

MENOPAUSA E TERAPIE ORMONALI SOSTITUTIVE

Prescrivere

CARLO CAMPAGNOLI*, RAFFAELLA MICIELI**,
GIORGIO TRESOLDI**

* Società Italiana di Ginecologia della Terza Età;

** Società Italiana di Medicina Generale

Da diversi anni la SIMG è impegnata in un'attività di formazione ed aggiornamento dei Medici Generali sulle problematiche legate alla salute della donna: corsi con la partecipazione della Società Italiana di Ginecologia della Terza Età, testi, pubblicazione sul sito www.simg.it di documenti di commento e chiarificazione ogni qual volta nuovi lavori scientifici proponessero novità diagnostiche o prescrittive.

Come naturale conseguenza di questo impegno portato avanti con coerenza ed al servizio della conoscenza del medico e della salute del cittadino, nasce questo documento di consenso sulla Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) in Menopausa, argomento fonte di un fitto dibattito in questi ultimi mesi. Esso non vuole essere solo un commento ai recenti lavori pubblicati sulla TOS, ma soprattutto uno strumento di lavoro nel management della donna in menopausa, per i Medici Generali e gli Specialisti Ginecologi. Tale impegno non poteva che essere il frutto naturale di un consenso tra SIGITE e SIMG sia alla luce della collaborazione di questi anni, sia in vista delle iniziative che le due Società hanno concordato nel prossimo futuro. Verranno infatti svolti incontri locali tra Medici Generali e Specialisti tesi a migliorare la collaborazione attraverso il confronto e lo scambio di diverse professionalità. Verranno inoltre prodotti dei testi di facile consultazione per la valutazione della donna in menopausa considerando ne tutti gli aspetti alla luce delle evidenze scientifiche.

La collaborazione tra le due Società porterà inoltre allo sviluppo di materiale per le donne da distribuire negli ambulatori specialistici e della Medicina Generale. Siamo quindi certi che questo documento di consenso, così importante proprio nel ventennale della SIMG, non sia che l'inizio di una fattiva collaborazione futura.

Pur non essendo una malattia, la menopausa si può accompagnare a problemi che sono motivo di frequente ricorso ai Medici Generali da parte delle donne.

L'informazione (talvolta la controinformazione rispetto ai messaggi che giungono alle pazienti attraverso i mass-media) e l'educazione sanitaria delle donne in climaterio, sono tra i compiti peculiari dei Medici Generali. Accanto a questi sono parte integrante della professionalità dei Medici Generali e dei Ginecologi la rilevazione dei segni o sintomi da carenza ormonale, la valutazione clinico-strumentale complessiva della paziente e la discussione con la stessa circa le strade più utili e percorribili per rispondere ai suoi disagi e alle sue preoccupazioni.

La collaborazione/integrazione delle due figure professionali è utile per un miglior servizio alle pazienti.

GLI IMPIEGHI DELLA TERAPIA

Sintomi tipici del climaterio e della menopausa sono i problemi vasomotori (vampate di calore e sudorazioni notturne) e le complicanze legate alla distrofia urogenitale. Sintomi atipici, ma frequentemente presenti in questo periodo, sono le artralgie, l'irritabilità, i disturbi del sonno

e le oscillazioni dell'umore. Frequenza, severità, insorgenza e durata dei sintomi variano considerevolmente fra i diversi individui e i differenti gruppi etnici, protraendosi a volte anche a lungo nel periodo postmenopausale. Sia i sintomi tipici che quelli atipici possono interferire con la qualità di vita.

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) è efficace nelle donne che hanno sintomi tipici, nelle quali può migliorare significativamente la qualità di vita. I sintomi urogenitali possono essere alleviati da una terapia sistemica e/o per via vaginale.

Negli scorsi anni numerosi studi osservazionali avevano suggerito che la TOS potesse essere accompagnata da un maggior beneficio in termini di salute per le donne riducendo il rischio per malattia coronarica, per fratture da osteoporosi e per le neoplasie del colon, attribuendo quindi alla TOS un possibile ruolo di tipo preventivo oltre che quello di terapia per i sintomi del climaterio.

Per altro le più recenti analisi dei dati degli stessi studi avevano sottolineato come cambiamenti significativi delle abitudini di vita permettessero una riduzione del rischio almeno altrettanto significativa di quella della TOS.

