

L'approccio terapeutico al dolore nel paziente fragile e multiproblematico

Pierangelo Lora Aprile

Responsabile Area Dolore SIMG

Introduzione

Il cambiamento demografico, legato in parte all'aumento della vita media determinato dal miglioramento delle "cure", unito alle attese di vita della popolazione, ha generato nuovi soggetti bisognosi di cure: non tanto persone affette da distinte e definite malattie, quanto persone portatrici di più patologie incidenti contemporaneamente e per tutta la durata della loro vita. Questo comporta sia un cambiamento dell'orientamento dei sistemi di cura (il tramonto della visione ospedalocentrica o superspecialistica), sia un cambiamento delle modalità di approccio alla cura stessa. La stessa visione "olistica", originalità e vanto del buon medico di famiglia per l'approccio di cura al paziente è di per sé non più sufficiente. L'approccio olistico tiene conto infatti di tutto ciò che riguarda la persona nel suo "insieme", mentre il risultato atteso oggi, in termini di obiettivi di salute, è influenzato non solo da fattori biologici dell'individuo (specifici delle malattie) o da fattori psicologici legati alla capacità di farvi fronte (specifici della persona), ma

anche da determinanti non biologici e indipendenti dalla capacità di "coping" (status sociale, presenza di familiari, status economico, ambiente di vita, accessibilità alle cure, ecc.), che interagiscono tra loro in maniera dinamica. Tutto questo delinea da un lato, sul fronte della prevenzione, il soggetto "fragile", condizione prima d'ora sconosciuta e dall'altro lato della cura una medicina che qualcuno definisce "medicina della complessità". In questo quadro l'approccio al controllo del dolore cronico assume ancor più rilievo da un lato per la maggior attenzione richiesta al medico nell'applicare il nuovo concetto di terapia "multimodale", che si avvale dell'utilizzo contemporaneo di più farmaci, ma dall'altro lato per il circolo virtuoso che può essere innescato da una diminuzione dell'intensità del dolore (maggiore mobilità, beneficio psicologico, aderenza alla terapia) nella persona a rischio di fragilità.

Comorbidità e politerapia

Il "primo livello" di una medicina "complessa" è la comorbidità, definita come contemporanea presenza di due o più patologie che richiedono trattamenti concomitanti. Le conseguenze sono a tutti note: la ridotta adesione da parte del paziente alle terapie, l'aumentato rischio di interazioni e di reazioni avverse, l'aumento di prescrizioni inappropriate, l'effetto su costi socio-sanitari. Comorbidità e politerapia correlano con l'età delle persone. Il rapporto dell'ISTAT mostra che, tra la popolazione degli ultrasessantacinquenni, il 40% è affetto da almeno una malattia cronica, il 18% ha limitazioni funzionali nelle attività della vita quotidiana (disabilità), il 68% delle persone con disabilità presenta almeno 3 malattie croniche¹. La comorbidità è una delle cause per cui le linee guida, basate sulle evidenze prodotte dai grandi studi (relativi molto spesso solo a una determinata malattia) sono difficilmente applicabili in "usual care". Anzi l'applicazione puntuale delle linee guida relative alle singole patologie, nei pazienti comorbidi, rischia di provocare prescrizioni inappropriate. Carbonin², esaminando più di 9.000 pazienti ammessi a reparti di medicina interna e geria-

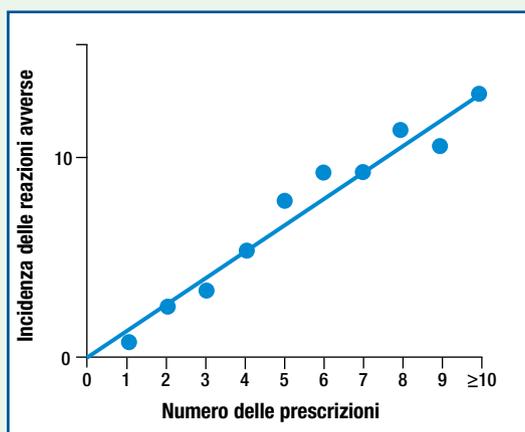


Figura 1

Variations della incidenza delle reazioni avverse in funzione del numero di prescrizioni (da Carbonin et al., 1991, mod.)².



tria, ha dimostrato che l'incidenza delle reazioni avverse ai farmaci correla in modo lineare con il numero di farmaci prescritti e la politerapia resta il primo fattore causa di reazioni avverse (Fig. 1).

