

第四章 輔助性藥物

輔助性藥物（或稱共同鎮痛藥），係指某些主要適應症並非鎮痛，但亦具有鎮痛療效的藥物，若合併類鴉片藥物使用即能呈現加成的鎮痛效果。在癌症病人的疼痛治療上，這類藥物有機會緩解類鴉片藥物治療無效的疼痛；亦可藉由合併治療達到類鴉片藥物的劑量減量（dose sparing），為已使用類鴉片藥物的病人減少副作用的發生或降低其嚴重程度^{1,2}。

這些藥物適用於 WHO 止痛階梯之任何一階，且於癌症疼痛的治療上也越來越重要。雖然類鴉片藥物合併適當輔助性藥物可能有助於成功治療疼痛，但研究結果顯示輔助性藥物在多數癌症病人的止痛治療尚未充分運用¹。

這些輔助性藥物的主要適應症相當廣泛，而治療主要適應症的標準劑量可能也不同于止痛需使用的劑量，因此使用方式與用量需視病人情況進行個別化調整³。2017 年發表的系統性分析顯示，有低品質的臨床證據支持 gabapentin、pregabalin、amitriptyline、和 venlafaxine 用於治療癌症疼痛的療效；而目前尚無足夠證據驗證 lamotrigine、levetiracetam、大麻素（cannabinoids）、NMDA 受體拮抗劑（N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists）、皮質類固醇、及局部麻醉劑對於癌症疼痛的治療效果³。不過該分析也認為特定病人仍有機會受惠於輔助性藥物，因此建議任何搭配輔助性藥物的癌症疼痛治療均應配合病人的情況和偏好，打造個人化的治療模式³。

針對病人疼痛症候群（pain syndromes）詳細檢查以釐清產生疼痛的機制，是能否選擇適當輔助性藥物的關鍵⁴。例如臨床醫師必須精確區分體感性疼痛、內臟性疼痛、和神經病變性疼痛；其中神經病變性疼痛在癌症病人的盛行率約有四成，但對於類鴉片藥物的反應較差^{4,6}。輔助性藥物用於治療神經病變性疼痛時，止痛效果不若高劑量的類鴉片藥物來得迅速，通常需要幾天至幾週的時間逐漸調整劑量，才能達到最大的治療效果；不過比較不會發生額外的副作用^{4,7}。

另外，判斷疼痛是否屬於慢性疼痛症候群 (chronic pain syndromes) 也至關重要。慢性疼痛症候群常因為已經有中樞神經敏感化，因此處置方式不同於急性疼痛 (如術後或創傷疼痛)。在一般情況下，低劑量的 NMDA 受體拮抗劑 (如 ketamine) 或許可使用於慢性癌症疼痛症候群之中樞神經敏感化治療^{8,9}，但目前的臨床證據不甚明確，用藥時應密切監控¹⁰⁻¹²。Methadone 可能適用於合併有神經病變性疼痛的病人，但是目前相關證據僅來自小型臨床試驗，尚需更嚴謹的大型研究驗證^{13,14}。另外，皮質類固醇可能有助於治療發炎性疼痛 (inflammatory pain)，如腫瘤急速增長造成的壓迫症候群 (compression syndrome)，或腫瘤直接侵犯器官和神經結構所引起之疼痛，但現有實證亦來自小型研究為主¹⁵⁻¹⁷。以下分別介紹不同類別的輔助性藥物 (表 4-1)^{1,4}:

4.1 抗憂鬱劑

抗憂鬱劑已成為合併有神經病變性疼痛的癌症病人所不可或缺之輔助性藥物，主要的止痛作用機轉是抑制血清素和正腎上腺素在脊髓背側突觸的再吸收，也可能會參與阻斷鈉離子通道 (sodium channels) 和 NMDA 谷氨酸受體 (NMDA glutamate receptors) 等機制^{1,18}。抗憂鬱劑用於輔助止痛的效果與其抗憂鬱的療效無關，達到止痛所需之劑量往往低於達到抗憂鬱所需劑量，而且達到有效止痛的時間也比較快^{1,4,19}。