I RISCHI

Diversi studi avevano inoltre suggerito un aumento del rischio per il cancro della mammella e un possibile aumento del rischio per ictus nelle donne in TOS.

Trattandosi di studi osservazionali furono avanzati dubbi di tipo metodologico circa il fatto che i dati positivi fossero tali in quanto riferiti ad una popolazione già di per sé più sana, più intensivamente controllata e più attenta alla propria salute. Tuttavia alla metà degli anni Novanta persino le associazioni dei cardiologi americani suggerivano ufficialmente l'uso della TOS come misura idonea per la prevenzione della cardiopatia ischemica nelle donne.

Negli ultimi anni sono stati realizzati studi con metodologie più rigorose (trial clinici controllati) per verificare la reale esattezza delle indicazioni degli studi osservazionali. Tra questi i più importanti sono lo studio HERS 1 e 2 e lo studio WHI, relativi a donne d'età tra i 50 e i 79 anni, i risultati dei quali vengono riportati nella Tabella allegata (Allegato 1) e sono così riassumibili:

- non si sono evidenziate differenze significative della mortalità totale nelle donne trattate con TOS rispetto agli altri gruppi di donne;
- il rischio di malattia ischemica cardiaca non solo non viene diminuito dalla TOS, ma anzi viene aumentato, in particolare nel primo periodo di trattamento. Non vi sono quindi più ragioni per raccomandare o intraprendere una TOS a lunga scadenza con finalità di prevenzione cardiovascolare primaria o secondaria nelle donne tra i 50 e i 70 anni in buona salute anche se con fattori di rischio;
- il rischio per tromboembolismo venoso è significativamente aumentato, anche questo soprattutto nel primo periodo di terapia;
- il rischio per ictus è aumentato in modo significativo.
- il rischio per carcinoma della mammella è aumentato; tale aumento è in funzione della durata della terapia e

si riduce dopo alcuni anni dalla sua sospensione; può essere più elevato con una terapia di associazione estroprogestinica (in particolare con progestinici di derivazione androgenica) di quanto lo sia con una terapia di soli estrogeni;

- il rischio di malattia litiasica biliare è significativamente aumentato;
- il rischio di carcinoma del colon è diminuito e resta più basso per tutto il periodo del trattamento;
- il numero delle fratture da osteoporosi è diminuito per tutta la durata del trattamento.

I risultati dei trial suddetti sono stati di recente rianalizzati, con una stima delle modificazioni determinate dalla TOS sull'incidenza di patologie nelle differenti fasce d'età (Allegato 2).

LE INDICAZIONI DELLA TERAPIA

Allo stato attuale delle conoscenze le situazioni nelle quali ci sembra proponibile considerare l'utilizzo di una TOS sono le seguenti:

- pazienti in menopausa precoce;
- trattamento delle pazienti in menopausa tempestiva nelle quali i sintomi del climaterio creano un disagio significativo;
- trattamento nella fase iniziale della menopausa delle pazienti che presentino osteoporosi e un aumentato rischio di frattura su base osteoporotica. In questo caso andranno valutati l'efficacia, il costo e la tollerabilità dei vari trattamenti possibili, anche in relazione alla presenza o meno dei sintomi tipici del climaterio e alla necessariamente lunga durata delle terapie per questa indicazione.

In ogni caso la TOS deve essere condotta utilizzando la dose minima efficace, impiegando sempre un progestinico per almeno 12-14 giorni se la donna ha ancora l'utero e, quando sia il momento opportuno, riducendone gradualmente i dosaggi.

Terapia ormonale sostitutiva: vie di somministrazione

Allo stato attuale non è dimostrato che vie di somministrazione alternative offrano dei vantaggi rispetto a quella orale. I dati provenienti dagli studi HERS e WHI non sono pienamente applicabili ad altre molecole di estrogeni e di progestinici, né ad altri dosaggi e schemi terapeutici, rispetto a quelli usati negli studi stessi. È possibile, ma non è dimostrato, che gli stessi rischi si associno a differenti molecole o schemi terapeutici o dosaggi.

