дозу з наступною відміною препарату. У випадку неефективності або непереносимості препарат слід замінити.

***Коментар робочої групи:** станом на 15 квітня 2016 року мідазолам (АТС-код: N05CD08) в Україні не зареєстрований.*

## **2. ЧИ ПРАВИЛЬНО ТРАКТОВАНО ТЕМУ?**

Для пацієнтів будь-якого віку.

СКС-тема охоплює ведення хворих з тимчасовою, персистою і стійкою гикавкою.

СКС-тема не охоплює принципи медикаментозної терапії стійкої гикавки у дітей.

Існує окрема СКС-тема щодо диспепсії невизначеної етіології.

Цільовою аудиторією для цієї СКС-теми є лікарі системи охорони здоров'я Великої Британії і лікарі першого контакту або первинної ланки медичної допомоги.

## **3. ЯК ОТРИМУВАТИ ОНОВЛЕННЯ ПО ДАНІЙ ТЕМІ?**

### **3.1. Зміни**

Останній перегляд у вересні 2012 року.

**Листопад 2012 року** – незначне оновлення. Оновлення за посиланням: [www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk).

**Вересень 2012 року** – перегляд. Жодних змін до клінічних рекомендацій не було внесено.

#### **Попередні зміни**

**Липень – листопад 2008 року** – конвертація з СКС-настанови до СКС-структурованої теми. Детально розглянута доказова база, більш чітко обґрунтовано рекомендації. Відбулися незначні зміни в розділі щодо рекомендованих препаратів та їх дозувань.

**Червень 2005 року** – перегляд. Затверджено у вересні 2005 року і випущено в листопаді 2005 року.

**Січень 2002 року** – перегляд. Затверджено в березні 2002 року і випущено в квітні 2002 року.

**Жовтень 1998 року** – написано, замінивши керівництво по гикавці і психогенній гикавці.

### 3.2. Оновлення

#### 3.2.1. Нові докази

Настанови, засновані на доказах: немає нових настанов, заснованих на доказах, з вересня 2012 року.

Технології оцінки стану здоров'я: немає нових технологій оцінки стану здоров'я з вересня 2012 року.

Економічні оцінки: немає нових економічних оцінок з вересня 2012 року.

Систематичні огляди та метааналізи: систематичні огляди, опубліковані з моменту останнього перегляду цієї теми:

1. Choi, T.Y., Lee, M.S., and Ernst, E. (2012) Acupuncture for cancer patients suffering from hiccups: a systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine* 20(6), 447-455. [Abstract]
2. Moretto, E.N., Wee, B., Wiffen, P.J., and Murchison, A.G. (2013) Interventions for treating persistent and intractable hiccups in adults (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Issue 1. John Wiley & Sons, Ltd. [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com) [Free Full-text]

Первинні докази: немає нових РКД, опублікованих у провідних журналах з 1 вересня 2012 року.

#### 3.2.2. Нова політика

Немає нової національної політики чи рекомендацій з 1 вересня 2012 року.

#### 3.2.3 Попередження з техніки безпеки.

Немає нових попереджень з техніки безпеки з 1 вересня 2012 року.

#### 3.2.4 Зміни в доступності продукту.

Немає змін в доступності (наявності доступу до) продукту з 1 вересня 2012 року.

## 4. ЦІЛІ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### Цілі

Лікування гикавки в закладах первинної медичної допомоги.

Направлення до закладів вторинної медичної допомоги або до інших медичних спеціалістів.

Забезпечення пацієнтів необхідною інформацією (порадами).

## 5. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ

### 5.1. Визначення

#### Що це?

Гикавка характеризується раптовим, неконтрольованим (рефлекторним), частіше одностороннім скороченням діафрагми, яке зумовлює раптовий вдих. Повітря, яке вдихається, зіштовхуючись з закритою голосовою щілиною, спричиняє появу характерного звуку. Гикавка не виконує фізіологічної або захисної функції, на відміну від інших рефлекторних реакцій [Lewis, 2000; Schuchmann and Browne, 2007].

Як правило, гикавка є короткочасною (тимчасовою) і триває не більше 48 годин. [Cymet, 2002]. Персистуючою або стійкою є гикавка тривалістю від 48 годин до 1 місяця. Стійка гикавка триває понад 1 місяць.

### 5.2. Фактори ризику

#### Що є факторами ризику?

Немає суттєвої відмінності у частоті виникнення гикавки у чоловіків і жінок. Проте, персистуюча і затяжна гикавка частіше трапляється у чоловіків [Rousseau, 1995].

### 5.3. Актуальність

#### Чому це важливо?

Персистуюча і затяжна гикавка трапляються рідко, але може викликати ускладнення (наприклад, втому, втрату маси тіла, порушення процесу загоєння рани), може вказувати на прихований патологічний процес або травму [Howard, 1992; Friedman, 1996; Cymet, 2002].