La politerapia aumenta la difficoltà del paziente a seguire bene la cura farmacologica, soprattutto nella terapia del dolore cronico, campo in cui vi è una scarsa attenzione al problema di per sé (spesso considerato un epifenomeno della malattia di base). Viene a meno cioè la cosiddetta "compliance", generalmente intesa come la capacità del paziente di adeguarsi "passivamente" alle prescrizioni del medico. Questo termine è di fatto superato dalle nuove e auspicate modalità nella relazione medico-paziente. Per questo, soprattutto nella terapia del dolore, ma non solo, è da perseguire l'aderenza terapeutica, intesa come partecipazione attiva del paziente al progetto di cura che avviene di norma dopo la piena accettazione e condivisione del trattamento stesso. Il miglioramento della aderenza non può che passare attraverso una "alleanza terapeutica", intesa come deli-

berazione finale di un progetto che vede da un lato il medico (esperto nella terapia del dolore) e dall'altro lato il paziente (esperto di "se stesso"). Gli obiettivi di salute, in questo caso il controllo del dolore, possono essere raggiunti solo se condivisi. L'utilizzo, nella terapia del dolore, di farmaci che per l'immaginario collettivo sono da ritenere "pericolosi" (per esempio i farmaci oppiacei, ma anche alcuni antidepressivi, antiepilettici, ecc.) e la cui assunzione deve proseguire nel tempo, rappresentano fattori che rendono assolutamente determinante una alleanza terapeutica. A volte questa "alleanza" può richiedere la stesura di un *care-plan*, in cui sono riportati gli obiettivi di cura e i risultati attesi.

La *World Health Organization* (WHO) (Organizzazione Mondiale della Sanità, OMS) afferma che la non-aderenza ai farmaci è un fenomeno serio, di vaste dimensioni e con notevoli conseguenze sia per i singoli pazienti sia per la comunità³.

Il risultato finale di una ottimale aderenza, misurabile con strumenti che registrano puntualmente tutte le prescri-