Consigli da seguire

Valutare individualmente i pro ed i contro in relazione a fattori di rischio per:

- carcinoma mammella;
- malattie cardiovascolari;
- malattie tromboemboliche;
- osteoporosi;
- carcinoma colon;
- coleditiasi.

Usare la dose minima efficace a ridurre i sintomi.

Usare il progestinico per 12-14 giorni nelle donne con utero.

Rivalutare periodicamente la situazione della paziente (ritorno dei sintomi alla sospensione e loro entità).

Sospendere gradualmente i dosaggi al momento opportuno.

SCELTE PERSONALIZZATE

L'insieme dei dati riguardanti la TOS in menopausa impone una individualizzazione dell'approccio ad ogni singola donna con scelte personalizzate e condivise con la paziente. Di essa, oltre agli eventuali fattori di rischio per patologie degenerative, andranno considerate le attese, le caratteristiche di vita e di cultura e la capacità/disponibilità nei confronti dell'esecuzione di terapie e dei controlli legati ad esse. Qualora si prenda in considerazione l'inizio di una TOS sono da considerare le controindicazioni ad essa, la presenza o meno dell'utero e la presenza di fattori di rischio per neoplasia della mammella e dell'endometrio.

Circa la TOS e il climaterio femminile vi sono ancora molti interrogativi e zone d'ombra che dovranno essere illuminati attraverso studi appositi. Ne indichiamo alcuni:

- non vi è accordo su quale sia la durata più opportuna della TOS che viene effettuata per ridurre i sintomi tipici. È importante che il medico periodicamente rivaluti la situazione della paziente e ne ridiscuta con lei. In particolare sono equivoche espressioni come "terapia a breve o a lungo termine" (ampiamente utilizzate in letteratura e riferite a periodi inferiori o superiori ai 3-5 anni) perché attualmente non è possibile definire con esattezza in quale momento i rischi divengano superiori ai benefici per quella singola paziente;
- allo stato attuale non è dimostrato che vie di somministrazione della TOS alternative offrano dei vantaggi rispetto a quella orale;
- va considerato l'uso di basse dosi di TOS. Alcuni studi hanno dimostrato un'efficacia pari alle dosi standard per quanto riguarda i sintomi e la conservazione della

- massa ossea (quando vi sia un buon apporto di calcio);
- i dati provenienti dagli studi HERS e WHI non sono pienamente applicabili ad altre molecole di estrogeni e di progestinici, né ad altri dosaggi e schemi terapeutici rispetto a quelli usati negli studi stessi. È possibile, ma non è dimostrato, che gli stessi rischi si associno a differenti molecole o schemi terapeutici o dosaggi. È auspicabile che vengano effettuati studi rigorosi che illuminino anche questi aspetti.

Crediamo vada sottolineato che le vicende collegate all'utilizzo della TOS costituiscono già di per sé un insegnamento e permettono di ribadire un concetto più generale circa l'evoluzione delle conoscenze in campo medico e cioè che i dati provenienti da studi osservazionali non vanno considerati definitivi fintanto siano completamente confermati da analoghi risultati provenienti da studi clinici controllati.

Da ultimo ricordiamo che in Italia la scheda tecnica riporta come indicazione per questi farmaci la terapia dei sintomi del climaterio e l'osteoporosi: il solo rispetto delle indicazioni sarebbe sufficiente ad evitare errori terapeutici della cura delle malattie acute.

Per questo è ipotizzabile che nelle cure di primo livello alcuni avranno sempre più un ruolo dirigenziale nei confronti di una serie di altre figure che dovrebbero agire da filtro sulla domanda: infermieri, tecnici, coadiutori medici, medici in formazione.

Questo potrebbe diventare un modello in grado di controllare la spesa con efficacia e, se non diminuirla, per lo meno razionalizzarla, ridisegnando l'appropriatezza delle figure e dei ruoli professionali, in funzione dell'obiettivo generale della tutela della salute dei cittadini e della nostra professione.

Terapia ormonale sostitutiva: controindicazioni

Controindicazioni assolute

- Sanguinamento vaginale non diagnosticato.
- Storia di neoplasia estrogenodipendente (endometriale o mammaria).
- Cardiopatia coronarica.
- Trombosi venosa profonda recente.
- Epatiti acute ed epatopatie croniche e persistenti.
- Porfirie.
- Gravidanza certa o presunta.
- Gravi patologie autoimmunitarie in atto (LES non stabilizzato).
- Otosclerosi.
- Pregressa intolleranza alla pillola.
- Meningioma (per i soli progestinici).