## 6. ДІАГНОСТИКА ГИКАВКИ

### Виявлення основної причини.

**Який об'єм обстеження є необхідним для виявлення причини персистуючої або затяжної гикавки?**

Гикавка тривалістю понад 48 годин вимагає проведення обстеження, метою якого є виявлення основної причини її появи. Базуючись на даних анамнезу та клінічного обстеження, необхідно визначити причину хвороби. Часто для виявлення причини є потреба в направленні пацієнта до закладу вторинної медичної допомоги, але базові обстеження можуть бути проведені в закладі первинної медичної допомоги:

- Загальний аналіз крові (анемія може вказувати на патологію шлунково-кишкового тракту).
- Швидкість осідання еритроцитів або рівень С-реактивного білка (підвищений рівень передбачає наявність основного захворювання).
- Сечовина та електроліти, креатинін (для виключення уремії, гіпонатріємії, гіпокаліємії).
- Рівень глюкози в крові (для виключення гіперглікемії).
- Печінкові проби (патологічні результати можуть вказувати на гепатит, метастази в печінці).
- Кальцій плазми (для виключення гіпер- або гіпокальціємії).
- Електрокардіограма (для виключення перикардиту, недавно перенесеного інфаркту міокарда).
- Рентгенографія органів грудної клітки (для виключення легеневої патології).

### Додаткова інформація

Є дані про те, що причиною гикавки можуть бути різні патологічні стани [Lewis, 1985; Howard, 1992; Launois et al, 1993; Rousseau, 1995; Cymet, 2002; Smith and Busracamwongs, 2003], в т.ч.:

- **абдомінальні:** розтягнення шлунку (здуття живота), шлунковий рефлюкс, гастрит, непрохідність тонкого кишечника, холецистит, піддіафрагмальний абсцес;
- **патологія голови та шиї:** пухлина, кіста, зуб, фарингіт, подразнення барабанної перетинки (стороннім тілом);
- **патологія грудної клітки:** пухлини, пневмонія, перикардит, інфаркт міокарду, аневризма аорти;
- **патологія центральної нервової системи:** травма, інфекція (абсцес мозку, енцефаліт), інсульт, пухлини, розсіяний склероз;
- **метаболічні причини:** уремія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпервентиляція, неконтрольований цукровий діабет, алкоголь, хвороба Аддісона;
- **хірургічна патологія:** анестезія, розтягнення шиї, післяопераційна (інтраабдомінальна, торакотомія, краніотомія);
- **психогенні причини:** стрес, хвилювання (збудження), реакція на втрату рідної людини, нервово-психічна анорексія, симулювання хвороби;
- **фармакологічні препарати:** кортикостероїди, бензодіазепіни, барбітурати, опіоїди, метилдопа.

### Основа для рекомендацій.

CKS рекомендує повне обстеження пацієнта з тривалою гикавкою, бо це часто дозволяє виявити її причину [[Launois et al, 1993](#); [Schuchmann and Browne, 2007](#)]. У ретроспективному дослідженні, гикавка тривалістю більше 48 годин, найчастіше була пов'язана з органічною або анатомічною причиною.

Вивчення причинних факторів у людей із затяжною гикавкою (тривалість дослідження майже 30 років) виявили, що у 93 % з 181 чоловіків мали місце органічні хвороби і у 92 % з 36 жінок гикавка мала психогенне походження [[Souadjian and Cain, 1968](#)].

Пропозиція, дослідження якої розглянуто на основі дискусії в оглядових статтях [[Kolodzik and Eilers, 1991](#); [Rousseau, 1995](#)].

## **7. ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА**

### **План ведення пацієнта з гикавкою.**

Для пацієнтів будь-якого віку.

#### **7.1. Ведення пацієнта з короткими епізодами гикавки**

Переконайте людину, що гикавка, швидше за все, припиниться самостійно. Також лікарю слід надати поради пацієнту стосовно використання немедикаментозного способу припинення гикавки, що включає:

- Стимуляцію носоглотки: пиття холодної води малими ковтками, ковтання цукру, дегустування оцту, вживання лимону.
- Переривання нормальної дихальної функції: проба Вальсальви, затримка дихання, гіпервентиляція, дихання в паперовий пакет, чхання.
- Подразнення діафрагми: підтягування колін до грудей, нахил вперед з метою компресії грудної клітки.

У випадку тривалості гикавки понад 48 годин або частих епізодів гикавки пацієнту слід повторно звернутися до лікаря.

#### **Основа для рекомендацій:**

Короткі напади гикавки в основному пов'язані з розтягуванням шлунка або споживанням алкоголю і, зазвичай, зникають спонтанно, не вимагаючи допомоги лікаря [Launois et al, 1993]. Лікування, окрім використання немедикаментозного способу припинення гикавки (фізичні прийоми), застосовується рідко [Lewis, 1985].

Запропоновані фізичні прийоми припинення гикавки були включені в огляди [Rousseau, 1995; Lewis, 2000], але базуються на несистематичних дослідженнях при відсутності доказових досліджень [Lewis, 1985].

Лікар повинен рекомендувати повне обстеження пацієнта з тривалою гикавкою для виявлення причини хвороби [Launois et al, 1993; Schuchmann and Browne, 2007]. У ретроспективному дослідженні гикавка тривалістю більше 48 годин найчастіше була пов'язана з органічною або анатомічною причиною [Cумet, 2002].

СКС не виявили жодних доказів необхідності формування принципів ведення пацієнта з повторними епізодами гикавки.

#### **7.2. Ведення пацієнта з персистуючою або стійкою гикавкою**

При неможливості діагностики і ведення пацієнта в закладах первинної медичної допомоги – направлення до закладу вторинної медичної допомоги для діагностики і лікування причини хвороби. Терміновість направлення і вибір вузького спеціаліста залежить від імовірної причини появи гикавки.