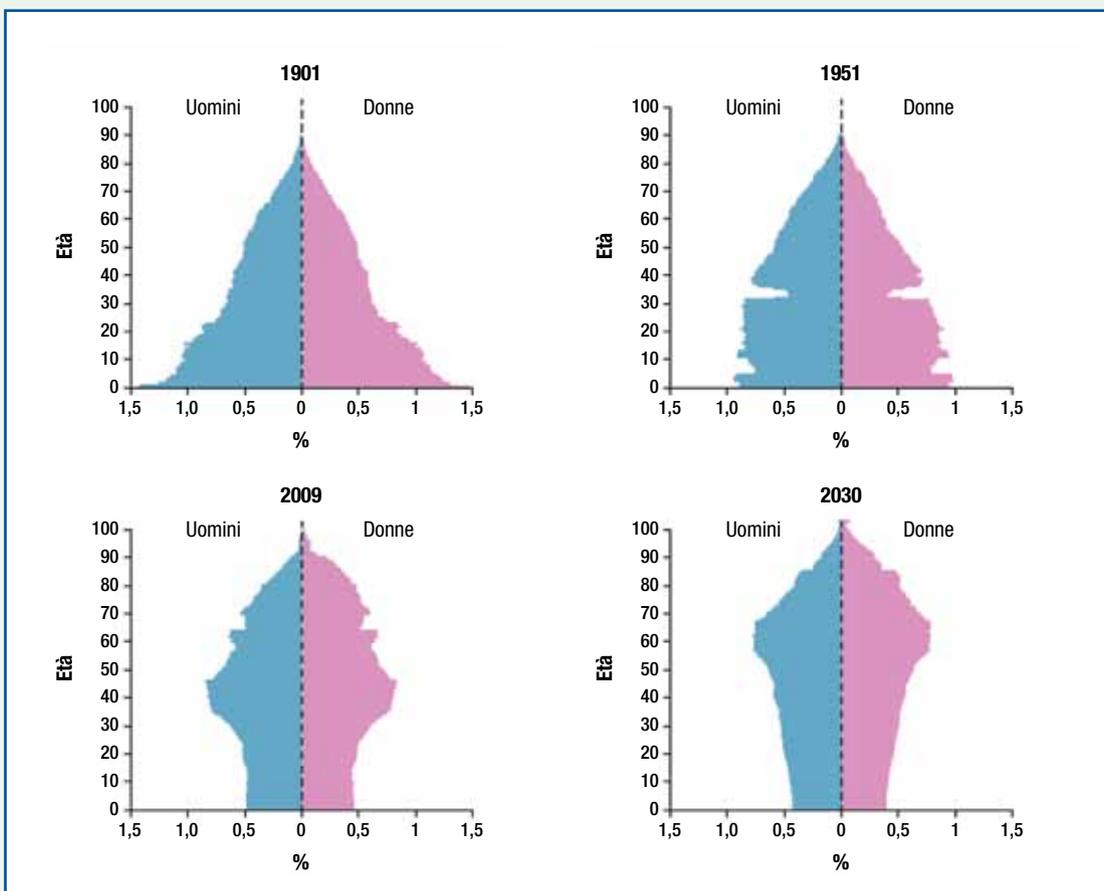


Figura 2

Distribuzione per età e sesso della popolazione italiana negli anni 1901, 1951, 2009 e proiezione 2030 (da ISTAT 2008 e 2010; Human Mortality Data Base, 2010)^{1 5}.

Terapie del dolore



Terapie del dolore

zioni (Mille-GPG®) è la “persistenza” delle prescrizioni, intesa come disponibilità del paziente a rispettare nel tempo le indicazioni del trattamento.

La persistenza esprime la continuità d'uso del farmaco e correla a sua volta con la percezione di un vantaggio personale, di un maggior benessere, fisico e psichico, rispetto alla non assunzione del farmaco. In psicologia questo meccanismo virtuoso viene descritto come “ricompensa” (“reward”): esso regola tutte le azioni umane e, in ogni circostanza, porta a ripetere il comportamento che garantisce la migliore gratificazione personale, a livello fisico o psichico. Ciò vale anche per le terapie mediche, soprattutto in caso di patologie o dolore cronici⁴. Pertanto, indagare la soddisfazione d'uso di un farmaco è essenziale per valutarne l'efficacia.

Nel caso della terapia antalgica di lungo periodo, tale soddisfazione dipende essenzialmente da tre fattori: il massimo effetto analgesico; i minimi effetti collaterali; il migliore impatto sulla qualità della vita. Un corollario estremamente significativo di questa relazione è che, a parità di potenza farmacologica, l'aderenza è il fattore più importante nell'ottimizzazione dell'effetto antalgico.

Anziani – fragilità – disabilità

L'Italia è fra i Paesi con la più alta percentuale di anziani. La diminuzione della mortalità che si è registrata negli ultimi decenni ha prodotto un aumento degli anziani senza precedenti. Il forte declino della mortalità ha profondamente modificato la struttura per età della nostra popolazione (Fig. 2)⁵. Il cambio di forma delle “piramidi” della popolazione italiana segna inevitabilmente un cambio di bisogni di salute della popolazione.

Fra i soggetti con età superiore ai 65 anni, il 30% non è affetto da alcuna patologia importante (robusti), il 20% riferisce una patologia cronica senza particolari effetti sulla funzione fisica e cognitiva e il 50% presenta morbilità croniche multiple, con conseguenti problemi di mobilità o difficoltà nello svolgimento delle attività della vita quotidiana in almeno il 40% dei casi. Dei soggetti con più di 70 anni, il 10% ha uno stato di salute instabile, affetto da comorbilità complesse e va incontro a un rapido deterioramento delle capacità fisiche e cognitive.

La fragilità, nella sua definizione più semplice⁶, è intesa come uno stato di maggiore vulnerabilità dell'individuo agli stress, una situazione complessa associata a numerose condizioni in cui ciò che rileva è soprattutto la precarietà dell'equilibrio psico-fisico. Precarietà che predispone a esiti negativi al minimo affacciarsi di condizioni anche non particolarmente impegnative, ma che inevitabilmente portano l'individuo verso la disabilità.

La disabilità invece, secondo la definizione ultima

dell'OMS, è definita come “una limitazione o una perdita – derivante da una alterazione – della capacità di eseguire una attività nella maniera o nel range considerato normale per un essere umano”⁷.

Il riferimento al termine “attività” è inteso, nella maggior parte dei casi, come “capacità lavorativa”, ma è necessario comprendere anche la restrizione alla partecipazione alle varie attività della vita che sono proprie degli individui di quell'età. La disabilità può essere allora valutata solo misurando *le performance e la qualità di vita*. Nella pratica clinica l'unico dato obiettivo da esaminare, che stima il grado di disabilità dei pazienti, è la misura di ciò che i pazienti non riescono a fare e la riduzione della qualità di vita intesa come distanza tra ciò che il malato desidera fare e ciò che il malato può fare.