抗憂鬱劑中，三環類抗憂鬱劑是用於治療神經病變性疼痛最傳統的藥物；而 SSRIs 則由於止痛療效並不確定，所以較少被使用。新一代的 SNRIs 已被證明在治療神經病變性疼痛上，會比 SSRIs 更為有效²⁰⁻²²。傳統上，這些藥物先被用來治療糖尿病神經病變及帶狀皰疹後神經痛。而在癌症病人，三環類抗憂鬱劑適用於放射治療、神經壓迫、及化療所造成的神經病變性疼痛。抗憂鬱劑也有治療憂鬱、焦慮、和失眠等的效果，不過三環類抗憂鬱劑的療效有時會受到負責代謝之 CYP2D6 酵素所影響。CYP2D6 基因突變的病人 (約 10%

的高加索人和 1% 的亞洲人) 之酵素活性較低，因此建議使用三環類抗憂鬱劑應從低劑量開始給藥 (如 amitriptyline 從睡前 10-25 mg 開始給予)，之後再視病人情況逐步調高劑量²³。有研究顯示三級胺類三環類抗憂鬱劑 (如 amitriptyline 或 imipramine) 的鎮痛效果較二級胺類三環類抗憂鬱劑 (如 desipramine 或 nortriptyline)；目前這兩種藥物在台灣之藥證均已註銷) 為佳，但副作用較嚴重²⁴。

三環類抗憂鬱劑應慎用於過去有充血性心臟衰竭、缺血性心臟疾病、心律不整 (特別是傳導支阻滯) 和青光眼病史的病人，因為這些藥物可能會引起心臟傳導阻滯、低血壓、和心律異常等併發症。其他副作用則包括鎮靜 (由 H1 blockade 所致)、抗膽鹼作用 (如口乾、便秘、尿滯留)、及坐立不安；而老年病人特別容易發生上述不良反應^{21,22}。另外，停用這些藥物也必須逐漸調低劑量，以避免戒斷症狀產生。突然停藥可能引發的症狀包括頭痛、全身無力、噁心、和嘔吐。此外，用藥時也需注意三環類抗憂鬱劑、SSRIs、和其他會增加血液中血清素濃度的藥物 (如 dextromethorphan 或 tryptophan) 若合併使用，即可能會引發血清素症候群 (serotonin syndrome)，臨床特徵包括精神狀態改變、自律神經功能紊亂、和神經肌肉異常等^{24,25}。

近年來，SNRIs 愈來愈常用於神經病變性疼痛的治療，其中 duloxetine 即屬於 SNRIs，而其療效證據主要來自糖尿病周邊神經病變性疼痛的隨機對照試驗²⁶。Duloxetine 與用藥劑量相關之常見副作用包括噁心和嗜睡；而整體來說，SNRIs 比起傳統之三環類抗憂鬱劑具有較佳安全性以及較輕微的副作用，使 duloxetine 逐漸成為治療神經病變性疼痛的重要選擇。另一項同屬 SNRIs 的 venlafaxine (其正腎上腺素再吸收效果較弱) 也具有類似特性²⁴。

4.2 抗癲癇劑

抗癲癇劑已成功用於治療神經病變性疼痛^{21,27}，而這些藥物可能是藉由降低神經元的不正常活動並穩定神經元的細

胞膜來達到減低神經病變性疼痛的強度^{1,28}，可用於治療癌症病人的劇烈刺痛，包括尖銳或燒灼性的慢性神經病變性疼痛。在一般情況下，這些症狀可能是因腫瘤直接對周邊神經或脊髓之侵襲、或因骨侵犯或椎骨塌陷等所造成之壓迫所致；也可能是因放射治療或化療引起神經損傷所致^{4,29}。

常見的抗癲癇劑作用機轉，包括抑制鈉離子通道以減少不正常放電（如 phenytoin、lamotrigine、carbamazepine、和 oxcarbazepine），以及調節鈣離子通道影響神經傳遞物質的釋放（如 gabapentin 和 pregabalin，兩者均屬於 gabapentinoids）¹。