До моменту звернення в заклад вторинної медичної допомоги пацієнту слід надати рекомендації стосовно використання немедикаментозних способів припинення гикавки і призначити медикаментозне лікування (у випадку неефективності фізичних прийомів).

Необхідна консультація спеціаліста, якщо медикаментозне лікування розглядається для дитини.

У ситуації паліативної допомоги, направлення не є доцільним у випадку гикавки, яка є ускладненням онкологічної хвороби. Якщо гикавку не вдається контролювати медикаментозно, слід звернутися за порадою до спеціаліста з паліативного догляду.

#### **Основа для рекомендацій:**

Тривала гикавка часто вказує на наявність хвороби або травми [Launois et al, 1993; Schuchmann and Browne, 2007]. У ретроспективному дослідженні гикавка тривалістю більше 48 годин найчастіше була пов'язана з органічною або анатомічною причиною [Cумet, 2002].

Тривала гикавка спричиняє появу таких ускладнень як безсоння, депресія, втрата маси тіла, порушення загоєння ран, виснаження [Launois et al, 1993].

Що стосується вибору спеціаліста, СКС радить керуватися клінічною оцінкою ситуації, враховуючи широкий спектр умов, які можуть викликати гикавку.

#### **Фізичні методи.**

Запропоновані фізичні методи припинення гикавки включені в огляди [[Rousseau, 1995](#); [Lewis, 2000](#)], але базуються на несистематичних дослідженнях при відсутності доказових досліджень [[Lewis, 1985](#)].

#### **Медикаментозне лікування.**

Медикаментозне лікування пропонується в якості вибору, оскільки гикавка є симптомом, який може викликати ряд ускладнень, і навряд чи припиниться самостійно, якщо епізод триває більше, ніж тиждень [Launois et al, 1993].

Оглядові статті пропонують, що для людей, у яких причина гикавки не може бути ідентифікована чи вилікувана, можуть бути застосовані загальні заходи та емпіричні методи лікування [Rousseau, 1995; Smith and Busracamwongs, 2003].

### **7.3. Медикаментозне лікування**

Які препарати слід застосовувати?

#### **Діти.**

Необхідна консультація фахівця, якщо медикаментозне лікування розглядається для дитини.

#### **Дорослі.**

Якщо людина має симптоми, які вказують на гастроєзофагеальний рефлюкс і немає «тривожних» симптомів патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту – можливий пробний курс інгібіторами протонної помпи (дивись СКС-тему щодо диспепсії неуточної етіології).

***Коментар робочої групи:** електронні версії відповідних медико-технологічних документів, що регулюють надання медичної допомоги при гастроєзофагеальному рефлюксі в Україні можна знайти на сайті МОЗ України <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-технологічних документів <http://www.dec.gov.ua/mtd/vybirtemy.html>.*

Для полегшення симптомів слід застосовувати наступні медикаментозні препарати на первинному етапі (враховуючи наявність ліцензії та інформацію про ефективність в клінічних дослідженнях):

- **Хлорпромазин** (ліцензований) – слід уникати в паліативній допомозі через потенційні побічні ефекти.
- **Галоперидол** (ліцензований).
- **Баклофен** (не за прямим призначенням) – може бути особливо корисним, коли інші препарати виявились неефективними.
- **Габапентин** (не за прямим призначенням) – може бути ефективним, якщо причиною гикавки є неврологічне порушення. Слід використовувати з обережністю у людей з нирковою недостатністю і людей похилого віку.
- **Мідазолам** (не за прямим призначенням) – може бути призначений в термінальній стадії прогресуючого раку у пацієнтів з депресивними станами.

Рекомендовані дози для використання в закладах первинної медичної допомоги викладені у таблиці 1. Для отримання додаткової інформації щодо протипоказань, взаємодію ліків та їх побічні ефекти – слід звертатися до електронного компендіуму лікарських засобів ([www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk)) чи Британського національного формуляру ([www.bnf.org](http://www.bnf.org)).

***Коментар робочої групи:** станом на 15 квітня 2016 року зареєстровані в Україні препарати баклофену (АТС-код: M03BX01) та габапентину (АТС-код: N03AX12) не показані для лікування гикавки.*

Препарат необхідно приймати впродовж двох тижнів, збільшуючи дозу до контролю над гикавкою, появи побічних ефектів або до досягнення максимально рекомендованої дози. У випадку ефективності – поступово зменшувати дозу з наступною відміною препарату. Якщо гикавка повторюється, слід збільшити дозу препарату або знову почати його прийом,

якщо лікування було ним призупинено. У випадку неефективності або непереносимості препарат слід замінити.

### Додаткова інформація

**Таблиця 1.** Пероральні препарати, що використовуються при лікуванні гикавки і їх рекомендовані дози

Препарат	Рекомендовані дози для застосування в закладах первинної медичної допомоги
Хлорпромазин*	25–50 мг 3–4 рази на добу.
Галоперидол*	1,5 мг до трьох разів на добу (одного прийому на добу зазвичай вистачає, оскільки галоперидол має тривалий період напіввиведення); звичайна доза від 1,5 мг до 3,0 мг на ніч.
Баклофен**#	5 мг тричі на добу, збільшуючи дозу до 20 мг 3–4 рази на добу за необхідності.
Габапентин**	400 мг 3–4 рази на добу впродовж трьох днів, далі 400 мг 1 раз на добу 3 дні (повільне титрування і корекція дози може знадобитися у осіб з порушенням функції нирок, людей похилого віку).
Мідазолам#	Необхідна консультація лікаря паліативної допомоги.
* Ліцензована доза для лікування гикавки.	
** Дози, засновані на окремих повідомленнях.	
# Дози на основі формуляру паліативної допомоги [Twycross and Wilcock, 2011].	

