

Interactive Medicine®

www.interacmed.com

La Rivista del _____
Sistema Salute Online

1

**Giugno
2000**

Periodico di
informazione e aggiornamento
per i Professionisti della Salute

3

Up-Date

REUMATOLOGIA

CD-ROM "PATOLOGIE REUMATICHE: L'ARTROSI"

Terapia dell'Artrosi. Attualità e Prospettive



7

Opinioni

PROFESSIONE MEDICO

FORMAZIONE PROFESSIONALE E MULTIMEDIALITÀ

Medici Protagonisti dell'Aggiornamento Continuo



MEDISERVE

Interactive Medicine®

La Rivista del Sistema Salute Online

N.1 - Giugno 2000

Direttore responsabile

Dr Adriana Russo
adriana.russo@mediserve.it

Direttore scientifico

Dr Piercarlo Salari
pcsmge@inwind.it

Comitato scientifico

Dr Francesco Di Lello
Dr Marco Romano
Dr Massimo Bratto
Dr Mauro Minieri
Dr Vincenzo Montrone

Redazione

Alessandra De Lella
alessandra.delella@mediserve.it
Dr Catia Di Macchia
catia.dimacchia@mediserve.it
Antonella Ricci
antonella.ricci@mediserve.it
Paolo Trautteur
paolo.trautteur@mediserve.it

Grafica & Videoimpaginazione

Centro Fotocomposizione Mediserve

Progetto grafico

Pasquale Di Meglio
pasquale.dimeglio@mediserve.it

Advertising & Marketing

Raffaele Cestaro
raffaele.cestaro@mediserve.it
Marco Iazzetta
marco.iazzetta@mediserve.it

PERIODICO DI INFORMAZIONE E AGGIORNAMENTO
PER I PROFESSIONISTI DELLA SALUTE
Reg. Trib. NA n° 5099 - 7/1/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o conservata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma, o con qualsiasi sistema elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, registrazioni o altro, senza un'autorizzazione scritta da parte dell'Editore.

© 2000 by MEDISERVE s.r.l.

www.interacmed.com

Editoriale

È certamente lusinghiero per noi poter dare conto da queste pagine dell'assegnazione di un prestigioso riconoscimento internazionale a due CD-Rom della nostra collana multimediale *Interactive Medicine*.

Per l'eccellenza del contenuto scientifico e del mezzo tecnologico, il CD "*Patologie reumatiche: L'Artrosi*" ha vinto il "Premio Möbius Multimedia" per la categoria Scienza, Tecnica e Medicina. Un diploma d'onore è stato ottenuto anche da "*Life Saving*", incluso nella rosa dei diciotto CD-Rom finalisti della quarta edizione del "Prix Möbius International de la Communauté Européenne - Città di Lugano 2000". Entrambe le opere erano state presentate, il 5 e 6 maggio scorsi nel Palazzo dei Congressi di Lugano, al pubblico e alla Giuria del Premio, pre-selezione di candidature per il concorso che a Parigi è aperto alla partecipazione di tutti i Paesi del mondo e che si propone di valorizzare la qualità dell'editoria multimediale, selezionando le migliori produzioni nei settori Scienze, Cultura, Educazione, Fiction.

Al vaglio della giuria, l'analisi delle procedure e delle tecniche applicate ai contenuti delle opere multimediali finaliste, con l'obiettivo di assegnare una dimensione di fruizione comune - nel contesto europeo e in quello mondiale - alla frammentaria espressione delle pluralità culturali del villaggio globale.

Da questo riconoscimento internazionale arriva quindi la conferma che è stato centrato l'obiettivo della collana *Interactive Medicine*: la creazione di un mezzo elettronico sofisticato, ma di immediata consultazione, per fornire al medico uno strumento duttile, adattabile a misura delle proprie esigenze di formazione e approfondimento o di aggiornamento, grazie alla piattaforma di lancio Internet predisposta per una navigazione mirata nel "sapere globale" della rete.