Carbamazepine 有治療神經病變性疼痛的臨床療效，而目前 TFDA 核准的主要適應症為治療癲癇症、三叉神經痛、及原發性舌咽神經痛等。由於 carbamazepine 具有明顯的相關副作用，故使用的癌症病人人數相當有限，並非癌症合併神經病變性疼痛的首選用藥²⁴。其常見的副作用包含嗜睡、頭暈、便秘、及共濟失調；其他嚴重的副作用尚包括皮疹、白血球減少、和肝毒性。而帶有 HLA-B*1502 基因型者，發生史蒂文斯-強生症候群 / 毒性表皮溶解症的風險較未帶有 HLA-B*1502 基因型者高³⁰⁻³²，在台灣病人需留意此風險。

Oxcarbazepine 類似 carbamazepine，統計顯示其對糖尿病病人之神經病變性疼痛的治療具有效果，也沒有血液或肝臟的副作用，但會產生具有危險性的低鈉血症。因此建議使用前需檢驗基礎鈉含量，並在用藥 6 週和 8 週後再次檢驗^{33,34}。

Gabapentin 和 pregabalin 為二種類似的抗癲癇劑，已在許多神經病變性疼痛治療指引中，被建議作為治療神經病變性疼痛的第一線藥物³⁵。但 gabapentin 因口服生體可用率差，且劑量提升時會出現非線性藥物動力學，兩種特性均不利其使用。這些因素使得 gabapentin 難以預測適當的治療劑量，而需延長時間做劑量調整。其常見的副作用包括頭暈、嗜睡、頭痛、腹瀉、噁心等症狀。Pregabalin 則屬於較新的 gabapentinoids，臨床上可與 gabapentin 互相

取代。相較於 gabapentin，pregabalin 於劑量提升時的線性藥物動力學更利於其使用，也較容易預測適當治療劑量，可較迅速調升劑量為其重要優點³⁶。尤其在一些確定有神經病變性疼痛的病人，使用 pregabalin 比單獨使用類鴉片止痛藥物具有更好的止痛效果，且副作用較少³⁷。

至於其他類抗癲癇劑可否用於神經病變性疼痛的癌痛病人，仍應以原主要適應症依循使用，方能得到最大的效果，也比較不會發生額外的副作用；而是否可作為癌症疼痛病人輔助廣泛性神經病變性疼痛的處置，仍需要更多的實證研究驗證。

4.3 外用製劑

Lidocaine 5% 透皮貼布，主要用於緩解帶狀疱疹後神經痛。如果使用於未受損的皮膚上，在 24 小時期間最多可同時使用 3 片，但每次使用不可超過 12 小時，貼片亦可用剪刀減為更小片以符合疼痛區域面積。全身吸收的程度不大，最常見的副作用是局部皮膚反應²⁴。而高劑量外用辣椒素 (8% capsaicin cream)，對疱疹後神經痛的疼痛控制也有效^{1,24}。

4.4 皮質類固醇

皮質類固醇治療仍是癌症疼痛控制的重要支柱。皮質類固醇產生鎮痛作用的病理生理機轉，主要是透過抑制磷脂酶 A2 (phospholipase A2) 的花生四烯酸途徑 (arachidonic acid pathway)；而這類藥物也有助於減少疼痛敏感組織的周邊水腫。皮質類固醇亦被認為可能有助降低神經元間的接觸 (ephaptic) 所引起之異常放電；相關治療也會有利於病人的胃腸道功能，包括增加食慾和減少噁心^{1,15}。皮質類固醇過去常被用於治療有骨轉移且伴有疼痛、惡性硬膜外壓迫、和腦內病變續發的腦水腫，亦可用於治療末梢神經受腫瘤壓迫之神經病變性疼痛。

