

La prescrizione degli oppioidi: l'arte della comunicazione a due vie

Opioids prescription: the art of the two-way communication

Summary

The treatment of moderate-severe chronic pain with opiates is included in the WHO guidelines and in numerous international consensus documents. However the use of opiates has been hampered in various countries, particularly in Italy, owing to fears of misuse and objective prescription difficulties. The prescription simplification regulations recently issued in Italy should boost their use. Good doctor-patient communication is crucial both to avoid mistakes in using these pharmacological agents and to prevent some of the most frequent undesirable effects, thus improving treatment compliance. This review reports some practical, easily applicable suggestions for managing outpatients with pain when prescribing opiates. Preventing mistakes in the prescription and in the interpretation and understanding of the efficacy and possible adverse reactions is essential in order to make the treatment more acceptable to patients.

Mammucari M, Fiore M, Geppetti P. Opioids prescription: the art of the two-way communication. *Trends Med* 2010; 10(3):135-141.

©2010 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Massimo Mammucari[§], Michele Fiore[#], Pierangelo Geppetti^{*}

[§]Medico di Continuità Assistenziale, Medical Advisor Centro Consulenze srl

[#]Medico di Assistenza Primaria, ASL VT4

^{*}Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica, Università di Firenze, Firenze, Italia

Key words:
drug*
interaction
opioid*
adverse reaction
counseling



Massimo Mammucari

Email: massimo.mammucari@libero.it

La prescrizione di qualunque farmaco è generalmente considerata la tappa finale della visita medica, evento oltre il quale il medico “affida” al paziente la responsabilità di osservare con scrupolo quanto prescritto in forma scritta (ricetta) e quanto consigliato verbalmente. Tuttavia l'esperienza clinica e vari *reports* della recente letteratura testimoniano quanto sia delicata questa fase, durante la quale possono innescarsi le cause di alcuni tra i più frequenti errori nell'uso dei farmaci^{1,2}. Molto spesso i medici di assistenza primaria e di continuità assistenziale prescrivono un nuovo farmaco, attuano un aggiustamento della posologia di molecole già assunte (e non sempre da essi prescritti) o sospendono precedenti terapie. Ciascuna di queste azioni richiede una comunicazione ap-

propriata e, al momento del rilascio della prescrizione, occorre tener conto delle condizioni generali del malato, del suo stato psicologico, dell'età e della capacità di memorizzare le indicazioni date³. Altre volte, specie con i soggetti più anziani, occorre porre attenzione anche ai potenziali errori di assunzione di farmaci “simili”, precedentemente prescritti ed ancora a disposizione del malato o utilizzati dai familiari conviventi. Anche le indicazioni scritte, vanno rilasciate con estrema attenzione per evitare che sigle mediche simili e qualche volta confondenti vengano male interpretate^{4,5}. Particolare cautela va poi posta quando i farmaci prescritti hanno una ristretta finestra terapeutica o vengono gestiti direttamente dal paziente e non da appropriati *care-givers*⁶. Anche durante il consul-

to telefonico, una circostanza particolarmente frequente, possono generarsi incomprensioni causa di potenziali errori di assunzione delle terapie suggerite⁷. Tali evidenze suggeriscono l'importanza della comunicazione medico-paziente, che necessariamente deve essere a due vie, e paziente-farmacista⁸. I potenziali rischi per il paziente associati a difetti di questa doppia via di comunicazione e le modalità per ridurre tali rischi sono oggetto di apposite iniziative di consensi scientifici^{9,10}. Ne consegue che, da un lato, il medico deve sapere utilizzare un'appropriata comunicazione, adattandosi al malato, mettendolo a proprio agio ed in condizioni di riferire esattamente i dati anamnestici necessari, dall'altro il malato deve cercare di comprendere appieno i consigli del medico ed attuarli senza modifiche frutto di cattive interpretazioni. Con questo articolo intendiamo condividere alcune modalità di comunicazione con il paziente sottoposto a terapia antalgica con oppiacei, allo scopo di evitare errori di assunzione. Recentemente, infatti, è stata introdotta una modifica delle modalità di prescrizione di tali farmaci ed una nuova legge (15 Marzo 2010) ne convalida definitivamente l'autorevolezza ed è atteso che un maggior numero di pazienti venga avviato al trattamento con oppiacei. E' nostra opinione che una gestione ottimale della terapia con oppiacei debba prevenire i potenziali errori, mettendo sia il medico che il paziente "in sicurezza", una condizione, questa, necessaria perché le agevolazioni prescrittive degli oppiacei, garantite dalle nuove norme, si traducano in un appropriato uso di questa classe di farmaci evitando gli