Quanto ai contenuti del CD Rom "*Le patologie reumatiche. L'Artrosi*" vincitore del premio, le migliori credenziali scientifiche le fornisce l'autorevolezza internazionale in campo reumatologico del gruppo dell'Istituto Bruzzone di Genova, che fa capo al Prof. Guido Rovetta, responsabile dell'elaborazione e del coordinamento del piano dell'opera e direttamente impegnato nella verifica della funzionalità della piattaforma interattiva del CD.

Ad integrazione del database del CD, "aperto" all'acquisizione di nuovi materiali - secondo la filosofia di prodotto della collana - pubblichiamo un aggiornamento sulla terapia dell'artrosi, a cura del gruppo del Prof. Rovetta, *update* disponibile online, per gli utenti del CD che si collegano al sito www.interacmed.com.

Adriana Russo

Recensioni

Interactive Medicine®

CD-Rom "Patologie reumatiche: L'Artrosi"

I Contenuti:

- Generalità sull'artrosi
- Gonartrosi
- Coxartrosi
- Artrosi della mano e del polso
- Artrosi della spalla e dell'articolazione acromio-clavicolare
- Artrosi dell'articolazione sterno-claveare
- Artrosi del gomito
- Artrosi della caviglia e delle articolazioni tibio-peroneo-astragalica, sottoastragalica e talo-cruale
- Artrosi del piede e delle articolazioni medio-tarsiche
- Artrosi della colonna cervicale/Cervicalgia acuta
- Artrosi lombare
- Artrosi vertebrale/Osteofitosi
- Artrosi interspinosa (Sindrome di Bastrup)
- Artrosi sacro-iliaca
- DISH
- Sindrome vertebrale segmentaria
- Lombaggine acuta/Lombalgia
- Sindromi radicolari e midollari
- Sindromi pseudoradicolari spondilogene
- Sindrome cervico-cefalica
- Pseudosciatalgie
- Condrosi intervertebrale
- Spondilosi
- Spondiloartrosi posteriore
- Radiculopatie da protrusione
- Artrosi unco-vertebrale
- Disfunzione del segmento motorio
- Sindrome dolorosa delle faccette articolari
- Sindromi cervicali artrosiche diverse
- Sindromi pseudoradicolari cervicali
- Sindrome radicolare cervicale
- Sindrome vertebrale acuta dorsale
- Stenosi spinale
- Prevenzione dell'artrosi
- Spondilolistesi
- Organizzazione del piano terapeutico
- Schemi terapeutici
- Terapie non farmacologiche
- Terapia analgesica farmacologica
- Chinesiterapia
- Approccio al paziente
- Terapia chirurgica

Il sistema multimediale "Interactive Medicine®" presenta un prodotto prestigioso e duttile, utilizzabile come strumento di lavoro e di studio o per ricerche personali.

Il percorso di consultazione del CD si presta ad un approccio di vario approfondimento, e pertanto offre non solo allo specialista - Reumatologo, Ortopedico, Fisiatra - ma anche al Medico di Base e allo studente, la grande opportunità del mezzo multimediale, per inquadrare nosologicamente le patologie osteo-articolari collegate all'artrosi e la loro evoluzione in tutti gli stadi progressivi. Particolare spazio è stato dedicato ai principi di terapia e all'applicazione pratica ai casi clinici. Ogni argomento, tuttavia, è suddiviso in quattro categorie fondamentali - Eziopatogenesi, Clinica, Diagnosi, Terapia - di immediata consultazione, integrabile con la funzione di *Ricerca*, che può essere eseguita per testo o per immagine.

La consultazione del corredo iconografico, molto vasto ed esauriente, è di particolare interesse per lo studio della patologia, avvalendosi dell'applicazione di una gamma di strumenti con i quali è possibile intervenire sulle immagini con i comandi "Sposta" o "Ingrandisci", con la colorazione (effetto mezzo di contrasto; possibilità di passare da bianco e nero al colore o dal positivo al nega-

tivo), con la sovrapposizione di elementi (griglie di vario formato, righello per la valutazione delle distanze), con la regolazione di luminosità e contrasto.

La massima attenzione è stata riservata all'integrazione della vasta massa di dati clinici e terapeutici, e del notevole patrimonio iconografico (messi a disposizione dagli Autori), in un database che è "intelligente", in quanto predisposto per interagire con le richieste del lettore, ed "aperto" e quindi in crescita costante, essendo aggiornabile con materiali di nuova acquisizione, da parte dell'utente stesso.