La *disabilità* riguarda l'area della limitazione funzionale. Un aspetto qualificante di questa ricerca⁶ è stato quello di dimostrare che la condizione di fragilità, comunque definita, è di gran lunga il fattore di rischio più importante per il decadimento funzionale sia fisico che cognitivo, indipendentemente dalla diagnosi di malattia. Quindi, l'obiettivo degli interventi di prevenzione della disabilità nella popolazione anziana dovrebbe essere mirato a identificare i soggetti a “rischio”, cioè i fragili, al fine di mettere in atto misure che possano prevenire l'evoluzione della fragilità in disabilità.

Il dolore è uno dei fattori “etiologici” identificati come “precursori” potenzialmente trattabili per evitare una condizione di fragilità, insieme ad anoressia, inattività, cadute, diabete mellito⁸. Il dolore determina inattività e/o limitazione della mobilitazione, conseguente perdita di massa muscolare (sarcopenia) e diminuzione delle performance fisiche dell'individuo. Una terapia del dolore appropriata e aggressiva previene dunque la sarcopenia e la fragilità.

Purtroppo non sempre il controllo del dolore è seguito dalla ripresa delle abilità. La presenza di dolore cronico e di disabilità incide sempre sulla *qualità di vita*, ma anche in questo caso purtroppo non sempre il recupero delle abilità e la scomparsa del dolore migliorano di per sé la qualità di vita, anche se sono ovviamente delle premesse ineludibili.

L'approccio farmacologico “multimodale” al dolore cronico

Alcune recenti acquisizioni nel campo della patofisiologia del dolore stanno modificando l'approccio farmacologico al dolore cronico. In particolare si dà molto valore, ai fini della impostazione della terapia, al “sito” (*Pain Generator*) in cui origina il dolore perché questo permette un trattamento mirato ai meccanismi che si sviluppano nel sito stesso.



Sono tre i siti da cui può originare il dolore: i nocicettori periferici, la fibra nervosa del primo neurone, la fibra nervosa del secondo neurone o più in generale il sistema nervoso centrale.

Sono ormai acquisiti alcuni altri meccanismi. Si stanno rivalutando molto i meccanismi legati alla infiammazione periferica come uno dei più importanti "Pain Generator" e i fenomeni legati alla amplificazione del dolore e all'aumento della sua percezione in sede periferica (allodinia-iperalgnesia) si riconoscono come espressione di sensibilizzazione dei neuroni spinali⁹. A questo riguardo, assume notevole importanza la sinapsi delle corna posteriori del midollo, quale sede dove il segnale doloroso che giunge dalla periferia può essere amplificato e modulato¹⁰. La stessa definizione di dolore neuropatico negli ultimi anni ha subito una precisazione molto più netta, poiché anche IASP la definisce come *lesione di una fibra nervosa o di una malattia* e sottolinea che non si tratta tanto di una "diagnosi", ma di una descrizione clinica, che tale deve restare in attesa di conferme, da parte di centri specialistici, che dimostrino l'esistenza della lesione o della malattia stessa¹¹.

L'attuale terapia farmacologica del dolore cronico tende a scegliere modalità combinate, con più di un farmaco¹². L'azione quindi diventa sinergica con la scelta volta a volta di farmaci che agiscono a livello periferico sui nocicettori (antinfiammatori e steroidi), a livello della fibra nervosa (inibitori dei canali del sodio), a livello sinaptico come modulatori (paracetamolo, oppiacei) o come riduttori della instaurata sensibilizzazione spinale (alfa-2 delta ligandi, alcuni antidepressivi, baclofene, clonazepam, ecc.).

Questa modalità permette, in certi casi, di agire con dosi di farmaco più basse e diminuire l'incidenza di effetti indesiderati.

Purtroppo esiste anche il rovescio della medaglia. L'assunzione contemporanea di più farmaci aumenta il rischio di effetti indesiderati legati al fenomeno complesso, ma estremamente importante delle interazioni. Interazioni tra gli stessi farmaci prescritti per il controllo del dolore, ma nel caso di malati in politerapia, interazioni (molto frequenti perché numericamente rilevanti) con i farmaci che il paziente assume (o dovrebbe assumere) in modo continuativo. Inoltre, una terapia combinata deve essere sempre valutata con molta attenzione nei soggetti "fragili", in primis gli anziani, molto più vulnerabili dagli effetti nocivi delle interazioni, che possono provocare effetti a "cascata" disastrosi, condurre ad accessi in Pronto Soccorso e a ricoveri ospedalieri.