ostacoli propri derivanti dall'insicurezza del medico¹¹. L'uso di tali farmaci comporta un approfondimento anamnestico e farmacologico, ancor più nel caso del medico di continuità assistenziale che più spesso si trova a dover gestire pazienti di cui non ha una conoscenza storica.

Anamnesi farmacologica

L'anamnesi farmacologica è necessaria prima di prescrivere qualunque terapia, ma va tenuto conto che spesso i pazienti tendono ad omettere o a dimenticare (involontariamente) informazioni fondamentali. Va quindi investigato, oltre che sull'uso di farmaci anche l'assunzione di fitoterapici, vitamine, integratori alimentari ed altri prodotti da banco, oltre che l'eventuale assunzione di particolari cibi o bevande che possono essere causa di interazione con i medicinali. Molti pazienti, all'incalzare dell'*interrogatorio* farmacologico si insospettiscono, manifestano resistenza o, non comprendendo la ragione di tale indagine, diventando poco collaborativi. E' quindi utile premettere, prima di iniziare l'anamnesi farmacologica, che il medico porrà una serie di domande volte a comprendere se si sia venuti a contatto con sostanze chimiche potenzialmente dannose o che potrebbero diventarlo se associate ai farmaci analgesici che si intende prescrivere. In alcuni casi, particolarmente negli anziani, è noto che il soggetto è spesso in grado di riferire correttamente la forma della compressa o il colore della confezione, ma quasi mai il nome corretto della specialità medicinale di cui fa uso. Una raccol-

ta accurata dei farmaci che il paziente assume è importante non solo per comprendere se stia già assumendo altri farmaci antalgici, ma anche per individuare molecole eventualmente assunte, supplementi dietetici o qualsiasi altro componente in grado di interferire con l'oppioide che si desidera introdurre nel piano terapeutico. In questi casi è auspicabile farsi mostrare dal paziente le confezioni dei farmaci assunti, chiedendo per ciascuno di esse la posologia giornaliera: l'esperienza insegna che la visione della confezione aiuta sensibilmente a ricordare la posologia dei farmaci assunti e risveglia il ricordo di utili indicazioni da fornire al medico.

A volte i pazienti tendono a non considerare medicamentose sostanze che invece sono farmacologicamente attive e a tale proposito va indagato anche sull'eventuale uso di erbe medicinali (è noto che molte pazienti ignorano gli effetti sulla contrattilità uterina di *Borragine*, *Consolida*, *Fanfara*, così come spesso non conoscono gli effetti della *China* e della *Gensiana* sul sapore del latte materno) che potrebbero spiegare effetti altrimenti attribuiti alle terapie analgesiche contemporaneamente assunte.

La prescrizione del farmaco

Alla fase anamnestica farmacologica, segue la decisione terapeutica e quindi la prescrizione. Quando si introduce un nuovo farmaco occorre condividere con il paziente gli effetti clinici desiderati, i tempi di efficacia ed i possibili effetti indesiderati. Particolare attenzione va posta nella prevenzione degli effetti collaterali, spesso