Dexamethasone 的礦物皮質素效應最低且半衰期也最長，適合每天 1 次或每天 2 次使用。為了減少類固醇的刺激效應並預防失眠，較適合白天使用^{15,38}。一開始可先用低劑量，如每天口服 1 次 dexamethasone 4-8 mg，後續劑量則隨著是否達到止痛效果或發生副作用而調整。重度急性疼痛發作或脊髓受壓迫時，使用高劑量 (16-32 mg) 可能更為合適。若使用皮質類固醇無效時，必須逐漸調降劑量後才停用^{15,16}。皮質類固醇應避免長期使用以避免副作用，包括胃腸功能紊亂 (即胃炎和潰瘍)、高血糖、高血壓、白蛋白低下、體液滯留、骨質疏鬆症、免疫抑制、和肌病等。

4.5 蝕骨細胞抑制劑

成骨細胞和蝕骨細胞會處於相互平衡以維持骨質的更新；但當癌細胞擴散到骨骼時，蝕骨細胞和成骨細胞的正常動態平衡會被破壞。若成骨細胞的活性較蝕骨細胞高，是為骨性骨轉移 (osteoblastic metastasis)；而若蝕骨細胞的活性較成骨細胞高，則為蝕骨性骨轉移 (osteolytic metastasis)。其中成骨性骨轉移較為少見，最常出現於攝護腺癌骨轉移，而蝕骨細胞抑制劑對於成骨性骨轉移的作用較不清楚。蝕骨性骨轉移則可見於各類癌症 (包括攝護腺癌)，是一般比較常見的情況。

在蝕骨性骨轉移的情形下，蝕骨細胞的數量或功能會增加，使得骨骼的破壞提高，而可能導致各類骨骼相關併發症，如疼痛、骨折、高血鈣症、或神經壓迫等¹。蝕骨細胞抑制劑 (osteoclast inhibitors) 又稱為骨修飾劑 (bone-modifying agents)，可藉由抑制蝕骨細胞的活性而改善或避免上述併發症的發生。

蝕骨細胞抑制劑可分為雙磷酸鹽 (bisphosphonates) 及 RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand) 抑制劑兩種，這些藥物被證實可以降低骨骼相關的併發症，並改善蝕骨性骨轉移所造成的疼痛，因此為蝕骨性骨轉移疼痛治療的重要輔助性藥物³⁹⁻⁴¹。由於長期使用這

些藥物有 1-5% 的機率導致下顎骨壞死，故開始使用前必須先確認病人的牙齒狀況；若有需要進行牙科治療，應於開始使用蝕骨細胞抑制劑前完成。使用蝕骨細胞抑制劑期間，需注意口腔保健並避免牙科治療^{40,41}。

由於並非所有蝕骨細胞抑制劑皆有使用於蝕骨性骨轉移的適應症，故以下僅討論有蝕骨性骨轉移適應症的藥物。

4.5.1 雙磷酸鹽類藥物

雙磷酸鹽類藥物發展歷史較久，可區分為單純的雙磷酸鹽類藥物（如 clodronate）及新一代的 amino-bisphosphonates（如 pamidronate 及 zoledronic acid），而 aminobisphosphonates 對蝕骨細胞的效果更強³⁹。Clodronate 目前僅有口服劑型，劑量為每日 1,600 mg 單次服用；而口服使用時需特別注意其可能導致胃食道逆流、食道炎、以及潰瘍等問題，故服用時應搭配充份的水，且服用後 30-60 分鐘內不可平躺。Pamidronate 及 zoledronic acid 皆為針劑劑型，因此無口服用藥的問題。Pamidronate 的用法是每 3-4 週以 2 小時輸注給予 60-90 mg。腎功能不佳的病人不需調整劑量，但需延長輸注時間；而若 CrCl < 30 mL/hr 則輸注速度必須降至 20 mg/hr。Zoledronic acid 的用法則是每 3-4 週以 15 分鐘輸注給予 4 mg，腎功能不佳的病人需調整劑量⁴⁰。

雙磷酸鹽類藥物的副作用除了可能導致下顎骨壞死，及口服劑型特有的消化道傷害外，尚包括低血鈣症、類似感冒的症狀（如輕微發燒）、肌肉與關節酸痛等。

Clodronate 及 pamidronate 的健保給付目前較寬鬆，所有需要類鴉片藥物處理疼痛的蝕骨性骨轉移病人，不限原發癌別皆可使用。然而 zoledronic acid 則僅限於乳癌、攝護腺癌、及多發性骨髓瘤併有蝕骨性骨轉移之病人有健保給付。