La ricerca farmacologica, nel campo della terapia del dolore, è orientata sempre di più a trovare nuove molecole capaci di agire su più meccanismi del dolore (per esempio azione modulatoria e azione de-amplificante).

Mentre sul dolore lieve moderato era già presente una molecola con meccanismo d'azione combinato (tramadolo, che ha un'azione complessa sulle vie inibitorie spinali in parte sui recettori per gli oppiacei e in parte sulla via serotoninergica e noradrenergica), oggi il capostipite di una nuova generazione di farmaci, indicato per il dolore grave, con meccanismo combinato, è il tapentadolo (azione sui recettori oppiacei e sulla via noradrenergica).

Anziani – politerapia e terapia del dolore

Nel paziente anziano o molto-anziano in politerapia il problema del medico di medicina generale è scegliere un regime terapeutico appropriato rispettando il delicato equilibrio tra i vantaggi reali che il controllo del dolore potrebbe comportare sulla qualità di vita e il rischio di interazioni farmacologiche e/o di effetti indesiderati, spesso complicati da conseguenze anche gravi.

Nei confronti della terapia del dolore tuttavia è più facile rilevare una discriminazione omissiva nei riguardi dell'anziano fragile. La Figura 3 mostra il risultato di alcuni studi condotti negli Stati Uniti¹³, confermati da analoghi studi in Italia¹⁴, in cui si dimostra che quanto più un soggetto è anziano e tanto meno ha possibilità di ricevere farmaci analgesici, soprattutto oppiacei.

Questo atteggiamento non può essere giustificato a priori: nessun trattamento è controindicato "per età", mentre invece è opportuna una attenta valutazione del rischio/beneficio. In un recente studio di Spitz¹⁵ sulla percezione dei medici di medicina generale sulla prescrizione di oppiacei nel paziente anziano con dolore cronico sono emerse molte controversie. Il 96% dei medici partecipanti ai Focus Group utilizzavano oppiacei, ma non in "prima linea". Le barriere alla prescrizione erano soprattutto legate alla impossibilità di rendere oggettivo il dolore, la paura di fare danni, la riluttanza dei famigliari del paziente.

L'approccio alla terapia del dolore che prevede di identificare clinicamente il sito dove origina il dolore (*Pain Generator*) e i meccanismi patogenetici sottesi è di grande aiuto per la scelta razionale dei farmaci. Questo permette di discriminare la reale necessità di utilizzare i farmaci antinfiammatori, spesso controindicati nel paziente anziano multiproblematico o potenzialmente pericolosi per i loro effetti collaterali. Il dolore "meccanico-strutturale", per esempio, che ha una prevalenza significativa nei pazienti anziani, origina da nocicettori non "sensibilizzati" da processi infiammatori, quindi con una "soglia di stimolazione" normale; in questi casi il nocicettore genera dolore perché sollecitato da stimoli ad "alta intensità" legati alla degenerazione delle strutture osteo-cartilaginee deputate al sostenere il carico



Terapie del dolore

del corpo (colonna, anche, ginocchia, ecc). Anche le fibre nervose molto più spesso coinvolte (fibre A-delta, mieliniche, a conduzione veloce) sembrerebbero indicare in questi casi che si tratta di dolori "acuti" che si ripresentano puntualmente sotto-carico, mentre essi sono destinati a cessare in posture di riposo. Il dolore meccanico-strutturale, tipico dei soggetti con artrosi evoluta, è quindi in realtà un dolore che persiste nel tempo, ma con le caratteristiche simili al dolore acuto fisiologico. È del tutto evidente che in questi casi i farmaci antinfiammatori non sono appropriati, mentre una soluzione, prospettata dal gruppo di lavoro ministeriale nel "manuale" distribuito a tutti i medici di famiglia¹⁶, potrebbe prevedere la prescrizione di farmaci antalgici con azione modulatoria a effetto rapido (paracetamolo da solo o in associazione con oppiacei), in via "profilattica", prima di compiere il movimento causa di dolore (per esempio 30 minuti prima di alzarsi dal letto).