intrinseci nel meccanismo d'azione (come la stipsi e la sonnolenza per gli oppiacei) informandone in anticipo il paziente: questa semplice misura contribuisce ad evitare casi di sospensione, o di riduzione arbitraria del dosaggio, conseguenza frequente quando il paziente non si aspetta l'evento anche se lieve. In sostanza si tratta della stessa comunicazione che daremmo al paziente per prevenire la repentina sospensione del trattamento se non avvertissimo che possono comparire sonnolenza con l'antistaminico, l'aumento della diuresi con il diuretico, il gonfiore delle caviglie con il calcio antagonista, o la riduzione della frequenza cardiaca con il beta bloccante. Del resto, per quanto il medico possa scegliere la molecola con il miglior rapporto rischio/beneficio per quel determinato paziente, la possibilità di incorrere in uno degli effetti collaterali (o eventi avversi) è sempre presente. Nel caso degli oppiacei i più comuni effetti sono rappresentati da nausea, vomito, sonnolenza, anche se a volte essi possono attenuarsi nei giorni successivi all'avvio della terapia. Altri effetti possono perdurare nel tempo, come ad esempio la stipsi. Tali eventi costituiscono il modello su cui basare una corretta comunicazione medico-paziente: poiché sono comuni a tutti gli oppiacei ed associati ad una riduzione della compliance. L'informazione del paziente e l'avvio di suggerimenti preventivi, quali una dieta appropriata (ricca in fibre) ed una buona idratazione, consentono di prevenire alcuni di tali effetti¹²⁻¹⁴. Inoltre, sembra utile riferire al paziente la tipologia di principio attivo prescritto o se il farmaco prescrit-

to contenga uno o due principi attivi. Quest'ultima informazione è utile quando dei due principi attivi uno sia facilmente reperibile anche in altre specialità medicinali e magari oggetto di frequente automedicazione, come nel caso del paracetamolo.

Informazioni sulla posologia

Quando si indicherà la posologia del farmaco sarà opportuno essere chiari sia sul numero di compresse da assumere nell'arco della giornata sia sugli orari di assunzione. Con gli oppiacei può essere opportuno iniziare la terapia la sera, prima di coricarsi. Gli analgesici centrali possono indurre sonnolenza e, come per benzodiazepine ed antistaminici, una prima dose serale permette al paziente di testare il grado di tale (eventuale) effetto con maggiore tranquillità. E' bene consigliare il paziente circa le modalità di assunzione in relazione ai pasti. I liquidi accelerano il transito gastrico, mentre pasti molto ricchi di grassi lo rallentano. In questo secondo caso il farmaco verrà assorbito più lentamente. Se si vuole un effetto analgesico più rapido (come con il paracetamolo) andrebbe consigliato di assumere la compressa a stomaco vuoto, ma se il farmaco è un antiinfiammatorio non steroideo la gastrolesività impone l'assunzione a stomaco pieno. Le interferenze farmaco-cibo sono molto frequenti ed i pazienti vanno attentamente istruiti per evitarle. Del resto ricordiamo al paziente che il pasto, rallentando il transito, espone il farmaco all'acidità gastrica riducendone la quantità assorbibile (come avviene con macrolidi e

penicilline); che alcuni alimenti, come il latte ed i latticini (ricchi in calcio) possono chelare le tetracicline e ridurne notevolmente l'assorbimento, così come fanno i cibi ricchi in ferro nei confronti dei chinoloni (possono farlo anche gli integratori a base di ferro); che gli anticoagulanti orali non devono essere assunti con cibi ricchi in vitamina K, come i vegetali a foglia verde (cavoli, spinaci, lattuga, broccoli, cavolini di Bruxelles), i ceci, il fegato di maiale e di manzo. Generalmente quando si consiglia di assumere un farmaco a stomaco vuoto andrebbe specificato al paziente che esso va ingerito un'ora prima o due ore dopo il pasto, salvo i casi in cui il paziente è soggetto ad un ritardato svuotamento gastrico. Va sottolineato che spesso i soggetti anziani hanno uno svuotamento gastrico rallentato, l'alimentazione può essere scadente e l'idratazione scarsa. Ovviamente va raccomandato al paziente di non assumere farmaci analgesici con bevande alcoliche. Ciò vale per ogni principio attivo in grado di agire sul sistema nervoso centrale, quindi non soltanto gli oppiacei, ma anche antidepressivi, antistaminici e benzodiazepine. Così come va ricordato che taluni antifungini ed alcuni antibatterici possono dar luogo all'effetto "antabuse" se assunti con alcool ed indurre arrossamento del viso, nausea e vomito, cefalea e tachicardia (questi sintomi possono simulare molti eventi avversi da oppiacei). In generale per assumere i farmaci andrebbero sconsigliate bevande calde, come il caffè o il tè, il succo di pompelmo, il succo di frutta o bevande acide. Tutto ciò può interferire con il destino e gli ef-