4.5.2 RANKL 抑制劑

Denosumab (如 Xgeva[®]) 是目前唯一獲核准的 RANKL 抑制劑，而多項臨床試驗顯示其改善蝕骨性骨轉移疼痛的效果較 zoledronic acid 佳，也更能延遲骨骼相關副作用的出現⁴¹⁻⁴³。Denosumab 的用法是每 4 週以皮下注射給予 120 mg，以預防有骨轉移之癌症病人發生骨骼相關事件 (skeletal-related events)，腎功能不佳的病人不需調整劑量。除上述蝕骨細胞抑制劑均可能導致的下顎骨壞死外，由於 denosumab 導致低血鈣症的風險很高，所以在開始 denosumab 治療前，除非病人原有高血鈣症，否則所有病人每日應補充鈣質及維生素 D。目前健保僅給付 denosumab 使用於肺癌、乳癌、及攝護腺癌合併蝕骨性骨轉移。

4.6 特殊情況

癌症病人常併有骨骼肌肉疼痛，如神經系統病變而產生的肌肉張力緊縮，包括痙攣 (spasticity)、僵直 (rigidity)、或肌筋膜痛症候群 (myofascial pain syndrome)，這主要是因為病人長期處於緊張狀態，或因疼痛導致長期姿勢不良所致。除了復健和激痛點 (trigger point) 注射外，肌肉鬆弛劑 (如 chlorzoxazone、baclofen 等) 有助減輕病人此類骨骼肌肉的疼痛，但須留意肌肉鬆弛劑常見的副作用，如嗜睡、頭暈目眩等不適症狀³⁸。

Ketamine 屬於 NMDA 受體拮抗劑，因為慢性疼痛常會合併中樞神經系統的活化，包括 NMDA 受體活化，而導致中樞神經敏感化、痛覺敏感、以及產生類鴉片藥物耐受性⁴⁴。因此在某些情況下，當病人發生中度和重度癌症疼痛時，類鴉片藥物可能不是很有效。Ketamine 可用於改善類鴉片藥物無法達到有效止痛的情況，而與類鴉片藥物併用可能有助於控制癌性疼痛，但用於緩解癌症疼痛的效益與風險評估尚未真正被建立⁴⁵。雖然目前 ketamine 於癌症疼痛處置之相關研究的證據強度仍不足，但的確具有控制癌症疼痛的潛力^{8,45}。

表 4-1 常用輔助藥品使用方法與副作用¹

藥品	劑量	常見副作用
抗憂鬱劑 三環類抗憂鬱劑	Amitriptyline 起始劑量為 10-25 mg/ 每晚；視病人之耐受性，可於 4 週後提升至 100 mg/ 每晚。	嗜睡、乏力、噁心、尿液滯留、性功能減退、口乾、眼壓上升、心臟節律異常。
抗憂鬱劑 SNRIs	Duloxetine 起始劑量為每日 20-30 mg，應視病人之耐受性增加劑量，每週增加劑量至少 60 mg，而每日最大劑量可至 120 mg。 Venlafaxine 起始劑量為每日 37.5 mg，每週增加劑量，最高可至每日 225 mg。	噁心、嗜睡、頭暈、震顫、出汗、視力模糊、焦慮。 噁心、嗜睡、較高劑量時發生收縮壓性高血壓
抗癲癇劑 Carbamazepine Oxcarbazepine	Carbamazepine 用於治療三叉神經痛之起始劑量為每晚 100 mg，每週增量可至 200 mg，而每日服用 3 次，一般維持劑量為每天 400-800 mg；不過至少每 3 個月即須嘗試降低劑量或停藥。 Oxcarbazepine 用於癌症疼痛的輔助治療，起始劑量為每日 150 mg，每 4 日增量 1 次，最高至 600 mg，每日服用 2 次。	嗜睡、頭暈、便秘、共濟失調、再生不良性貧血、低鈉血症、皮疹、光敏感、噁心、白血球減少、肝毒性，HLA-B*1502 基因型的病人有較高史帝文生氏-強生症候群 / 毒性表皮溶解症的發生風險。 嗜睡、共濟失調、震顫、胃腸道障礙；可能產生具有危險性的低鈉血症，故建議使用前需檢驗基礎鈉含量，並在用藥 6 週和 8 週後再次檢驗。