Controindicazioni relative

- Anamnesi di Trombosi venosa profonda.
- Familiarità per tumore della mammella e dell'ovaio (almeno 2 casi in parenti di 1 grado).
- Cefalea di tipo emicranico.
- Leiomioma uterino.
- Disordini convulsivi.
- Ipertensione arteriosa non studiata o non controllabile adeguatamente*.
- Colelitiasi, anche se asintomatica oppure pregressa colestasi gravidica*.
- Ipertrigliceridemia (> 300 mg/dl), familiarità per ipertrigliceridemia*.

* Limitatamente ai soli estrogeni per via orale

Allegato 1*

Breve descrizione dell'HERS e del WHI

HERS era uno studio randomizzato, in doppio cieco, contro placebo con somministrazione continuata e combinata di estrogeni + progestinico (CCEPT) in donne in postmenopausa (N = 2.763) con malattia coronaria documentata (CHD). L'età media era di 67 anni (range 55-79). Lo studio iniziale è terminato dopo una media di 4,1 anni. Poiché una post-analisi suggeriva un possibile aumento degli eventi coronarici durante il primo anno di utilizzo; ma un rischio ridotto dopo 3-5 anni, lo studio è stato esteso chiedendo alle partecipanti se volevano rimanere in trattamento (E + P o nessun ormone) dopo essersi consultate con il loro medico. Tra tutte, il 93% delle partecipanti iniziali (N = 2.321) hanno continuato il trattamento per altri 2,7 anni (media totale, 6,8 anni). La proporzione delle donne aderenti alla TOS è diminuita dall'81% iniziale al 45% in 6 anni; invece nel gruppo placebo, l'uso della TOS è cresciuto dallo 0 all'8% in 6 anni.

WHI è uno studio multicentrico sponsorizzato dal NIH, iniziato nel 1993, che consiste di tre trial collegati e di uno studio osservazionale in donne in postmenopausa, apparentemente sane, di età tra 50 e 79 anni (media 63,2). All'ingresso nello studio, il 7,7% era affetto da malattia cardiovascolare. Un braccio dello studio, randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, somministrava estrogeni + progestinico in terapia continuata e combinata (CCEPT) in donne con utero (n = 16.608), un altro braccio trattava donne isterectomizzate solo con estrogeni (n = 10.739).

Tra le 8.506 randomizzate in CCEPT, il 33,4% erano tra 50 e 59, il 45,3% erano tra 60 e 69, e il 21,3% erano tra 70 e 79. Il braccio in CCEPT è terminato nel luglio 2002 dopo una media di 5,2 anni di follow-up poiché i rischi complessivi superavano i benefici. Il braccio in trattamento solo con estrogeni continua, così come altri studi che stanno valutando la memoria, la demenza ...

Entrambi i trial hanno utilizzato estrogeno orale più progestinico (0,625 mg/giorno di estrogeni coniugati equini più 2,5 mg/giorno di medrossiprogesterone acetato). La maggioranza delle partecipanti sono state randomizzate come minimo 10 anni dopo la menopausa.

Nessuno dei trial ha valutato donne in perimenopausa o in menopausa anticipata (40-50 anni) o menopausa precoce (< 40 anni).

Risultati clinici importanti dall'HERS e WHI

La somministrazione continuata e combinata di estrogeno + progestinico (CCEPT) ha dimostrato risultati clinici importanti.

(RR = rischio relativo; CI = intervallo di confidenza del 95%; AR = rischio assoluto riguardante l'insieme della casistica; dato che l'incidenza di tutte le patologie aumenta notevolmente con l'età, l'aumento o la diminuzione del rischio assoluto è da considerarsi inferiore nelle donne d'età più giovane); si veda Allegato 2 (i dati definiti "HERS" si riferiscono ai risultati di entrambi gli studi HERS 1 ed HERS 2).