fetti dei farmaci assunti. Del resto l'età avanzata comporta una serie di variazioni para-fisiologiche e patologiche ed in tali soggetti l'inserimento di un analgesico centrale richiede una revisione della terapia ed una corretta reimpostazione degli orari di somministrazione. Il paziente va quindi tranquillizzato sul fatto che una adeguata posologia di oppiaceo mira sempre al controllo del dolore e a ristabilire una buona qualità di vita e che le variazioni della posologia si decideranno in funzione della risposta clinica ottenuta, ma sempre sotto la supervisione del medico curante.

Il follow-up della terapia

Altro parametro da comunicare attentamente al paziente è l'effetto clinico atteso e la durata della terapia, che generalmente è legata alla patologia di base. In alcuni casi si rendono necessarie terapie croniche con rari adattamenti posologici. Altre volte, come può accadere nel dolore osteoarticolare, possono alternarsi periodi di dolore intenso e fasi di relativo benessere. Al fine di evitare inappropriate auto medicazioni con i farmaci analgesici prescritti nelle fasi di dolore significativo, occorre attuare una strategia di "counseling preventivo". Il paziente va istruito alla misurazione del dolore attraverso una scala NRS (Number Rate Scale) a 11 punti (ove 0 è nessun dolore e 10 il massimo dolore sopportabile) (figura 1) e alla registrazione del relativo punteggio su un apposito diario (tabella 1). Va anche chiarito che i farmaci assunti nelle fasi di acuzie e successivamente sospesi nelle fasi di benesse-

re non devono essere riassunti, senza il consenso del medico. Va anche sottolineato al paziente che un farmaco analgesico, anche se assunto con beneficio in un determinato periodo, non è detto che possa essere assunto nuovamente nel futuro. Spiegando che un concomitante trattamento farmacologico prima non presente potrebbe controindicarne l'uso o richiedere una minore posologia, raccomandando sempre il consulto con il medico curante prima di assumerne nuovamente.

La comunicazione bidirezionale

Un ulteriore vantaggio del monitoraggio del dolore è rappresentato dal fatto che il medico potrà meglio valutare gli effetti della terapia nel tempo e quindi operare opportuni adattamenti posologici evitando che sia il paziente a variare inadeguatamente i farmaci. Inoltre, il diario giornaliero permetterà di avere un rapporto continuativo con il paziente e allo stesso tempo consentirà a qualsiasi altro medico occasionale, compreso il medico di continuità assistenziale, di valutare l'andamento del dolore e di prescrivere una terapia più appropriata. Con un diario per il dolore

si potrà anche mettere in relazione il livello del dolore con la reale compliance farmacologica e si potrà far partecipare il paziente attivamente alla gestione del *proprio dolore*. Nella colonna "Annotazioni" il paziente riporterà ogni eventuale effetto non desiderato per dividerlo con il medico curante al fine di valutarne la relazione con la terapia stessa e di attuare le cure di supporto. Il *counseling* deve prevedere anche una serie di consigli generici per ridurre gli eventi, quali nausea e vomito degli analgesici centrali, suggerendo di evitare pasti abbondanti, cibi grassi o troppo caldi, troppo speziati, molto dolci o salati, favorendo una dieta ricca di fibre, bevendo acqua al mattino ed aumentando l'attività fisica (compatibilmente con la situazione clinica).

Non è infrequente che il paziente riferisca di aver assunto nuovamente un farmaco analgesico dopo la comparsa di dolore, a volte in base ai consigli derivanti da conoscenze farmacologiche di amici e parenti, altre volte in base alla personale pregressa esperienza. L'uso di tali "auto medicazioni" va scoraggiato nel caso di farmaci ad azione centrale. Analogamente va ricordato al paziente

Figura 1. Scala VAS per la valutazione soggettiva dell'intensità dolorosa.

