

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЗАПАЛЬНІ ПРОЦЕСИ ВЕН І ПРИНЦИПИ ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Варикозна хвороба — одне з захворювань, здавна відомих людству. Це підтверджують, зокрема, розкопки поховання Mastaba у Єгипті (1595–1580 рр. до н. е.), де була знайдена мумія з ознаками прижиттєвого лікування венозної трофічної виразки гомілки [1]. За образним висловленням J. van der Stricht, варикозна хвороба стала «платою людства за можливість прямоходіння» [2]. Це поліетіологічне захворювання, в генезі якого мають значення спадковість, ожиріння, порушення гормонального статусу, вагітність, особливості способу життя, а також інші фактори [3].

Ускладнення варикозної хвороби у вигляді трофічних виразок, хронічних дерматитів, тромбофлебітів, кровотеч із розширених вен знижують працездатність, часто призводять до тимчасової її втрати, а іноді стають причиною інвалідизації. Крім того, внаслідок ектазії вен і неефективності м'язового насоса нижніх кінцівок відбувається уповільнення венозного повернення, розвивається недовантаження серця, що призводить до порушень трофіки міокарда, ослаблення його скорочувальної функції [4; 5].

Тромбози у варикозно розширених венах можуть з'являтися в будь-якому віці, починаючи з дитинства і до старості [6]. Дані В. С. Савельєва [3] вказують, що їх максимальна частота відзначається в осіб віком від 20 до 70 років при загально-середньому віці хворих близько 40 років (середній вік у чоловіків — 51 рік, а у жінок — 38 років).

Сучасні уявлення про механізми uszkodження стінки вени при варикозній хворобі ґрунтуються на феномені лейкоцитарної агресії. Відповідно до цієї теорії на першому етапі відбувається активація лейкоцитів, після чого вони інфільтрують інтиму та медію вени [2]. Лізосомальні ферменти лейкоцитів, у першу чергу, впливають на колагенові волокна, що стають товстшими і розділяються на окремі нитки, що призводить до втрати цілості каркасу вени [4]. Таким чином, розвиток і прогресування варикозної хвороби, насамперед, пов'язані з різноманітними змінами, що відбуваються в стінці вени. Залучення у патологічний процес клапанного апарату відбувається на подальших стадіях [7].

Доведено, що у розвитку варикозної хвороби, тромбофлебіту за участі інтерлейкінів (IL) ендотеліоцити, макрофаги, інші клітини запалення синтезують фактори, яким притаманна прокоагулянтна активність, а також регулюють проліферацію фібробластів, ендотеліоцитів, стимулюють відновлення епітеліального покриву, регенерацію нервових закінчень і синтез ростових факторів [8].

При венозному тромбозі головні фактори ризику — це підвищена системна гіперкоагуляція (активація згортання крові з порушеним механізмом інгібування) і стаз. Ураження стінки судини необов'язкове, однак його наявність є сприятливим фактором. Активація тромбоцитів відіграє другорядну роль. Іноді основним фактором служить по-

рушений фібриноліз. Зворотний венозний тромбоз спостерігається при деяких спадкових і набутих порушеннях, для яких характерне підвищення згортання крові [1; 2; 8].

Запальна реакція судинної стінки на тромб різна. У деяких хворих розвивається мінімальна запальна реакція без клінічних симптомів, у інших — виражена, і проявляється вона набряком, лейкоцитарною інфільтрацією, масивною втратою ендотелію. Запальний процес і проксимальна венозна обструкція в поєднанні з підвищенням венозного тиску є причиною гіперчутливості, болю, набряку у хворих із гострим тромбозом глибоких вен [5].

Трофічні виразки венозної природи становлять більше 70 % від усіх виразок нижніх кінцівок. Їх виникнення в переважній більшості спостережень обумовлено варикозною хворобою [9].

Незважаючи на багатовікову історію, проблема діагностики та лікування варикозної хвороби не тільки не втратила свого значення, але й продовжує залишатись актуальною в сучасній медицині [10].