Effetti sul rischio di malattia coronarica

WHI	Rischio significativamente aumentato RR 1,29 (CI 1,02-1,63); 29% rischio aumentato AR 0,37 vs. 0,30% (37 vs. 30 eventi all'anno per 10.000 donne)
HERS	Non significava diminuzione del rischio RR 0,99 (CI 0,84-1,17); 1% rischio diminuito AR 3,66 vs. 3,68% (366 vs. 368 eventi all'anno per 10.000 donne)

Effetti sul rischio di ictus

WHI	Rischio significativamente aumentato RR 1,41 (CI 1,07-1,85); 41% rischio aumentato AR 0,29 vs. 0,21% (29 vs. 21 eventi per anno per 10.000 donne)
HERS	Aumento del rischio non significativo RR 1,09 (CI 0,88-1,35); 9% rischio aumentato AR 2,12 vs. 1,95% (212 vs. 195 eventi per anno per 10.000 donne)

Effetti sul rischio di tromboembolia venosa

WHI	Rischio significativamente aumentato RR 2,11 (CI 1,58-2,82); 111% rischio aumentato AR 0,34 vs. 0,16% (34 vs. 16 eventi per anno per 10.000 donne)
-----	--

* Derivato dal documento NAMS del 6 ottobre 2002.

HERS Rischio significativamente aumentato
RR 2,08 (CI 1,28-3,40); 108% rischio aumentato
AR 0,59 vs. 0,28% (59 vs. 28 eventi per anno per 10.000 donne)

Effetti sul rischio di cancro al seno

WHI Aumento del rischio non significativo
RR 1,26 (CI 1,00-1,59); 26% rischio aumentato
AR 0,38 vs. 0,30% (38 vs. 30 eventi per anno per 10.000 donne)

HERS Aumento del rischio non significativo
RR 1,27 (CI 0,84-1,94); 27% rischio aumentato
AR 0,59 vs. 0,47% (59 vs. 47 eventi per anno per 10.000 donne)

Effetti sull'incidenza di chirurgia del tratto biliare

HERS Rischio significativamente aumentato
RR 1,48 (CI 1,12-1,95); 48% rischio aumentato
AR 1,91 vs. 1,29% (191 vs. 129 eventi per anno per 10.000 donne)

Effetti sul rischio di cancro del colon

WHI Rischio significativamente diminuito
RR 0,63 (CI 0,43-0,92); 37% rischio diminuito
AR 0,10 vs. 0,16% (10 vs. 16 eventi per anno per 10.000 donne)

HERS Non significativa diminuzione del rischio
RR 0,81 (CI 0,46-1,45); 19% rischio diminuito
AR 0,25 vs. 0,31% (25 vs. 31 eventi per anno per 10.000 donne)

Effetti sul rischio di fratture osteoporotiche

WHI Femore Rischio significativamente diminuito
RR 0,66 (CI 0,45-0,98); 34% rischio diminuito
AR 0,10 vs. 0,15% (10 vs. 15 eventi per anno per 10.000 donne)

Vertebrali Rischio significativamente diminuito
RR 0,66 (CI 0,44-0,98); 34% rischio diminuito
AR 0,09 vs. 0,15% (9 vs. 15 eventi per anno per 10.000 donne)

Totali Rischio significativamente diminuito
RR 0,76 (CI 0,69-0,85); 24% rischio diminuito
AR 1,47 vs. 1,91% (147 vs. 191 eventi per anno per 10.000 donne)