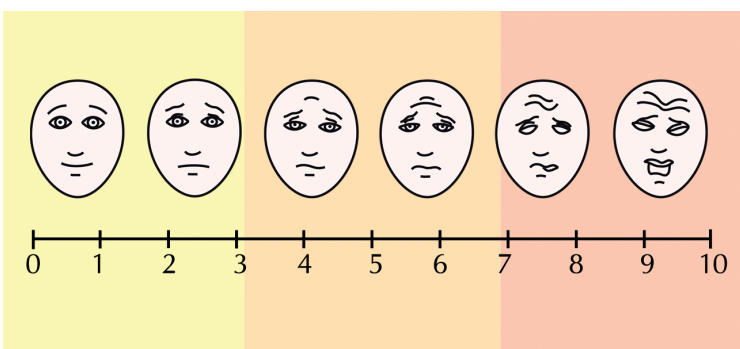


Tabella 1. Esempio di diario giornaliero per il monitoraggio del dolore.

Giorno	Gravità dolore (misurata con una scala numerica 0-10)*	Terapia (numero di compresse assunte)	Annotazioni
1			
2			
3			
30			

*(0= nessun dolore; 10 massimo dolore)

che la disponibilità a domicilio di farmaci oppiacei comporta rischi potenziali per i familiari non informati e soprattutto

per i bambini: è utile dunque rammentare al paziente una serie di regole generali sulle terapie farmacologiche, re-

gole da rispettare ancora più strettamente nel caso dell'uso e della conservazione degli oppiacei (tabella 2).

Tabella 2. Raccomandazioni generali per il paziente in trattamento farmacologico con oppiacei.

- Tenere informato il medico curante circa l'attuale assunzione di farmaci (anche se prescritti da altro medico);
- Riferire ogni effetto collaterale derivante dai farmaci precedentemente assunti nonché eventuali allergie note;
- Riferire al medico ogni farmaco precedentemente assunto prima di ottenere una nuova prescrizione;
- Non assumere mai farmaci analgesici senza la prescrizione del medico, anche se questi sono risultati efficaci per parenti o conoscenti;
- In caso di prescrizione di un nuovo farmaco richiedere al medico il numero delle dosi e l'orario di assunzione per iscritto;
- Scrivere su ogni scatola del farmaco la dose ed i relativi orari di assunzione;
- Chiedere al medico se e quando variare la posologia di un farmaco;
- Riferire al medico qualsiasi variazioni dello stato di salute o la comparsa di effetti collaterali;
- Non trattare gli effetti collaterali dei farmaci con terapie improvvisate;
- Separare i propri farmaci da quelli assunti da altri conviventi;
- Non bere alcoolici durante l'assunzione di farmaci;
- Leggere il foglio illustrativo dei farmaci e chiederne spiegazione al medico;
- Tenere i farmaci fuori dalla portata dei bambini.

La gestione delle terapie concomitanti

Le interazioni farmaco-farmaco possono essere genericamente classificate in interazioni farmacocinetiche, farmacodinamiche e farmaceutiche. Le interazioni farmacodinamiche dipendono dalla capacità di un farmaco di influenzare lo stesso processo fisiologico attraverso un differente meccanismo d'azione. E' quanto può osservarsi, per esempio, con la contemporanea somministrazione di antiepilettici o benzodiazepine con un oppiaceo¹⁵. I meccanismi delle interazioni farmacologiche dei farmaci analgesici centrali non differiscono da quelle di altri farmaci e sono ben note. Tuttavia, è da segnalare che l'oppiaceo più diffuso, la morfina, viene metabolizzata da un sistema di glucuronidazione poco conosciuto, la uridina-difosfato-glucuronil-transferasi (UGT). Il sottotipo UGT 2B7 catalizza il trasferimento dell'acido glucuronico alla morfina, dando origine ai metaboliti M3G ed M6G nel fegato, nel cervello e nel rene. Farmaci che influenzano tale sistema possono quindi aumentare o ridurre l'efficacia della morfina. Gli antidepressivi, per esempio, possono agire attraverso lo stesso meccanismo d'azione ed aumentare l'effetto analgesico della morfina¹⁶. Viceversa, l'azione dei farmaci che inibiscono l'isoenzima UGT 2B7 potrebbe determinare minori livelli del metabolita attivo della morfina e quindi una minore efficacia antalgica a parità di dose. Il rischio di interferenze è ancora maggiore con altri oppiacei (ad esempio il fentanyl) metabolizzati dall'isoenzima 3A4 del citocromo P450