### Основа для рекомендацій

#### Вибір медикаментозного препарату

Фармакологічні препарати застосовуються для лікування тривалої гикавки [Cunnet, 2002], проте немає належних доказів стосовно вибору препарату. СКС зареєструвало тільки одне РКД лікування гикавки (перехресне дослідження з чотирьох осіб, які отримували або баклофен або плацебо) [Ramirez and Graham, 1992]. Однак є чисельні тематичні доповіді щодо ефективності медикаментозних препаратів у лікуванні гикавки. СКС рекомендує наступні препарати з урахуванням зареєстрованих показань та тематичних доповідей щодо ефективності:

**Інгібітори протонної помпи** можуть бути ефективними в полегшенні симптомів, якщо гикавка пов'язана зі гастроєзофагеальним рефлюксом [Smith and Busracamwongs, 2003; Schuchmann and Browne, 2007].

**Хлорпромазин** ліцензований для лікування затяжної гикавки. Він менш ефективний в закладах первинної медичної допомоги (пероральний прийом), результати досліджень свідчать про більшу ефективність лікування при внутрішньовенному введенні препарату з наступним переходом до пероральних форм [Friedgood and Ripstein, 1955]. Побічні ефекти (зокрема, седативний ефект), часто обмежують його застосування, зокрема, в ситуації паліативної терапії.

**Галоперидол** ліцензований для лікування стійкої гикавки. Більшість результатів досліджень описують ефективність внутрішньом'язового введення з наступним пероральним застосуванням [Ives et al, 1985]. Галоперидол краще переноситься, ніж хлорпромазин і може бути використаний в паліативній допомозі [Finnish Medical Society, 2007].

**Баклофен** (неліцензійне призначення), зазвичай, розглядається як препарат першої лінії [DTB, 1990]. Є численні повідомлення про випадки ефективності препарату, особливо, коли інші препарати не виявляли ефекту [Burke et al., 1988; Lance and Bassil, 1989; Yaqoob et al., 1989; Bhalotra, 1990; Ramirez and Graham, 1992; Fodstad and Nilsson, 1993; Guelaud et al., 1995; Johnson and Kriel, 1996; D'Alessandro and Dever, 1997; Marien and Havlak, 1997; Marino, 1998; Walker et al., 1998; Oneschuk, 1999; Katsinelos et al., 2000; Lewis, 2000; Hadjiyannacos et al., 2001]. Огляд настанов [Finnish Medical Society, 2007; ICSI, 2007] та формуляра паліативної

допомоги [Twycross and Wilcock, 2011] також припускають, що баклофен відіграє важливу роль у людей з гикавкою при паліативній допомозі [Regnard, 2010].

**Габапентин** (неліцензійне призначення) виявляє ефективність в лікуванні гикавки, особливо неврологічного походження (наприклад, при інсульті) [Petroianu et al., 2000; Porzio et al., 2003; Hernandez et al., 2004; Moretti et al., 2004; Alonso-Navarro et al., 2007]. Серія досліджень показала позитивний ефект габапентину, коли побічні ефекти обмежували використання інших лікарських препаратів [Schuchmann and Browne, 2007]. Згідно аналізу трьох клінічних досліджень габапентин може бути корисним при паліативній допомозі, тому що його метаболізм відбувається поза печінкою (можна застосовувати при печінковій недостатності), має менше побічних ефектів, не викликає седації [Tegeler and Baumrucker, 2008].

**Парентеральне введення мідазоламу** може бути доцільним в термінальній стадії прогресуючого раку, якщо інші методи лікування виявилися безуспішними, але його слід використовувати тільки за рекомендацією фахівця [Wilcock and Twycross, 1996; Moro et al., 2005; Regnard and Dean, 2010; Twycross and Wilcock, 2011].

### Не включені медикаментозні препарати

**Метоклопрамід** (неліцензійне призначення) згідно даних клінічних досліджень виявляє ефект в лікуванні гикавки різного походження [Middleton, 1973; Madanagopolan, 1975], проте особливо ефективний у пацієнтів з гастростазом і перерозтягненням шлунка. Одне дослідження виявило ефективність у пацієнта з мігрень-асоційованою гикавкою [Gupta, 2006]. Метоклопрамід також використовується при наданні паліативної допомоги [Finnish Medical Society, 2007]. Згідно з оглядом Європейської Медичної Агенції (ЕМА), метоклопрамід слід використовувати у випадках: профілактики післяопераційної нудоти і блювання; нудоти і блювання індукованих променевою терапією чи хіміотерапією; симптоматичного лікування нудоти і блювання, в тому числі пов'язаних з гострою мігренню (де він також може бути використаний для покращення всмоктування пероральних анальгетиків) [ЕМА, 2013]. Огляд ЕМА підтвердив добре відомі ризики неврологічних побічних ефектів, таких як тимчасові екстрапірамідні порушення, пов'язаних з метоклопрамідом. Ризик гострих (короткочасних) неврологічних порушень вищий у дітей, хоча пізня дискінезія трапляється частіше у людей старшого віку і ризик збільшується з підвищенням дози або подовженням тривалості лікування. ЕМА стверджує, що ризики переважають над перевагами метоклопраміду при тривалому лікуванні. Були також дуже рідкісні випадки серйозного впливу на серце або кровообіг, особливо після ін'єкції препарату.