Le possibilità di aggiungere testo e immagini nel CD sono illimitate, grazie alla funzione *Aggiornamenti*, che consente di creare nuove pagine, in ciascuno dei documenti in cui sono suddivisi i contenuti del CD, e di importare e gestire liberamente nuovo testo e nuove immagini. Quanto ai contenuti, novità e aggiornamenti si possono raccogliere accedendo alla rete direttamente dal CD, grazie alla piattaforma di lancio Internet: in una pagina html di pratico e immediato uso sono presenti i links attivi a tutti i siti di maggiore rilevanza relativi alle patologie reumatiche. Inoltre, il collegamento al sito *Interacmed®* assicura all'utente del CD la possibilità di scaricare periodicamente gli *up-date* relativi alle tematiche del titolo.

Credits:

Direttore di collana
Dott. Piercarlo Salari

Sviluppo software
Chromatron s.a.s. - Milano

Autori

Prof. Guido Rovetta
Direttore della Scuola
di Specializzazione in Reumatologia
Università di Genova

Dr. Patrizia Monteforte
Specialista in Reumatologia
Centro Reumatologico Istituto Bruzzone
ASL 3 Genovese

Le immagini diagnostiche appartengono
all'Istituto Bruzzone
e al sito www.artrosi.it.

Interactive Medicine® è un marchio
registrato della Mediserve.

Tutti i diritti riservati.

© 2000 **MEDISERVE** S.r.l.
Milano - Firenze - Napoli
E-mail: contact@mediserve.it
Home page: www.mediserve.it
Interactive Medicine®:
www.interacmed.com

Numero Verde
800-164050

Up-Date

REUMATOLOGIA

“PATOLOGIE REUMATICHE: L'ARTROSI”

Terapia dell'artrosi. Attualità e prospettive

I progressi di terapia dell'artrosi proseguono a piccoli passi lungo i due percorsi della ottimizzazione dell'azione delle classi di farmaci già note e della ricerca di nuovi farmaci ad effetto sulle modificazioni strutturali (*Riv It Biol Med* 18 15-17, 1998).

L'ingresso dei baby boomers nella **classe di età a rischio per l'artrosi** fa da stimolo alla ricerca (Marshall KW, 1999). L'acquisizione che la COX-1 sintetizza prostaglandine attive sulla regolazione della normale attività cellulare, mentre la COX-2 sintetizza prostaglandine attive prevalentemente nella sede di infiammazione, ha indirizzato verso l'impiego preferenziale degli **anti-infiammatori che inibiscono la COX-2**.

Teoricamente, un antiflogistico che inibisce selettivamente la COX-2 diminuisce l'infiammazione ma non influenza la normale funzione fisiologica ed è scarsamente gastro-lesivo.

Il **celecoxib**, inibitore selettivo della COX-2, fra poco disponibile anche in Italia, sembra capace di ridurre i sintomi infiammatori e dolorosi dell'**artrosi** e dell'**artrite reumatoide** (Lefkowitz JB, 1999), senza evidenza di alcuni degli effetti sfavorevoli associati con l'inibizione di COX-1 (Geis GS, 1999). Il **rofecoxib** – altro anti-infiammatorio inibitore selettivo della COX-2, anch'esso presto disponibile nel nostro paese – avrebbe una funzione simile al celecoxib (Fung HB et al, 1999).

Tuttavia, l'azione degli anti-infiammatori non si riassume nell'inibizione delle prostaglandine, e non può essere giudicata solo con questo parametro. Per altri farmaci vengono valorizzati meccanismi differenti, per esempio, l'**oxaceprol** agisce soprattutto inibendo la migrazione e l'adesione dei leucociti (Parnham MJ, 1999).

Il **gabapentin** non determina deterioramento della funzione renale nella cura dell'**artrosi di donne anziane** (Cangiano JI et al, 1999) e non interferisce con i cumarolici (Foster DJ et al, 1999).

Dominare il dolore artrosico resta un obiettivo clinico primario soprattutto per l'**artrosi del ginocchio**, che nell'anziano rappresenta causa frequente di disabilità.