藥品	劑量	常見副作用
抗癲癇劑 Gabapentinoids	Gabapentin 起始劑量為睡前 100-300 mg，每 3 日增量 50-100%，有效目標劑量為每日 900-3,600 mg，分成每日 2-3 次。 Pregabalin 起始劑量為每日 75 mg，每 4 日增量 75 mg，可調整至每日劑量為 600 mg，分成每日 2-3 次給予。	頭暈、嗜睡、乏力、胃腸不適、共濟失調、視覺與步態異常、腹痛、眼球震顫、皮疹、頭痛、認知功能障礙。 同上；其他副作用包括周邊水腫與體重增加。
外用製劑	Lidocaine 5% topical patch 每次貼 12 小時，再停用 12 小時；在 24 小時期間最多可同時使用 3 片，貼片亦可用剪刀減為更小片以符合疼痛區域面積。 高劑量辣椒素 (8% capsaicin cream)，對疱疹後神經痛的疼痛控制也有效。	局部皮膚刺激；罕見的全身性影響則包括心律失常、嗜睡、胃腸道障礙。 局部皮膚刺激。
皮質類固醇	Dexamethasone 較適合白天使用，一開始可先用低劑量，如每天口服 1 次 4-8 mg，後續劑量則隨著是否達到止痛效果或發生副作用而調整。重度急性疼痛發作或脊髓受壓迫時，使用高劑量 (16-32 mg) 可能更為合適。若使用皮質類固醇無效時，必須逐漸調降劑量後才停用，應避免長期使用。	胃腸功能紊亂 (即胃炎、潰瘍)、高血糖、高血壓、白蛋白低下、體液滯留、骨質疏鬆症、免疫抑制、肌病。

藥品	劑量	常見副作用
蝕骨細胞抑制劑 單純磷酸鹽類藥物	Clodronate 僅有口服劑型，劑量為每日 1,600 mg 單次服用，而口服使用時應搭配充份的水，服用後 30-60 分鐘內不可平躺。	口服劑型相關之胃食道逆流、食道炎、潰瘍等，以及下顎骨壞死、低血鈣症、類感冒症狀（如輕微發燒）、肌肉關節酸痛。
蝕骨細胞抑制劑 Aminobisphosphonates	Pamidronate 為針劑劑型，每 3-4 週以 2 小時輸注 60-90 mg；腎功能不佳的病人不需調整劑量，但需延長輸注時間；而若 CrCl < 30 mL/hr 則輸注速度必須降至 20 mg/hr。 Zoledronic acid 為針劑劑型，每 3-4 週以 15 分鐘輸注 4 mg，腎功能不佳的病人需調整劑量。	下顎骨壞死、低血鈣症、類似感冒症狀（如輕微發燒）、肌肉與關節酸痛；無口服劑型相關副作用。
蝕骨細胞抑制劑 RANKL 抑制劑	Denosumab (如 Xgeva [®]) 改善蝕骨性骨轉移疼痛的效果較 zoledronic acid 佳，也更能延遲骨絡相關副作用的出現。用法是每 4 週以皮下注射給予 120 mg，腎功能不佳的病人不需調整劑量。	下顎骨壞死，而引起低血鈣症的風險很高，所以在開始 denosumab 治療前，除非病人原有高血鈣症，否則所有病人每日應補充鈣質及維生素 D。
其他	Ketamine 或可用於改善類鴉片藥物無法達到有效止痛的情況，雖然目前用於癌症疼痛處置之相關證據強度仍不足，但具有控制癌症疼痛的潛力。	幻覺、妄想症、與現實脫節、焦慮、惡夢、視力模糊、暈眩、記憶力減退。