Висока поширеність, швидке омолодження, а також значна кількість рецидивів вимагають сучасної діагностики й адекватного лікування варикозної хвороби, що являє собою важливу медико-соціальну проблему [1–3; 7].

Консервативна терапія є провідним способом лікування гострої та хронічної венозної патології. Її ефективність цілком визначається раціональним по-



єднанням фармакологічних, компресійних і фізіотерапевтичних засобів, характер яких в останні роки радикально змінився [11].

Для лікування гострих венозних тромбозів використовують три основні групи препаратів: антикоагулянти, тромболітики, дезагреганти. Консервативна терапія гострих венозних тромбозів спрямована на запобігання поширенню тромбозу та розвитку тромбоемболії легеневих артерій, а також на відновлення прохідності тромбованих вен [12].

Мета консервативної терапії: корекція клапанної недостатності глибоких, підшкірних і перфорантних вен; поліпшення мікроциркуляції та перфузії тканин; стимуляція лімфатичного відтоку; гальмування активації лейкоцитів і синтезу медіаторів запалення [9; 12].

Це диктує необхідність комбінованої медикаментозної терапії. Комбінована терапія передбачає поєднання препаратів як різного механізму дії, так і впливу ліків, тобто і на організм, і на місцевому рівнях. У деяких випадках допускається монотерапія флеботоніками, яким властива полівалентна активність [19].

Антикоагулянти становлять основу лікарського лікування. Метою їх застосування є припинення утворення червоного згустку крові, його поширення і взагалі усунення будь-якої небезпеки повного закупорення судин і легеневої емболії [14]. Зараз використовують стандартний нефракціонований гепарин, а також низькомолекулярні гепарини — клексан (еноксипарин), фраксипарин, фрагмін.

Гепарин — універсальний антикоагулянт, діє майже на всі фази згортання крові: інактивує тромбобластин, затримує утворення та знижує активність тромбіну, активує антитромбін. Усе це гальмує перехід фібриногену в фібрин. Крім того, він підвищує активність фібринолізу та перешкоджає агрегації

тромбоцитів. Разом із антикоагулянтним ефектом, гепарину притаманні й інші види біологічної активності. Він ущільнює судинну стінку, зменшуючи активність гіалуронідази, вивільняє ліпопротеїніпазу, знижує вміст холестерину в крові, помірно розширює судини, підвищує резистентність організму, має імуносупресивну дію, пригнічує взаємодію Т- і В-лімфоцитів [4; 5; 10].

Системна ензимотерапія широко використовується при лікуванні різних захворювань, у патогенезі яких є запальний або імунний компонент. Сучасні поліензимні препарати — це суміш високоактивних ферментів рослинного та тваринного походження. Вони всмоктуються, потрапляють у системний кровообіг і спричинюють різноманітні реакції, серед яких варто виділити: пригнічення експресії різних адгезивних молекул, інгібіцію синтезу простагландинів (ПГ); стимуляцію ендогенного фібринолізу, розщеплення й інактивацію імунних комплексів; лізис тканинних метаболітів [1; 12].

Ефективним засобом лікування тромбофлебіту є похідні рутину (рутозид, троксевазин, троксерутин), що являють собою універсальні протектори венозної стінки та мають виражену протизапальну дію. При гострих тромбофлебитах ефект застосування цих препаратів проявляється в більшій мірі, ніж при хронічній венозній недостатності [15].

Показаннями до застосування флеботропних засобів рослинного походження (діосмін, детралекс, троксерутин, цикло-3-форт, ендотелон) є хронічна венозна і лімфовенозна недостатність. Разом із тим, їх можна використовувати в деяких випадках гострого тромбофлебіту. Це буває необхідним при тяжких алергічних реакціях на звичайно використовувані засоби [3; 11; 15].

Доцільно використовувати глівенол, гінкор-форт при хро-

нічній варикозній недостатності (ХВН) у стадії трофічних розладів. Препарати чинять ангіопротективну, капіляротективну дію, поліпшують мікроциркуляцію, підвищують тонус вен, мають протизапальну активність, а як антагоністи брадикініну, гістаміну та серотоніну створюють протиалергічну дію [16].