L'aggiunta di 200 mg di **tramadolo** al giorno nei pazienti con **gonartrosi** e con dolore sensibile al **naprossene**, permette di ridurre la dose di quest'ultimo (Schnitzer TJ et al, 1999).

Farmaci ad azione strutturale continuano ad essere studiati. Alcuni si collocano nella categoria dei modificatori alimentari; **glucosamina**, **condroitinsolfato** e **idrolisato di collagene** risultano, da una meta-analisi,

**Guido Rovetta,
Patrizia Monteforte,
Alessandro Brignone**

DISEM, Cattedra di Reumatologia,
Centro Reumatologico
dell'Università di Genova,
Istituto Bruzzone, ASL 3 Genovese

capaci di modificare favorevolmente il dolore (scala analogica) e funzionalità (indice di Lequesne) nella gonartrosi e nella **coxartrosi** (Deal CL et al, 1999).

Sebbene nei disegni sperimentali per lo studio di farmaci capaci di influenzare strutturalmente l'artrosi venga raccomandato di non usare il parametro del dolore come valutazione fondamentale, è chiaro che un miglioramento significativo della sintomatologia dolorosa, ottenuto per esempio con una cura di **condroitinsolfato nell'artrosi del ginocchio** senza impiego di antidolorifici e anti-infiammatori, conserva un valore clinico preciso. Si rimanda, a tale proposito, ai contributi di Bertelli A; Biffoni M et al; Ciaceri G; Conte A et al; Fioravanti A et al; Naggi A; Oliviero U et al; Paroli E et al; Pipitone VR, 1991; Rovetta G; Serni U et al; Soldani G et al in *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 17, 1, 1991; ed inoltre a *Min Med.*, 86, 175-180, 1995; e Alekseeva LI et al, 1999.

Continua a ricevere attenzione anche la **visco-supplementazione con acido ialuronico** intra-articolare nell'**artrosi del ginocchio** (Simon LS, 1999). Questa sostanza troverebbe indicazione per via intra-articolare anche nella **capsulite retraente della spalla** (*Int J Tiss React XX (4), 125-130, 1998*).

Promesse per il futuro vengono dalle potenzialità del trattamento con l'utilizzo di **geni che stimolano la condrogenesi** (Evans CH et al, 1999).

L'aggiornamento continuo del presente articolo è disponibile sul sito www.artrosi.it nella sezione riservata ai medici.