參考資料

1. Mitra R, Jones S. Adjuvant analgesics in cancer pain: a review. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 29:70-9.
2. Khan MI, Walsh D, Brito-Dellan N. Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted. *Am J Hosp Palliat Care* 2011; 28:378-83.
3. van den Beuken-van Everdingen MH, de Graeff A, Jongen JL, et al. Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review. *Pain Pract* 2017; 17:409-19.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain, Version 1.2018. 2018.
5. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21:144-50.
6. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012; 153:359-65.
7. McDonald AA, Portenoy RK. How to use antidepressants and anticonvulsants as adjuvant analgesics in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Support Oncol* 2006; 4:43-52.
8. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, et al. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med* 2013; 14:1505-17.
9. Tsui PY, Chu MC. Ketamine: an old drug revitalized in pain medicine. *BJA Education* 2017; 17:84-7.
10. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77:357-67.
11. Zgaia AO, Irimie A, Sandesc D, et al. The role of ketamine in the treatment of chronic cancer pain. *Clujul Med* 2015; 88:457-61.
12. Jonkman K, van de Donk T, Dahan A. Ketamine for cancer pain: what is the evidence? *Curr Opin Support Palliat Care* 2017; 11:88-92.
13. Mannino R, Coyne P, Swainey C, et al. Methadone for cancer-related neuropathic pain: a review of the literature. *J Opioid Manag* 2006; 2:269-76.
14. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Methadone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5:CD012499.
15. Leppert W, Buss T. The role of corticosteroids in the treatment of pain in cancer patients. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16:307-13.
16. Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4):CD010756.
17. Lin KT, Wang LH. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids* 2016; 111:84-8.
18. Mika J, Zychowska M, Makuch W, et al. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain - clinical and experimental studies. *Pharmacol Rep* 2013; 65:1611-21.
19. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci* 2017; 18(11). doi: 10.3390/ijms18112483.
20. Lee YC, Chen PP. A review of SSRIs and SNRIs in neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:2813-25.

21. Guan J, Tanaka S, Kawakami K. Anticonvulsants or Antidepressants in Combination Pharmacotherapy for Treatment of Neuropathic Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain* 2016; 32:719-25.
22. Murnion BP. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. *Aust Prescr* 2018; 41:60-3.
23. Dean L. Amitriptyline Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, et al., eds. *Medical Genetics Summaries*. 2017. US National Center for Biotechnology Information, Bethesda MD, USA. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425165/> [Accessed July 02, 2018]
24. Vadalouca A, Raptis E, Moka E, et al. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. *Pain Pract* 2012; 12:219-51.
25. Litzinger MHJ, Takeshita J, Litzinger M. SSRIs and Serotonin Syndrome. *US Pharm* 2008; 33:29-37.
26. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1):CD007115.
27. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14:162-73.
28. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med* 2011; 25:553-9.
29. McGeeney BE. Adjuvant agents in cancer pain. *Clin J Pain* 2008; 24:S14-20.
30. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428:486.
31. Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16:297-306.
32. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011; 364:1126-33.
33. Lin CH, Lu CH, Wang FJ, et al. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33:293-6.
34. Kim YS, Kim DW, Jung KH, et al. Frequency of and risk factors for oxcarbazepine-induced severe and symptomatic hyponatremia. *Seizure* 2014; 23:208-12.
35. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA* 2016; 315:1624-45.
36. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004; 45 Suppl 6:13-8.
37. Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, et al. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract* 2014; 14:32-42.
38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Survivorship, Version 2.2017*. 2017.
39. Zaporowska-Stachowiak I, Łuczak J, Hoffmann K, et al. Managing

- metastatic bone pain: New perspectives, different solutions. *Biomed Pharmacother* 2017; 93:1277-84.
40. Coleman R. The use of bisphosphonates in cancer treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1218:3-14.
 41. Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, et al. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39:97-104.
 42. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1125-32.
 43. Martin M, Bell R, Bourgeois H, et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2012; 18:4841-9.
 44. Parsons CG. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429:71-78.
 45. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6:CD003351.