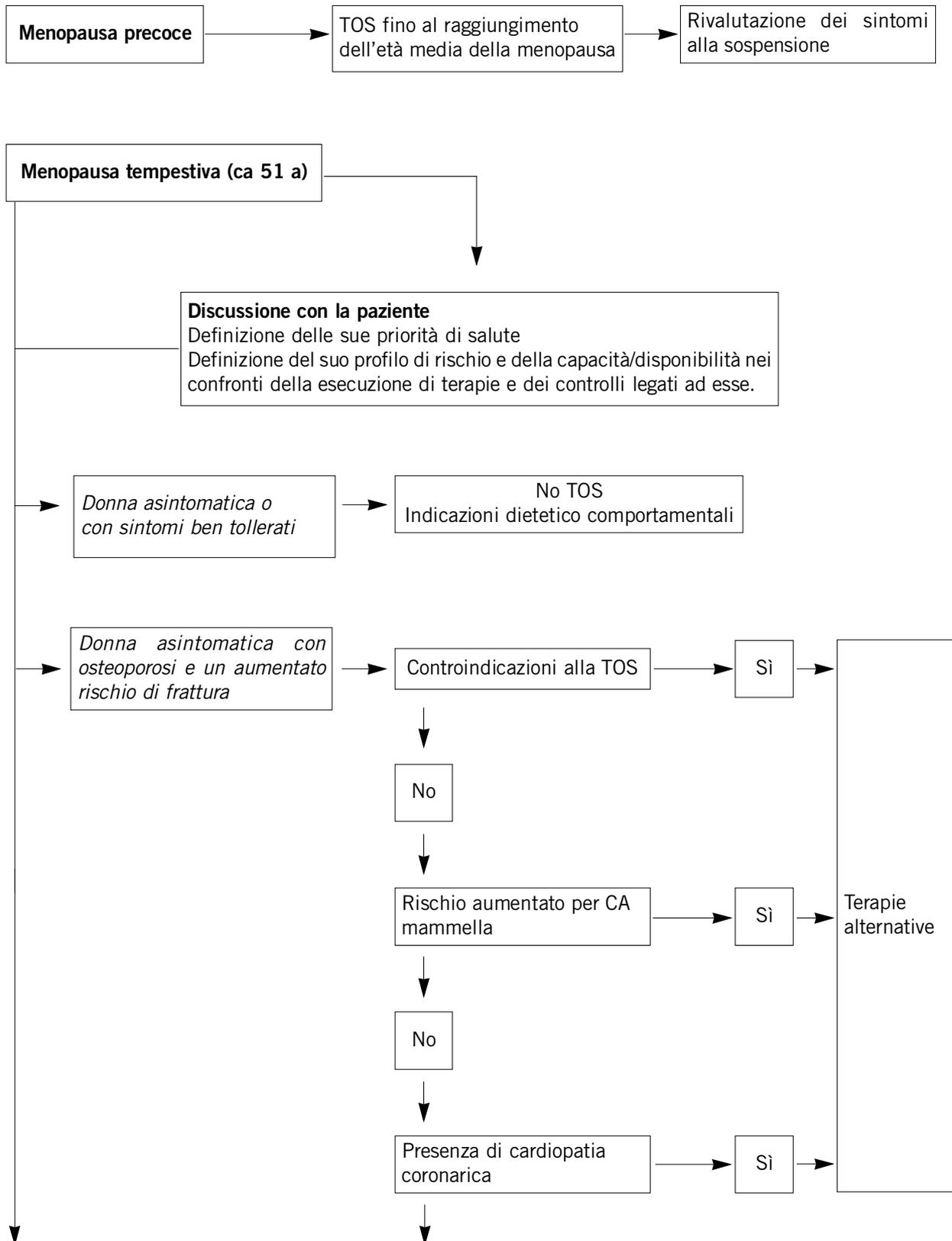
HERS Femore Aumento del rischio non significativo
RR 1,61 (CI 0,98-2,66); 61% rischio aumentato
AR 0,48 vs. 0,30% (48 vs. 30 eventi per anno per 10.000 donne)

Vertebrali Diminuzione del rischio non significativa
RR 0,87 (CI 0,52-1,48); 13% rischio diminuito
AR 0,31 vs. 0,35% (31 vs. 35 eventi per anno per 10.000 donne)

Totali Aumento del rischio non significativo
RR 1,04 (CI 0,87-1,25); 4% rischio aumentato
AR 2,97 vs. 2,84% (297 vs. 284 eventi per anno per 10.000 donne)