Bibliografia di riferimento

- Alekseeva LI, Benevolenskaia LI, Nasonov EL, Chichasova NV, Kariakin AN: [Structum (chondroitin sulfate)-a new agent for the treatment of osteoarthritis]. *Ter Arkh.* 1999;71(5):51-3. Russian.
- Bertelli A: Introduction: new treatment prospects for osteo-arthritis. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(1):1-2. No abstract available.
- Biffoni M, Paroli E: Complement in vitro inhibition by a low-sulfate chondroitin sulfate (matrix). *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(1):35-9.
- Cangiano JL, Figueroa J, Palmer R: Renal hemodynamic effects of nabumetone, sulindac, and placebo in patients with osteoarthritis. *Clin Ther* 1999 Mar;21(3):503-12.
- Ciaceri G: Sensitization studies on chondroitin sulfate. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(1):59-64.
- Conte A, Palmieri L, Segnini D, Ronca G: Metabolic fate of partially depolymerized chondroitin sulfate administered to the rat. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(1):27-33.
- Deal CL, Moskowitz RW: Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheum Dis Clin North Am* 1999 May;25(2):379-95.
- Evans CH, Robbins PD: Potential treatment of osteoarthritis by gene therapy. *Rheum Dis Clin North Am* 1999 May;25(2):333-44.
- Fioravanti A, Franci A, Anselmi F, Fattorini L, Marcolongo R: Clinical efficacy and tolerance of galactosaminoglycuronoglycan sulfate in the treatment of osteoarthritis. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(1):41-4.
- Foster DJ, Somogyi AA, Bochner F: Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br J Clin Pharmacol* 1999 Apr;47(4):403-12.
- Fung HB, Kirschenbaum HL: Selective cyclooxygenase-2 inhibitors for the treatment of arthritis. *Clin Ther* 1999 Jul;21(7):1131-57.
- Geis GS: Update on clinical developments with celecoxib, a new specific COX-2 inhibitor: what can we expect? *Scand J Rheumatol Suppl* 1999;109:31-7.
- Lefkowitz JB: Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical implications. *Am J Med* 1999 May 31;106(5B):43S-50S.
- Marshall KW: Practical implications of cyclooxygenase-2-specific inhibitors in orthopedics. *Am J Orthop* 1999 Mar;28(3 Suppl):19-21.
- Naggi A: Characterisation of the glycosaminoglycan component of matrix. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(1):21-5.
- Oliviero U, Sorrentino GP, De Paola P, Tranfaglia E, D'Alessandro A, Carifi S, Porfido FA, Cerio R, Grasso AM, Policicchio D, et al.: Effects of the treatment with matrix on elderly people with chronic articular degeneration. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(1):45-51.
- Parnham MJ: Antirheumatic agents and leukocyte recruitment. New light on the mechanism of action of oxaceprol. *Biochem Pharmacol* 1999 Jul 15;58(2):209-15.
- Paroli E, Antonilli L, Biffoni M: A pharmacological approach to glycosaminoglycans. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(1):9-19. Review.
- Pipitone VR: Chondroprotection with chondroitin sulfate. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(1):3-7. Review.
- Rovetta G: Galactosaminoglycuronoglycan sulfate (matrix) in therapy of tibiofibular osteoarthritis of the knee. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(1):53-7.
- Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH: Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999 Jul;42(7):1370-7.
- Serni U, Mannoni A: Chondrocyte physiopathology and drug efficacy. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(1):75-9. Review.
- Simon LS: Viscosupplementation therapy with intra-articular hyaluronic acid. Fact or fantasy? *Rheum Dis Clin North Am* 1999 May;25(2):345-57.
- Soldani G, Romagnoli J: Experimental and clinical pharmacology of glycosaminoglycans (GAGs). *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(1):81-5. Review.

Abstracts

Geis GS

G.D. Searle & Co., Skokie, Illinois 60077, USA.

Update on clinical developments with celecoxib, a new specific COX-2 inhibitor: what can we expect?

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are effective for the relief of pain and inflammation, yet their use is tempered by the development of side effects, primarily in the gastrointestinal (GI) tract. It is now known that inhibition of the enzyme cyclooxygenase (COX) is the principal mechanism for both the efficacy and the toxicity of NSAIDs. Recent research has shown that COX exists as at least two isoenzymes, COX-1 and COX-2. Compelling evidence suggests that COX-1 synthesizes prostaglandins that are involved in the regulation of normal cell activity (including GI cytoprotection), whereas COX-2 appears to produce prostaglandins mainly at sites of inflammation. These findings led to the search for compounds that would inhibit COX-2 without affecting COX-1. Several agents are under investigation in this new therapeutic category, including celecoxib (SC-58635). Celecoxib was developed as an anti-inflammatory and analgesic agent, and has been studied in preclinical studies and in clinical trials. This paper focuses on the results of five key clinical trials of celecoxib: an efficacy trial in dental pain, a 2-week osteoarthritis (OA) efficacy trial, a 4-week rheumatoid arthritis (RA) efficacy trial, a 1-week endoscopic study of GI mucosal effects, and a 10-day study of effects on platelet function. The arthritis trials identified celecoxib doses that were effective in treating OA and RA and that were distinguished from placebo on standard arthritis scales. In the upper GI endoscopy study, no ulcers occurred in subjects receiving celecoxib or placebo, whereas 19% of subjects receiving naproxen developed gastric ulcers. In the platelet effects trial, no statistically significant difference from placebo was seen in the effect of celecoxib on platelet aggregation or bleeding time. In contrast, naproxen caused statistically significant reductions in platelet aggregation and a statistically significant increase in bleeding time. These preliminary trials show that celecoxib achieves analgesic and anti-inflammatory efficacy in arthritis through specific COX-2 inhibition without showing evidence of two of the toxic effects of COX-1 inhibition associated with NSAIDs.