In presenza di dolore nocicettivo sostenuto da un processo infiammatorio certo, l'utilizzo dei FANS dovrebbe essere comunque limitato al periodo strettamente necessario a ripristinare la soglia del nocicettore "sensibilizzato", per poi continuare con farmaci modulatori. Quando è presente un'area di dolore "riferito" con segni positivi rilevabili (allodinia secondaria) l'utilizzo dei farmaci ad azione sinaptica (che riducono l'amplificazione del dolore) deve essere attentamente valutata. Alcuni farmaci molto efficaci come l'amitriptilina non sono indicati nelle persone anziane e gli effetti indesiderati degli alfa2-delta ligandi (sonnolenza) possono non essere ben tollerati.

Può capitare quindi che di tutti i farmaci antalgici quelli con profilo di sicurezza migliore siano i farmaci oppiacei. Recentemente sono stati immessi in commercio alcuni prodotti contenenti associazioni di molecole con azione modulatoria (tramadolo/paracetamolo e ossicodone/paracetamolo). Nel caso di tramadolo/paracetamolo si è dimostrata una azione sinergica utilizzando basse dosi dei due principi attivi¹⁷. Il "nuovo farmaco" presenta sia un sinergismo (azione antalgica con meccanismi diversi), sia un potenziamento (complementarietà cinetica con rapido inizio di azione e prolungato effetto analgesico). Peralto le basse dosi utilizzate consentono di contenere gli effetti indesiderati legati soprattutto al tramadolo.

Ultimo capitolo, ma non meno importante, è quello delle interazioni tra farmaci e delle possibili conseguenze avverse (*Adverse Reaction Drug*, ADR). Si tratta di argomento assai complesso poiché le interazioni tra farmaci sono molteplici e, soprattutto per i farmaci di recente immissione, in gran parte sconosciute nella loro reale dimensione quali-quantitativa in *usual care*. Infatti le tabelle in cui sono riportate le possibili interazioni riportano un gran numero di farmaci, tanto da poter essere difficilmente utilizzabili nella pratica quotidiana. Per contro altre tabelle, semplificate, riportano interazioni che considerano categorie di farmaci (per esempio "oppiacei") senza tenere in debito conto le singole molecole, che hanno ADR diverse per qualità e rilevanza.

Nella categoria "oppiacei" la scelta della molecola potrebbe tenere conto della via metabolica utilizzata in corso di politerapia. Associare infatti farmaci metabolizzati dal citocromo P450 può aumentare il rischio di

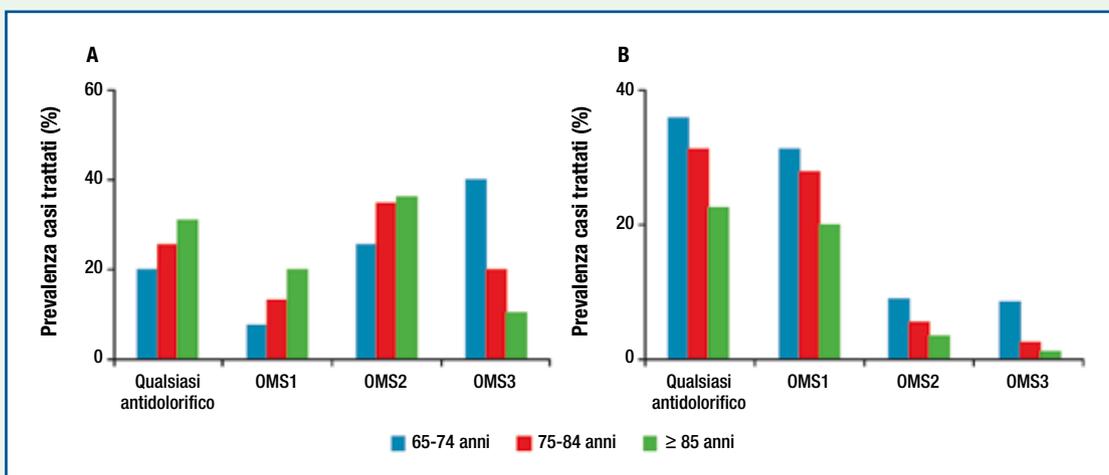


Figura 3

A. Utilizzazione degli antidolorifici nelle *Nursing Home* statunitensi: quanto più uno è anziano e con dolore da cancro, tanto meno ha probabilità di ricevere antidolorifici, soprattutto quelli indicati per un'azione analgesica maggiore (OMS 2 e 3: oppioidi) (da Bernabei et al., 1998, mod.)¹³. B. Risultati del tutto sovrapponibili sono stati osservati in uno studio italiano su anziani in ADI (da Landi et al., 2001, mod.)¹⁴.