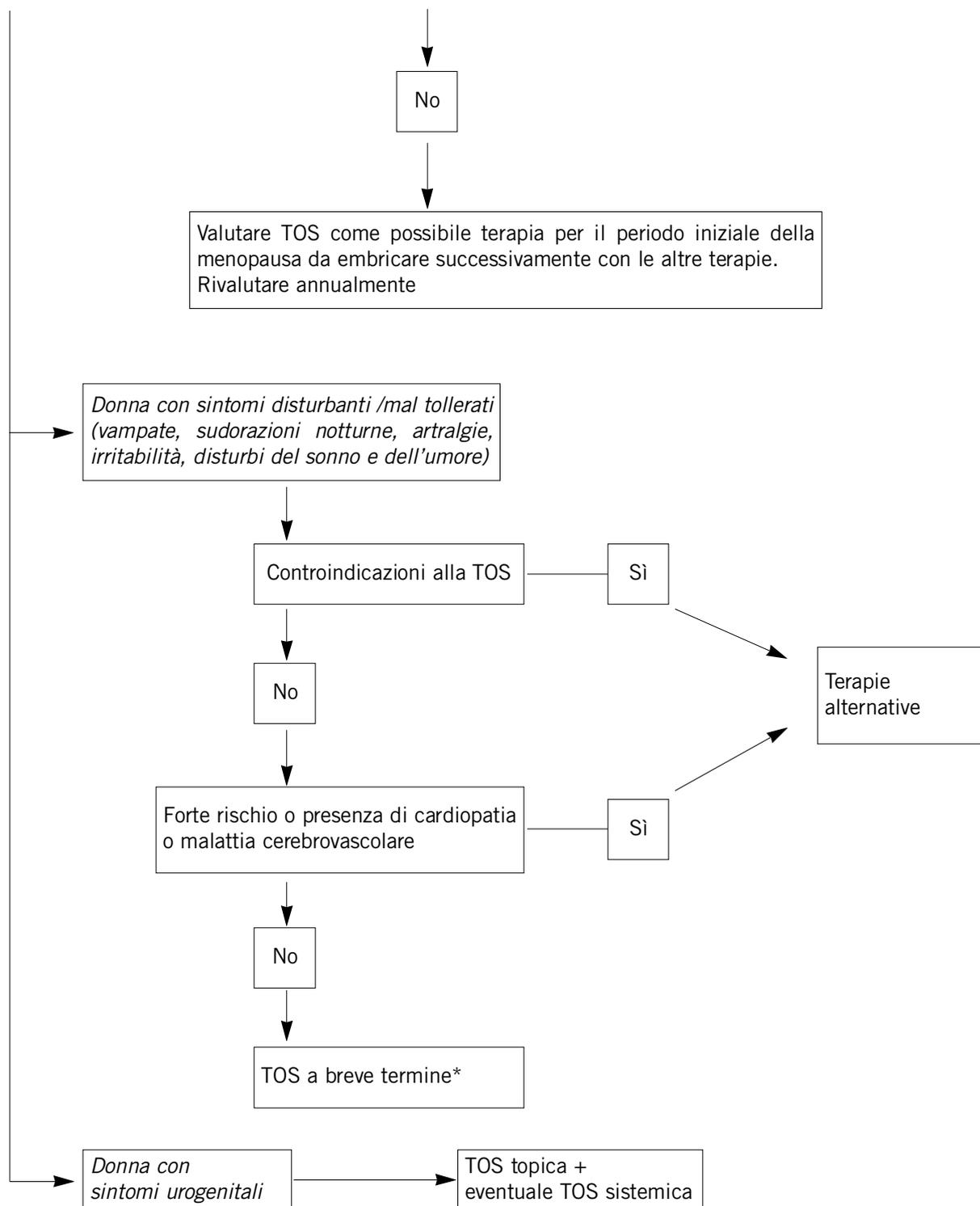
Stima delle modificazioni dell'incidenza di alcune patologie in 1.000 donne in postmenopausa utilizzatrici di TOS per un periodo di 5 anni (basata sui risultati degli studi randomizzati)

	Fascia d'età 50-59	Fascia d'età 60-69
Numero di casi in più (su 1.000 utilizzatrici di TOS, per un periodo di 5 anni)		
Cancro del seno	3,2	4,0
Ictus	1,2	4,0
Embolia polmonare	1,6	4,0
Numero di casi in meno (su 1.000 utilizzatrici di TOS, per un periodo di 5 anni)		
Cancro del colon	1,2	3,0
Frattura del femore	0,5	2,5

Allegato 2

(continua)

(segue)



* Con il termine "breve" si intende qui il periodo necessario e sufficiente alla cessazione dei sintomi tipici. Non vi è accordo su quale sia la durata più opportuna della TOS che viene effettuata per ridurre i sintomi tipici, anche perché espressioni come "terapia a breve o a lungo termine" (ampiamente utilizzate in letteratura e riferite a periodi inferiori o superiori ai 3-5 anni) sono equivoche. Attualmente non è possibile definire con esattezza in quale momento i rischi divengano superiori ai benefici per quella singola paziente. Inoltre alcune donne continuano ad essere sintomatiche anche dopo diversi anni dalla loro ultima mestruazione.