Scand J Rheumatol Suppl 1999;109:31-7

PMID: 10422544 UI: 99351444

Parnham MJ

Pharmacological Institute for the Life Sciences, J.W. Goethe University, Frankfurt am Main, Germany. michael.parnham@pliva.hr

Antirheumatic agents and leukocyte recruitment.

New light on the mechanism of action of oxaceprol.

Most anti-inflammatory agents used in the treatment of joint diseases exert inhibitory effects on leukocyte infiltration. Methotrexate, a disease-modifying drug, and corticosteroids also inhibit leukocyte accumulation during inflammation. However, the mechanisms of action of these different compounds on leukocytes vary and in the case of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) the mechanism(s) may be indirect. No current drug for inflammatory or degenerative joint disease has been proposed to act specifically by an inhibitory action on neutrophilic leukocytes. Oxaceprol is an amino acid derivative that has been used for several years for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis, ameliorating pain and stiffness and showing good gastrointestinal safety, particularly in comparison with NSAIDs. Recent experimental studies have shown that oxaceprol does not inhibit the synthesis of prostaglandins *in vitro*, but markedly inhibits neutrophil infiltration into the joints of rats with adjuvant arthritis. These results support earlier screening data showing inhibition by oxaceprol of leukocyte infiltration into sites of acute inflammation. In studies on surgical ischemia reperfusion in hamsters *in vivo*, oxaceprol was an effective inhibitor of leukocyte adhesion and extravasation. It is proposed that oxaceprol represents a therapeutic agent for degenerative and inflammatory joint diseases, which acts predominantly by inhibiting leukocyte adhesion and migration.

Biochem Pharmacol 1999 Jul 15;58(2):209-15

PMID: 10423160 UI: 99350023

Cangiano JL, Figueroa J, Palmer R
VA Medical Center, San Juan, Puerto Rico.

Renal hemodynamic effects of nabumetone, sulindac, and placebo in patients with osteoarthritis.

We assessed the effects of nabumetone, sulindac, and placebo on renal function and renal excretion of vasodilatory prostaglandins in older female patients (age >50 years) with osteoarthritis and normal renal function. Using a prospective, crossover design, we compared the effects of nabumetone 2000 mg/d and sulindac 400 mg/d with placebo on glomerular filtration rate (GFR), renal plasma flow (RPF), and urinary excretion of prostaglandin E2 and 6-keto-prostaglandin F1alpha in 12 patients. Urinary excretion of vasodilatory prostaglandins was not decreased after 14 days of treatment with either nabumetone or sulindac. Likewise, treatment with nabumetone or sulindac did not significantly alter renal function compared with placebo. There were no differences in mean changes in GFR or RPF from baseline after treatment with nabumetone or sulindac compared with placebo. The mean (+/- SD) changes in GFR from baseline were 0% +/- 8% in patients receiving nabumetone, -8% +/- 15% in patients receiving sulindac, and -7% +/- 15% in patients receiving placebo. The results of this study demonstrate that treatment with nabumetone or sulindac caused no deterioration in renal function in older female patients with osteoarthritis and normal renal function.

Clin Ther 1999 Mar;21(3):503-12

PMID: 10321419 UI: 99253336

Foster DJ, Somogyi AA, Bochner F
Department of Clinical and Experimental Pharmacology,
University of Adelaide, Adelaide 5005, Australia.

Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4.