(CYP450 3A4), un complesso enzimatico più ubiquitario rispetto all'UGT 2B7 e coinvolto nel metabolismo di oltre il 35% dei farmaci oggi utilizzati¹⁷. Nel caso del fentanyl, se si tiene conto che la sua *clearance* renale è bassa e l'eliminazione della molecola assai lenta con un'emivita dopo rimozione del cerotto di circa 17 ore, si comprende come il rischio di interazioni farmacocinetiche e di sovradosaggio, anche a distanza di tempo dalla rimozione dell'ultimo cerotto, impongano particolare vigilanza (anche) da parte del medico di famiglia¹⁸. Questi rischi sono particolarmente evidenti quando si utilizzino alcune molecole, quali macrolidi, antifungini azolici ed inibitori delle proteasi che inibiscono per esempio il CYP3A4, mentre rifampicina, carbamazepina e fenitoina, possono iper-regolare il CYP3A4 ed aumentare la *clearance* di fentanyl^{19,20}. Queste brevi considerazioni possono essere utili a sfatare la convinzione di molti pazienti che la somministrazione di un cerotto sia più "sicura" rispetto ad altre vie di somministrazione solo perché rilascia più gradualmente il principio attivo. Purtroppo la cinetica dei farmaci segue regole più complesse ed è preferibile riservare le somministrazioni a rilascio controllato ai pazienti con necessità di una dose stabile. Anche in questi casi, se il paziente sta assumendo un analgesico maggiore per via transdermica, va istruito adeguatamente alla non automedicazione. Quando la situazione clinica lo consente, la scelta dovrebbe cadere su farmaci ad azione pronta, con minore emivita, minore capacità di interazione, sia del principio attivo che dei suoi metaboliti, ricorrendo al mini-

mo dosaggio efficace e al minimo dosaggio interagente²¹.

Ad ogni modo per forme di dolore moderato l'uso di formulazioni con due principi attivi a basse dosi, che sfruttino un meccanismo di azione sinergico, e che permettano un effetto *opioid sparing*²² appaiono maneggevoli e ben tollerati.

Conclusioni

Queste brevi considerazioni non vogliono essere conclusive, ma possono essere utili a ridurre le barriere che fino ad oggi hanno impedito l'uso appropriato di terapie antalgiche efficaci solo sulla base di pregiudizi ingiustificati o delle difficili modalità di prescrizione degli oppioidi. Per molti decenni l'utilizzo limitato di questa classe di farmaci in Italia è stato attribuito alle difficoltà prescrittive, soggette a norme volte più a prevenire l'abuso degli oppiacei, che al loro corretto uso terapeutico, nonostante le forti raccomandazioni suggerissero per il loro uso²⁵⁻²⁷. Sebbene dopo l'introduzione di norme per la loro prescrizione agevolata, l'uso di questi farmaci sia aumentato, ciò è avvenuto ben al di sotto delle attese, suggerendo che al di là delle oggettive limitazioni prescrittive, esistono vincoli culturali e 'gestionali'¹¹. Molti di questi vincoli sono associati alla scarsa confidenza del medico con questa classe di farmaci, dalla carenza formativa e da una complessa gestione farmacologica del paziente. Un altro vincolo potrebbe essere rappresentato dalla resistenza del paziente ad assumere un farmaco oppiaceo. In realtà, l'esperienza ultradecennale dei Paesi nei quali gli oppiacei sono di largo impiego dimostra che il loro appropriato uso per patologia e per