**Коментар робочої групи:** станом на 15 квітня 2016 року зареєстровані в Україні препарати метоклопраміду (АТС-код: А03FA01) не показані для лікування гикавки.

Інші (неліцензійні) варіанти лікування були згадані в тематичних доповідях, включаючи **амітриптилін** [Stalnikowicz et al., 1986; Parvin et al., 1988; Peabody et al., 1988], **карбамазепін** [McFarling and Susac, 1974], **вальпроєву кислоту** [Jacobson et al., 1981] і **ніфедипін** [Mukhopadhyay et al., 1986; Lipps et al., 1990; Brigham and Bolin, 1992]. Однак, враховуючи відносно невеликий обсяг доказів на підтримку їх використання та їх порівняно несприятливі побічні ефекти, СКС не рекомендує їх використання для лікування гикавки в закладах первинної медичної допомоги.

**Коментар робочої групи:** робоча група вважає за потрібне доповнити клінічну настанову фрагментами наступних публікацій:

1). Cornelius J. Woelk, MD CCFP FCFP, Managing hiccups, Can Fam Physician. 2011 Jun; 57(6): 672–675.:

*Запропонований підхід до лікування гикавки:*

1. Використання нефармакологічних заходів, особливо тих, які були ефективними раніше.
2. Застосування симетикону, домперидону, метоклопраміду або інгібітора протонної помпи.
3. Призначення баклофену (якщо функція нирок є достатньою).

4. Додавання габапентину.

5. Використання аміназину або галоперидолу, якщо гикавка зберігається (якщо функція нирок знижена, то їх додають на кроці 3).

6. Розглянути застосування ніфедипіну, вальпроєвої кислоти, дексаметазону або сертраліну.

7. Додати мідазолам.

2). Our Lady's Hospice & Care Services/Palliative Meds Info (<http://olh.ie/wp-content/uploads/2014/09/Treatment-Options-for-Hiccups.pdf>), 2016:

1. Цизаприд+омепразол+баклофен.<sup>2</sup>

Застосування *per os* 10 мг цизаприду тричі на добу, 20 мг омепразолу 1 раз на добу, 15 мг баклофену тричі на добу було вивчено Petroianu G. та ін. у пацієнтів з стійкою гикавкою.<sup>14</sup> Зроблено висновок, що така схема є ефективним емпіричним лікуванням у деяких пацієнтів з стійкою гикавкою.<sup>14</sup>

2. Цизаприд+омепразол+баклофен+габапентин.<sup>2</sup>

У іншому дослідженні Petroianu G. та ін. рекомендують, що у випадках, коли результати лікування задовольняють не повністю, слід розглянути додаткове застосування габапентину.<sup>15</sup>

<sup>2</sup> Smith HS, Busracamwongs A. Management of hiccups in the palliative care population. *Am J Hosp Palliat Care*. 2003 Mar-Apr;20(2):149-54.

<sup>14</sup> Petroianu G, Hein G, Petroianu A, Bergler W, Rüfer R. Idiopathic chronic hiccup: combination therapy with cisapride, omeprazole, and baclofen. *Clin Ther*. 1997 Sep-Oct;19(5):1031-8.

<sup>15</sup> Petroianu G, Hein G, Stegmeier-Petroianu A, Bergler W, Rüfer R. Gabapentin "add-on therapy" for idiopathic chronic hiccup (ICH). *J Clin Gastroenterol*. 2000 Apr;30(3):321-4.

3). Sung Hye Byun, MD and Young Hoon Jeon, MD; Treatment of Idiopathic Persistent Hiccups with Positive Pressure Ventilation -A Case Report-; *Korean J Pain*. 2012 Apr; 25(2): 105–107.:

*Якщо фармакологічні та/або інтервенційні процедури (лівобічна блокада діафрагмального нерва) неефективні у лікуванні стійкої гикавки, можна спробувати застосувати короткострокову вентиляцію легень з позитивним тиском на вдосі (peak inspiratory pressure) за допомогою міорелаксантів короткої дії.*

## Дозування

Рекомендоване дозування ліцензованих препаратів (хлорпромазин і галоперидолу) засновані на Британському національному формулярі [BNF 64, 2012], інструкції для кожного лікарського засобу [ABPI Medicines Compendium, 2011; ABPI Medicines Compendium, 2012] та формулярі паліативної допомоги [Twycross and Wilcock, 2011]. Щодо призначення ліків поза зареєстрованими у ліцензії показаннями, немає ніякої інформації від виробника, тому SKS заснував ті рекомендації з дозування, які використовуються у звітах клінічних досліджень. Для баклофену та мідазоламу рекомендовані дози також наведені у формулярі паліативної допомоги [Twycross and Wilcock, 2011].

## Тривалість лікування

Тривалість лікування, яка описана в літературі, значно варіює в діапазоні від 1-го тижня до декількох місяців. Багато людей, які лікувалися протягом короткого періоду, припиняли лікування з припиненням гикавки, після чого гикавка не з'являлася знову. Однак, є повідомлення про людей, у яких був рецидив, як тільки лікування було призупинено, що змушувало повертатися до лікування, яке часто тривало кілька місяців.

Стратегія, рекомендована SKS, є прагматичною порадою, яка дозволяє лікарю коригувати дозу і тривалість залежно від реакції людини.