AIMS: To investigate the kinetics of CYP-mediated N-demethylation of methadone in human liver microsomes, and examine the role of stereoselectivity and CYP isoforms involved. METHODS: The kinetics of 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine (EDDP) formation via N-demethylation of rac-, (R)- and (S)-methadone in human liver microsomes prepared from six liver samples were determined by h.p.l.c., and inhibition of metabolic function was studied using isoform-specific chemical inhibitors and monoclonal antibodies. Microsomes containing expressed CYP3A4, CYP2D6 and CYP2C19 were also used to examine the formation of EDDP. RESULTS: The V max, Km, and CLint values for the formation of EDDP from rac-, (R)- and (S)-methadone were in the ranges of 20-77 nmol mg⁻¹ protein h⁻¹, 125-252 microm, and 91-494 ml h⁻¹ g⁻¹ protein. Km and CLint values for (R)- and (S)-methadone were not statistically significantly different (P >0.05), while V max values for (S)-methadone were 15% (P=0.045) lower than for (R)-methadone. Expressed CYP3A4 and CYP2C19 showed similar reaction rates for both (R)- and (S)-methadone, while CYP2D6 did not catalyse this reaction. Selective chemical inhibitors of CYP3A (troleanomycin, ketoconazole) and monoclonal human CYP3A4 antibodies significantly inhibited (P<0.05) the formation of EDDP in a concentration dependent manner by up to 80%. Sulphaphenazole (CYP2C9) also significantly inhibited (P<0.05) EDDP formation (range 14-25%). There were no statistically significant differences in the inhibition observed between the three substrates. Selective inhibitors of CYP1A2 (furafylline), CYP2A6 (coumarin), CYP2C19 ((S)-mephenytoin), CYP2D6 (quinidine) and CYP2E1 (diethylthiocarbamic acid sodium salt and monoclonal human CYP2E1 antibodies) had no significant (P >0.05) effect. CONCLUSIONS: The N-demethylation of methadone in human liver microsomes is not markedly stereoselective, and is mediated mainly by CYP3A4 with the possible involvement of CYP2C9 and CYP2C19. Thus, the large interindividual variation reported for methadone pharmacokinetics may be due to variability in the expression of these CYP isoforms, and the reported stereoselectivity in the systemic clearance of methadone in vivo is not due to stereoselectivity in N-demethylation.

Br J Clin Pharmacol 1999 Apr;47(4):403-12

PMID: 10233205 UI: 99249933

Opinioni

PROFESSIONE MEDICO

FORMAZIONE PROFESSIONALE E MULTIMEDIALITÀ

Medici protagonisti dell'aggiornamento continuo

Quali strumenti di aggiornamento e di ricerca servono al medico di oggi? La risposta non è certamente semplice. E non perché manchino i presupposti tecnici, ma proprio perché, fatto paradossale, è talvolta proprio l'esubero di informazioni e la possibilità di scelta tra un ventaglio inesplorabile di opzioni a creare confusione e disorientamento. I mezzi informatici, tra l'altro, si evolvono con una rapidità vertiginosa che comporta difficoltà di aggiornamento agli stessi addetti ai lavori. Da qui anche la perplessità e la prudenza nell'operare scelte che già dopo poche settimane potrebbero deludere le aspettative o esser state già ampiamente superate da proposte più versatili e funzionali.

Queste considerazioni, in apparenza semplici e finalizzate più a una speculazione teorica che non all'individuazione di soluzioni concrete, si trasformano in fonte di angoscia, paura ed esitazione quando ci si accinge alla realizzazione di un'opera multimediale. Questo percorso naturale è stato compiuto anche nella creazione della Collana "Interactive Medicine". A prescindere dal fatto che qualsiasi area tematica richiede uno sviluppo della struttura logico-organizzativa degli argomenti consono alle esigenze di consultazione, il primo obiettivo è stato necessariamente la messa a punto del motore di ricerca. Un obiettivo che ha richiesto notevole impegno non solo per ideare una formula accattivante e innovativa, ma anche per contemperare due elementi fondamentali:

- la semplicità d'uso, requisito irrinunciabile affinché uno strumento informatico sia realmente alla portata di tutti senza richiedere dispendio di tempo per un eventuale addestramento, e
- una potenzialità di sviluppo, che si traduce nella possibilità da un lato di adattare il browser alle finalità di ciascuna opera e dall'altro di sfruttare al meglio le prestazioni tecniche dell'hardware. Senza però trascurare l'importanza di elaborare un programma concettualmente già predisposto ad aggiornamenti successivi, sia sotto il profilo dei contenuti, sia relativamente all'utilizzo di eventuali nuove risorse, in particolare quelle che la rete sembra prospettare nell'immediato futuro.

Sulla base di queste riflessioni è stato così approntato un browser sufficientemente plastico e potente, che ha finora riscosso apprezzamenti positivi da parte sia dei medici già esperti di computer sia di quelli poco avvezzi all'impiego di questi nuovi strumenti o addirittura riluttanti e scettici ad accostarsi al mondo informatico.