tipo di paziente ed un'oculata gestione degli effetti collaterali, consentono di trattare un'elevata quota di pazienti non adeguatamente controllati con analgesici minori, garantendo una migliore qualità di vita a soggetti ai quali sarebbero precluse molte attività quotidiane. La recente

legge del 15 Marzo 2010 in tema di cure per il dolore rappresenta una significativa e probabilmente storica pietra miliare e la sua applicazione migliorerà le modalità di utilizzo degli oppiacei nel trattamento del dolore. Certamente una buona comunicazione medico-pazien-

te è preconditione necessaria per abbattere le barriere culturali ed avviare il radicale cambiamento della terapia del dolore. Senza dubbio il medico del territorio ha un ruolo cruciale in questa opera di sensibilizzazione e monitoraggio del cambiamento. **T.M.**

Bibliografia

- Brunetti L, Santell JP, Hicks RW.** The impact of abbreviations on patient safety. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007; 33:576-583.
- Brunetti L.** Abbreviations formally linked to medication errors. *Healthcare Benchmarks Qual Improv* 2007; 14:126-128.
- Ulrich B.** Preventing errors by eliminating mistake-prone abbreviations. *Nephrol Nurs J* 2007; 34:473.
- Koczmara C, Jelincic V, Dueck C.** Dangerous abbreviations: "U" can make a difference! *Dynamics* 2005; 16:11-15.
- Paparella S.** Avoiding dangerous abbreviations and dose expressions. *J Emerg Nurs* 2004; 30:54-58.
- Koczmara C, Dueck C, Jelincic V.** To err is human, to share is divine. *Dynamics* 2006; 17:22-25.
- Koczmara C, Jelincic V, Perri D.** Communication of medication orders by telephone-writing it right. *Dynamics* 2006; 17:20-24.
- Thrall TH.** Patient safety. Pharmacists aim to reduce medication errors. *Hosp Health Netw* 2009; 83:22.
- American Hospital Association; American Society of Health-System Pharmacists; Hospitals & Health Networks.** Medication safety issue brief. Eliminating dangerous abbreviations, acronyms and symbols. *Hosp Health Netw* 2005; 79:41-42.
- AORN.** AORN Guidance Statement: "do-not-use" abbreviations, acronyms, dosage designations, and symbols. *AORN J* 2006; 84:489-492.
- Mercadante S.** Opioid prescription in Italy: new law, no effect. *Lancet* 2002; 360:1254-1255.
- Staats PS, Markowitz J, Schein J.** Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. *South Med J* 2004; 97:129-134.
- Thorpe DM.** Management of opioid-induced constipation. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5:237-240.
- Friedman JD, Dello Buono FA.** Opioid antagonists in the treatment of opioid-induced constipation and pruritus. *Ann Pharmacother* 2001; 35:85-91.
- Megarbane B, Gucye P, Baud F.** Interactions between benzodiazepines and opioids. *Ann Med Interne* 2003; 154:S64-S72.
- Bernard SA, Bruera E.** Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol* 2000; 18:1780-1799.
- Rogers JF, Nafziger AN, Bertino JS.** Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. *Am J Med* 2002; 113:746-750.
- Muijsers RB, Wagstaff AJ.** Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 2001; 61:2289-2307.
- Maurer PM, Bartkowski RR.** Drug interactions of clinical significance with opioid analgesics. *Drug Saf* 1993; 8:30-48.
- Haddad A, Davis M, Lagman R.** The pharmacological importance of cytochrome CYP3A4 in the palliation of symptoms: review and recommendations for avoiding adverse drug interactions. *Support Care Cancer* 2007; 15:251-257.
- Geppetti P, Benemei S.** Pain treatment with opioids: achieving the minimal effective and the minimal interacting dose. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (Suppl 1):3-16.
- Gatti A, Sabato E, Di Paolo AR, et al.** Oxycodone/paracetamol: a low-dose synergic combination useful in different types of pain. *Clin Drug Inv* 2010, in press.
- Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, et al.** Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2006; 9:1-39.
- Jovey RD, Ennis J, Gardner-Nix J, et al;** Canadian Pain Society. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain: a consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2003; 8 (Suppl A):3A-28A.
- Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al;** Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84:587-593.