## 8. ДОКАЗИ

### 8.1. Доказова база

#### Дані про медикаментозну терапію гикавки

Немає достатньої кількості доказових досліджень, що підтверджують ефективність використання медикаментозного лікування гикавки. СКС зареєструвало тільки одне РКД лікування гикавки (перехресне дослідження чотирьох осіб, які отримували або баклофен, або плацебо) [Ramirez and Graham, 1992]. Результати слід інтерпретувати з обережністю, враховуючи невелику кількість учасників дослідження, суб'єктивний характер оцінки тяжкості гикавки і можливість неточностей при підрахунку частоти гикавки.

Чотирьом чоловікам з стійкою гикавкою, які раніше приймали кілька препаратів без покращення, було призначено баклофен 5 мг або плацебо кожні 8 годин впродовж 3-х днів, потім доза була збільшена вдвічі впродовж наступних 3-х днів. Дозу зменшували до зупинки прийому препарату за тиждень, а наступного тижня, після періоду вимивання, втручання повторювали як перехресне. Середній медичний персонал оцінював частоту гикавки (протягом 10 хвилин дев'ять разів на добу у визначений час) та її тяжкість, учасники дослідження також оцінювали тяжкість свого стану. У випадку застосування баклофену, період без гикавки збільшився на 69 % при добовій дозі 15 мг ( $p=0,08$ ) і на 120% при добовій дозі 30 мг ( $p=0,003$ ). У групі плацебо період без гикавки залишився таким самим або збільшився. З точки зору загального покращення, середнє покращення було  $22,5\pm 3,4\%$  при добовій дозі 15 мг і  $31,4\pm 4,8\%$  при добовій дозі 30 мг.

### 8.2. Стратегія пошуку

#### Сфера пошуку

Пошук літератури був проведений щодо рекомендацій та систематичних оглядів з ведення гикавки в закладах первинної медичної допомоги.

**Дати пошуку:** березень 2007 – вересень 2012.

**Основні терміни пошуку:** проводилися різні комбінації пошуків. Терміни, перераховані нижче, були використані для Medline і вони були адаптовані для інших баз даних. Більш детальна інформація доступна за запитом: [exp Niccup/](http://exp.Niccup/), [niccup\\$.tw](http://niccup$.tw), [singlutus.tw](http://singlutus.tw)

#### Основні пошукові терміни

Пошукова команда	Пояснення
/	включає предметний показчик MeSH зі всіма обраними рубриками
.tw	включає пошук терміну в назві анотації
exp	вказує на те, що предметний показчик MeSH був розширеним для включення точних, більш специфічних термінів під ним в дереві MeSH
\$	вказує на те, що елемент пошуку був скорочений (наприклад, «wart\$» буде шукати і «wart» і «warts»)

#### Джерела настанов

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)  
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)  
 Royal College of Physicians  
 Royal College of General Practitioners  
 Royal College of Nursing  
 NICE Evidence

Health Protection Agency  
 World Health Organization  
 National Guidelines Clearinghouse  
 Guidelines International Network  
 TRIP database  
 GAIN  
 NHS Scotland National Patient Pathways  
 New Zealand Guidelines Group  
 Agency for Healthcare Research and Quality  
 Institute for Clinical Systems Improvement  
 National Health and Medical Research Council (Australia)  
 Royal Australian College of General Practitioners  
 British Columbia Medical Association  
 Canadian Medical Association  
 Alberta Medical Association  
 University of Michigan Medical School  
 Michigan Quality Improvement Consortium  
 Singapore Ministry of Health  
 National Resource for Infection Control  
 Patient UK Guideline links  
 UK Ambulance Service Clinical Practice Guidelines  
 RefHELP NHS Lothian Referral Guidelines  
 Medline (with guideline filter)  
 Driver and Vehicle Licensing Agency  
 NHS Health at Work (occupational health practice)

**Джерела систематичних оглядів та метааналізів**

The Cochrane Library:

Систематичні огляди  
 Протоколи  
 База даних абстрактів Оглядів ефектів  
 Medline (з фільтром для систематичних оглядів)  
 EMBASE (з фільтром для систематичних оглядів)

**Джерела оцінки медичних технологій та економічних оцінок**

NIHR Health Technology Assessment programme  
 The Cochrane Library :  
 NHS Economic Evaluations  
 Health Technology Assessments  
 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  
 International Network of Agencies for Health Technology Assessment

**Джерела рандомізованих контрольованих досліджень**

The Cochrane Library :  
 Central Register of Controlled Trials  
 Medline (with randomized controlled trial filter)  
 EMBASE (with randomized controlled trial filter)

**Джерела оглядів, заснованих на доказах, та узагальнень наявних доказів**

Bandolier  
 Drug & Therapeutics Bulletin  
 TRIP database  
 Central Services Agency COMPASS Therapeutic Notes

**Джерела національної політики**

Department of Health  
 Health Management Information Consortium (HMIC)



**Досвід пацієнтів**

Healthtalkonline  
 BMJ - Patient Journeys  
 Patient.co.uk - Patient Support Groups

**Джерела інформації про лікарські засоби** (деякі з цих ресурсів не є у вільному доступі і вимагають підписки на доступ до контенту):

British National Formulary (BNF)  
 electronic Medicines Compendium (eMC)  
 European Medicines Agency (EMA)  
 LactMed  
 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)  
 REPROTOX  
 Scottish Medicines Consortium  
 Stockley's Drug Interactions  
 TERIS  
 TOXBASE  
 Micromedex  
 UK Medicines Information