In sintesi, sono queste le caratteristiche che accomunano le opere di "Interactive Medicine", alcune delle quali uniche nel loro genere e tali da giustificare almeno in parte il successo finora riscosso dalla Collana:

- la possibilità di navigare con il solo utilizzo del mouse e di trovare sempre un orientamento all'interno del percorso di consultazione seguito;

Il software della collana "Interactive Medicine" è studiato per consentire al medico di integrare liberamente, attraverso un CD-Rom, il proprio percorso di sviluppo professionale

Piercarlo Salari
Direttore Scientifico
Interactive Medicine®

- un desktop essenziale, con una grafica d'impatto ma al tempo stesso caratterizzata da strumenti ed icone di comprensione intuitiva e immediata;
- la struttura affine a quella di un browser per Internet, che prevede tra l'altro la possibilità di accedere direttamente alla rete e navigarvi; un altro elemento importante è l'assenza di percorsi obbligati o preordinati: ciascun utente può infatti personalizzare in qualsiasi momento la consultazione e "sfogliare" il CD-ROM secondo propri criteri e preferenze;
- la disponibilità di un sistema di ricerca sia mirata (ad esempio delle singole terminologie) ma anche trasversale (ad esempio per categorie di sintomi o per priorità di strategie terapeutiche);
- la possibilità di conglomerare all'interno di un'unica struttura operativa browser e altri software. Un esempio al riguardo è la gestione informatizzata dell'ambulatorio, che offre non solo la massima compatibilità con i programmi più utilizzati ma anche la disponibilità di una cartella clinica "a misura di utente" (specialista e non), di un prontuario farmaceutico aggiornato e di una serie di strumenti che semplificano la gestione dei dati e la routine burocratica. Il risultato è che l'impiego del CD come software consente al medico di ottimizzare in senso manageriale la propria produttività e di avere più tempo da dedicare alle richieste, all'anamnesi e soprattutto alla visita dei propri assistiti;
- il facile aggiornamento attraverso un sito opportunamente predisposto al downloading automatico e il rapido collegamento ai siti più autorevoli o di maggior interesse nel contesto di una specifica disciplina;
- la possibilità di estrapolare i contenuti di interesse in uno spazio virtuale annesso al CD-ROM, nel quale l'utente può anche raccogliere annotazioni personali, pubblicazioni ricavati da ricerche bibliografiche, documenti iconografici, reperti diagnostici esemplari e quant'altro materiale egli ritenga opportuno archiviare in modo ordinato, funzionale e di pronta reperibilità.

Questa sommaria descrizione non è certamente sufficiente né a elencare in modo esaustivo le peculiarità di "Interactive Medicine" né tantomeno a illustrare le particolarità tecniche di uno strumento che soltanto l'utilizzo "sul campo" potrebbe far meglio scoprire e apprezzare.

Benché il futuro riservi sempre tante sorprese ma pochissime certezze, si può tuttavia affermare che "Interactive Medicine" si fonda su presupposti per così dire dogmatici. Innanzitutto ogni opera è frutto di un lavoro di un'équipe composita, che non si struttura su priorità gerarchiche ma su un rapporto paritario e collaborativo di tutti i suoi componenti. Un aspetto, questo, che potrebbe ingiustamente sembrare scontato o trascurabile, ma che è invece cruciale ai fini di una costante e rigorosa analisi critica della qualità e della funzionalità del prodotto durante tutte le fasi della sua realizzazione. In secondo luogo, ogni CD-ROM viene considerato come un punto non di arrivo ma di partenza. E non tanto perché, come succede nell'editoria tradizionale, le notizie invecchiano rapidamente - l'aggiornamento on-line, tra l'altro, permette di superare brillantemente questa difficoltà -. Ma perché il vero obiettivo a cui tendere sta semmai nell'offrire ogni volta agli utenti la massima libertà nella gestione personalizzata dello strumento e della multimedialità. Forse è proprio questo l'elemento che in medicina (ma non solo) rende la brillantezza del CD-ROM affascinante almeno quanto le belle e profumate pagine di un libro fresco di stampa.