ADR e alcuni autori¹⁸ hanno provato anche a calcolare l'impatto economico che tali scelte possono determinare. I costi dopo 6 mesi di terapia erano significativamente più elevati nei soggetti esposti alla esposizione di due o più farmaci metabolizzati per la via del citocromo P450. Sarebbe molto auspicabile che, per la terapia del dolore, vi fosse uno strumento specifico nelle cartelle gestionali in uso ai medici di medicina generale, che aiutasse a rilevare le possibili interazioni tra farmaci prescritti al momento e farmaci continuativi e ne valutasse la rilevanza, per esempio graduando il "peso" delle possibili ADR.

Conclusioni

I cambiamenti demografici dicono che gli "anziani fragili" sono in continuo aumento e questo comporta un aumento correlato delle patologie che, provocando dolore, limitano le attività e riducono la qualità di vita.

La terapia del dolore può rappresentare un'ancora di salvezza, innescando un circolo virtuoso che tende a limitare la disabilità. La multi problematicità dei soggetti fragili impone tuttavia un rigoroso approccio personalizzato, che tenga conto, oltre alle controindicazioni legate alle patologie di base, dei farmaci assunti in via continuativa, e dei farmaci prescritti per controllare il dolore. Questo approccio trae un notevole beneficio dalla "tipizzazione" del dolore che, identificando il "pain generator", permette la scelta razionale dei farmaci.

Una area critica, e anche di maggiore inappropriata prescrizione, nei soggetti grandi anziani e fragili, è rappresentata dal dolore "meccanico-strutturale" dove è irrazionale l'utilizzo dei FANS e l'approccio più sicuro è la prescrizione di farmaci modulatori a rapida azione (paracetamolo, oppiacei associati a paracetamolo) assunti in via profilattica prima del movimento.

Bibliografia

- 1 Istat. *Previsioni demografiche 1° gennaio 2007-1° gennaio 2051*. Collana Nota informativa, 2008. www.istat.it.
- 2 Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, et al. *Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients?* J Am Geriatr Soc 1991;39:1093-9.
- 3 World Health Organization. *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. Geneva: WHO 2003.
- 4 Graziottin A. *Terapia del dolore: perché seguire bene le cure farmacologiche è essenziale per stare meglio?* Schede Mediche 2008. www.fondazionegraziottin.org/scheda
- 5 *Human Mortality Database*. www.humanmortality.org
- 6 Ministero della Salute. *Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano*. Quaderni del Ministero della Salute n. 6, novembre-dicembre 2010
- 7 World Health Organization. *The international classification of impairments, disability and handicap: a manual of classification relating to consequences of diseases*. Geneva: WHO 1980.
- 8 Morley JE, Mitchell Perry III H, Douglas KM. *Editorial something about frailty*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002;57:M698-704.
- 9 Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. *NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment*. Pain 2011;152:14-27.
- 10 Latremoliere A, Woolf CJ. *Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity*. J Pain 2009;10:895-926.
- 11 IASP - International Association for the Study of Pain. IASP/Taxonomy: www.iasp.org
- 12 Mao J, Gold MS, Backonja MM. *Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies*. J Pain 2011;12:157-66.
- 13 Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. *Management of pain in elderly patients with cancer. SAGE Study Group. Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology*. JAMA 1998;279:1877-82.
- 14 Landi F, Onder G, Cesari M, et al. *Pain management in frail, community-living elderly patients*. Arch Intern Med 2001;161:2721-4.
- 15 Spitz A, Moore A, Papaleontiou M, et al. *Primary care providers' perspective on prescribing opioids to older adults with chronic non-cancer pain: a qualitative study*. BMC Geriatrics 2011;11:35.
- 16 Ministero della Salute. *Il dolore cronico in Medicina Generale*. Milano: Value Relations International 2010.
- 17 McClellan K, Scott LJ. *Tramadol/paracetamol*. Drugs 2003;63:1079-86.
- 18 Summers K, Puenpatom NR, Ben-Joseph R, et al. *Economic impact of potential drug-drug interactions in opioid analgesics*. J Med Econ 2011;14:390-6.