**9. ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ**

1. ABPI Medicines Compendium (2011) Summary of product characteristics for Haldol 10mg tablets. Electronic Medicines Compendium. Datapharm Communications Ltd. [www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk) [Free Full-text]
2. ABPI Medicines Compendium (2012) Summary of product characteristics for Chlorpromazine Hydrochloride 25mg/5ml Oral Syrup. Electronic Medicines Compendium. Datapharm Communications Ltd. [www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk) [Free Full-text]
3. Alonso-Navarro, H., Rubio, L. and Jimenez-Jimenez, F.J. (2007) Refractory hiccup: successful treatment with gabapentin. *Clinical Neuropharmacology* 30(3), 186-187. [Abstract]
4. Bhalotra, R. (1990) Baclofen therapy for intractable hiccoughs. *Journal of Clinical Gastroenterology* 12(1), 122.
5. BNF 64 (2012) British National Formulary. 64th edn. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
6. Brigham, B. and Bolin, T. (1992) High dose nifedipine and fludrocortisone for intractable hiccups. *Medical Journal of Australia* 157(1), 70.
7. Burke, A.M., White, A.B. and Brill, N. (1988) Baclofen for intractable hiccups. *New England Journal of Medicine* 319 (20), 1354.
8. Cymet, T.C. (2002) Retrospective analysis of hiccups in patients at a community hospital from 1995-2000. *Journal of the National Medical Association* 94(6), 480-483. [Abstract] [Free Full-text]
9. D'Alessandro, D.J. and Dever, L.L. (1997) Baclofen for treatment of persistent hiccups in HIV-infected patients. *AIDS* 11(8), 1063-1064.
10. DTB (1990) Intractable hiccup: baclofen and nifedipine are worth trying. *Drug & Therapeutics Bulletin* 28(9), 36.
11. EMA (2013) European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. European Medicines Agency. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) [Free Full-text]
12. Finnish Medical Society (2007) Palliative treatment of cancer. EBM Guidelines. John Wiley & Sons. [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov) [Free Full-text]
13. Fodstad, H. and Nilsson, S. (1993) Intractable singultus: a diagnostic and therapeutic challenge. *British Journal of Neurosurgery* 7(3), 255-260. [Abstract]
14. Friedgood, C.E. and Ripstein, C.B. (1955) Chlorpromazine (thorazine) in the treatment of intractable hiccups. *Journal of the American Medical Association* 157(4), 309-310.
15. Friedman, N.L. (1996) Hiccups: a treatment review. *Pharmacotherapy* 16(6), 986-995. [Abstract]
16. Guelaud, C., Similowski, T., Bizec, J.L. et al. (1995) Baclofen therapy for chronic hiccup. *European Respiratory Journal* 8(2), 235-237. [Abstract] [Free Full-text]

17. Gupta, V.K. (2006) Metoclopramide for migraine-associated hiccup. *International Journal of Clinical Practice* 60(5), 604-605. [Abstract]
18. Hadjiyannacos, D., Vlassopoulos, D. and Hadjiconstantinou, V. (2001) Treatment of intractable hiccup in haemodialysis patients with baclofen. *American Journal of Nephrology* 21(5), 427-428.
19. Hernandez, J.L., Pajaron, M., Garcia-Regata, O. et al. (2004) Gabapentin for intractable hiccup. *American Journal of Medicine* 117(4), 279-281.
20. Howard, R.S. (1992) Persistent hiccups. *British Medical Journal* 305(6864), 1237-1238. [Free Full-text]
21. ICSI (2007) Palliative care guideline. Institute for Clinical Systems Improvement. [www.icsi.org](http://www.icsi.org)
22. Ives, T.J., Fleming, M.F., Weart, C.W. and Bloch, D. (1985) Treatment of intractable hiccups with intramuscular haloperidol. *American Journal of Psychiatry* 142(11), 1368-1369. [Abstract]
23. Jacobson, P.L., Messenheimer, J.A. and Farmer, T.W. (1981) Treatment of intractable hiccups with valproic acid. *Neurology* 31(11), 1458-1460.
24. Johnson, B.R. and Kriel, R.L. (1996) Baclofen for chronic hiccups. *Pediatric Neurology* 15(1), 66-67. [Abstract]
25. Katsinelos, P., Pilpilidis, J., Xiarchos, P. et al. (2000) Baclofen therapy for intractable hiccups induced by ultraflex esophageal endoprosthesis. *American Journal of Gastroenterology* 95(10), 2986-2987.
26. Kolodzik, P.W. and Eilers, M.A. (1991) Hiccups (singultus): review and approach to management. *Annals of Emergency Medicine* 20(5), 565-573. [Abstract]
27. Lance, J.W. and Bassil, G.T. (1989) Familial intractable hiccup relieved by baclofen. *Lancet* 2(8657), 276-277.
28. Launois, S., Bizec, J.L., Whitelaw, W.A. et al. (1993) Hiccup in adults: an overview. *European Respiratory Journal* 6(4), 563-575. [Abstract]
29. Lewis, J.H. (1985) Hiccups: causes and cures. *Journal of Clinical Gastroenterology* 7(6), 539-552. [Abstract]
30. Lewis, J.H. (2000) Hiccups and their cures. *Clinical Perspectives in Gastroenterology* 3(5), 277-283.
31. Lipps, D.C., Jabbari, B., Mitchell, M.H. and Daigh, J.D., Jr. (1990) Nifedipine for intractable hiccups. *Neurology* 40(3 Pt 1), 531-532. [Abstract]
32. Madanagopalan, N. (1975) Metoclopramide in hiccup. *Current Medical Research and Opinion* 3(6), 371-374. [Abstract]
33. Marien, K. and Havlak, D. (1997) Baclofen with famotidine for intractable hiccups. *European Respiratory Journal* 10(9), 2188. [Free Full-text]
34. Marino, R.A. (1998) Baclofen therapy for intractable hiccups in pancreatic carcinoma. *American Journal of Gastroenterology* 93(10), 2000.
35. Masand, P.S., Murray, G.B., Stern, T.A. and Bouckoms, A.J. (1990) Sodium valproate for intractable hiccups. Case report. *Annals of Clinical Psychiatry* 2(2), 135-137.
36. McFarling, D.A. and Susac, J.O. (1974) Letter: carbamazepine for hiccoughs. *Journal of the American Medical Association* 230(7), 962.
37. Middleton, R.S. (1973) The use of metoclopramide in the elderly. *Postgraduate Medical Journal* 49(Suppl 4), 90-94.
38. Moretti, R., Torre, P., Antonello, R.M. et al. (2004) Gabapentin as a drug therapy of intractable hiccup because of vascular lesion: a three-year follow up. *Neurologist* 10(2), 102-106. [Abstract]
39. Moro, C., Sironi, P., Berardi, E. et al. (2005) Midazolam for long-term treatment of intractable hiccup. *Journal of Pain and Symptom Management* 29(3), 221-223.
40. Mukhopadhyay, P., Osman, M.R., Wajima, T. and Wallace, T.I. (1986) Nifedipine for intractable hiccups. *New England Journal of Medicine* 314(19), 1256.
41. Oneschuk, D. (1999) The use of baclofen for treatment of chronic hiccups. *Journal of Pain and Symptom Management* 18(1), 4-5.
42. Parvin, R., Milo, R., Klein, C. and Arlazoroff, A. (1988) Amitriptyline for intractable hiccup. *American Journal of Gastroenterology* 83(9), 1007-1008.