Terapia ormonale sostitutiva: principali effetti collaterali a breve termine

• Gonfiore e dolore mammario	E + P
• Ricomparsa delle mestruazioni	E
• Sanguinamenti anomali	E
• Cefalea	E + P
• Aumento di peso	E + P
• Nausea	E
• Ritenzione idrica	E + P
• Dolori agli arti inferiori	E
• Irritabilità, depressione	P

Nel valutare gli effetti indesiderati di una TOS, è importante determinare se questi siano indotti dalla componente estrogenica o progestinica. Le lettere E o P identificano quale delle componenti causi con maggiore frequenza un determinato effetto. Alcuni effetti collaterali sono indotti in egual misura da entrambe.

Fattori di rischio cardiovascolare

- i. Storia personale di TEV o IMA o Stroke.
- ii. Storia familiare di malattia cardiovascolare arteriosa o venosa in un parente di età < 45.
- iii. Diabete mellito.
- iv. Ipertensione (PAD > 95 mm Hg).
- v. Fumo di sigaretta (dalle 5 sigarette in su).
- vi. Età > 45.
- vii. Eccesso di peso (oltre il 20% rispetto al peso ideale).

Pagni A., Manfredi C.

Prescrizione dei farmaci.

Manuale per il medico pratico

C.G. Edizioni medico scientifiche, 2002, pp. 347 + CDRom, € 58

Un volume di grandissimo interesse, scritto da chi, negli anni, ha maturato profonda la consapevolezza che l'atto terapeutico – specialmente nella medicina di famiglia – non va sostenuto soltanto dalla pur indispensabile conoscenza, aggiornata ed approfondita, della farmacologia clinica.

La scelta razionale di un farmaco ed il successo di una terapia richiedono infatti, da un lato, la comprensione di tutti i “passaggi” che conducono alla sintesi, alla sperimentazione, alla commercializzazione ed al controllo nel tempo di un farmaco, dall'altro della voglia di farsi carico del problema dalla parte del paziente, con l'obiettivo di ottimizzare in modo particolare la sua capacità e volontà di accettare e seguire un trattamento, traendone il massimo beneficio possibile.

“Tutto quello che un buon medico deve conoscere per poter affrontare razionalmente la fase prescrittiva (e non solo!) della sua attività professionale”, questa è la convinzione che ho maturato leggendo, avidamente, il volume di Aldo Pagni e Carlo Manfredi.

Una massa di problematiche che, cinquant'anni fa, pesavano certamente molto meno sulla pratica medica, in presenza di pochi, pochissimi rimedi veramente efficaci e di malattie, prima di tutto quelle infettive, contro le quali il medico sentiva tutto il peso della sua debolezza.

Oggi le scienze mediche mettono quotidianamente in commercio farmaci sempre più numerosi, raffinati, potenti, selettivi ... ma non per questo le difficoltà di chi prescrive si sono ridotte, anzi!

Ai problemi più “consueti”, legati alla scelta razionale di una molecola se ne sono aggiunti altri non immediatamente correlati agli aspetti farmacologici in sé: interpretare correttamente i dati della letteratura, valutare criticamente un lavoro scientifico portato come riferimento ad una prescrizione, districarsi consapevolmente tra le norme limitative disposte dall'autorità sanitaria, ed infine, svolgere in modo scientificamente e organizzativamente accettabile attività di sperimentazione e di valutazione “post-marketing”, ecc. ecc.

Tutte aree cognitive che sono state molto opportunamente scelte dagli Autori di questo testo, la cui lettura consigliamo vivamente: farmaci e biotecnologie, le fasi della ricerca, gli studi clinici controllati, la sperimentazione dei farmaci nella pratica medica quotidiana, approccio ed analisi dei lavori scientifici dedicati all'efficacia, le normative della prescrizione, le basi scientifiche della terapia, la farmacovigilanza, l'informazione al medico ed al cittadino, il “non convenzionale” in campo terapeutico (fitoterapia, omeopatia, gli integratori), il farmaco da banco.

G.V.