43. Peabody, C.A., Dewitt, J., Herrin, S. et al. (1988) Intractable hiccups treated with amitriptyline. *American Journal of Psychiatry* 145(8), 1036-1037.
44. Petroianu, G., Hein, G., Stegmeier-Petroianu, A. et al. (2000) Gabapentin «add-on therapy» for idiopathic chronic hiccup (ICH). *Journal of Clinical Gastroenterology* 30(3), 321-324. [Abstract]
45. Porzio, G., Aielli, F., Narducci, F. et al. (2003) Hiccup in patients with advanced cancer successfully treated with gabapentin: report of three cases. *New Zealand Medical Journal* 116(1182), U605. [Free Full-text]
46. Ramirez, F.C. and Graham, D.Y. (1992) Treatment of intractable hiccup with baclofen: results of a double-blind randomized, controlled, cross-over study. *American Journal of Gastroenterology* 87(12), 1789-1791. [Abstract]
47. Regnard, C. (2010) Dysphagia, dyspepsia and hiccup. In: Hanks, G., Cherny, N.I., Christakis, N.A. et al. (Eds.) *Oxford textbook of palliative medicine*. 4th edn. Oxford: Oxford University Press. 812-833.
48. Regnard, C. and Dean, M. (2010) *A guide to symptom relief in palliative care*. 6th edn. Oxford: Radcliffe Publishing.
49. Rousseau, P. (1995) Hiccups. *Southern Medical Journal* 88(2), 175-181. [Abstract]
50. Schuchmann, J.A. and Browne, B.A. (2007) Persistent hiccups during rehabilitation hospitalization: three case reports and review of the literature. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 86(12), 1013-1018. [Abstract]
51. Smith, H.S. and Busracamwongs, A. (2003) Management of hiccups in the palliative care population. *American Journal of Hospice & Palliative Care* 20(2), 149-154. [Abstract]
52. Souadjian, J.V. and Cain, J.C. (1968) Intractable hiccup. Etiologic factors in 220 cases. *Postgraduate Medicine* 43(2), 72-77.
53. Stalnikowicz, R., Fich, A. and Troudart, T. (1986) Amitriptyline for intractable hiccups. *New England Journal of Medicine* 315(1), 64-65.
54. Tegeler, M.L. and Baumrucker, S.J. (2008) Gabapentin for intractable hiccups in palliative care. *American Journal of Hospice & Palliative Care* 25(1), 52-54. [Abstract]
55. Twycross, R. and Wilcock, A. (Eds.) (2011) *Palliative care formulary*. 4th edn. Nottingham: Palliativedrugs.com Ltd.
56. Walker, P., Watanabe, S. and Bruera, E. (1998) Baclofen, a treatment for chronic hiccup. *Journal of Pain and Symptom Management* 16(2), 125-132. [Abstract]
57. Wilcock, A. and Twycross, R. (1996) Midazolam for intractable hiccup. *Journal of Pain and Symptom Management* 12(1), 59-61. [Abstract]
58. Yaqoob, M., Prabhu, P. and Ahmad, R. (1989) Baclofen for intractable hiccups. *Lancet* 2(8662), 562-563.