Призначення цієї групи лікарських засобів може бути використане для профілактики розвитку тромбофлебіту при декомпенсованих формах варикозної хвороби [1; 5].

Мадекасол сприяє поліпшенню трофіки тканин, стимуляції біосинтезу колагену, підвищенню пластичності судинної стінки [9; 17].

Цикло-3-форт (екстракт глици, екстракт м'яги й аскорбінової кислоти) має флеботонічну властивість, що зумовлено прямим стимулюванням постсинаптичних альфа-адренергічних рецепторів гладком'язових клітин судинної стінки; знижує проникність і збільшує резистентність капілярів [16; 18].

Для похідних есцину (аесцин, ескузан), одержаних шляхом переробки насіння кінського каштана, характерна виражена капіляротективна активність, антиексудативна і протизапальна дія, вони зменшують проникність капілярів і набряклість тканин, підвищують тонус венозних судин, поліпшують гемореологічні властивості та справляють помірний антикоагулянтний ефект [19].

Ендотелон (очищений екстракт виноградних кісточок зі стандартним вмістом проціанідових олігомерів) справляє протективну дію на ендотелій судин, має венотонічний ефект, блокує ензиматичну деградацію колагену й еластину, збільшує периферичну капілярну стійкість, зменшує проникність капілярів [20].

Флебосклерозуюче лікування в різних модифікаціях використовує переважна більшість закордонних фахівців. Ефектив-



на та безпечна реалізація цієї технології ґрунтується не тільки на ретельному вивченні методики, але й на застосуванні сучасних флебосклерозуючих препаратів, а також спеціальних аксесуарів [21].

Флебосклерозанти — це група лікарських засобів, що спричиняють при внутрішньовенному введенні швидку облітерацію, ендоефіброз і сполучнотканинну інволюцію вени. У світовій практиці широко використовують для лікування варикозної хвороби і початкових форм геморою детергенти (морруат натрію, етаноламіну олеат, тетрадецил-сульфат натрію, полідоканол), які спричиняють коагуляцію білків ендотелію [22].

Всупереч традиційному уявленню про механізм дії, детергенти не стимулюють утворення тромбів. Навпаки, вони справляють місцеву антикоагуляційну дію. Зокрема це підтверджується додаванням фібровейну в стабілізовану цитратом кров. Тромб при цьому не утворюється, а тимчасові параметри гемокоагуляції (протромбіновий і тромбластиновий час) залишаються в межах норми. Детергенти не ушкоджують формені елементи крові в розведенні 1 : 1000, але спричиняють при цьому десквамацію від 60 до 80 % ендотеліальних клітин [12; 20].

Таким чином, вважають, що детергенти (тромбовар, фібровейн, етоксисклерол) є найбільш ефективними і безпечними флебосклерозуючими препаратами [12; 20–22].

З метою стимуляції репаративних процесів застосовуються піримідинові похідні (пентоксил, метилурацил, цитозин тощо), синтезовані Р. С. Карлінською, Н. В. Лазаревим, В. І. Русяковим, В. Н. Черновим та ін. Зазначені синтетичні препарати за своєю хімічною структурою близькі до природних піримідинових основ, які неодмінно входять до складу молекул нуклеїнових кислот. Відомо,

що нуклеїнові кислоти і продукти їхнього розщеплення (у тому числі піримідинові основи) є стимуляторами процесів росту і розмноження клітин [9; 24].

М'яким лікарським формам належить важливе місце в лікуванні варикозної хвороби, вони користуються великою популярністю у лікарів і пацієнтів. Пояснюється це тим, що вартість різних мазей і гелів відносно невелика, а використання їх не пов'язане з труднощами [9; 10; 15; 16].

Велика кількість запропонованих мазевих основ для використання у практиці ставить перед сучасним лікознавством складну проблему біофармацевтичного пошуку найефективнішого носія для кожного індивідуального лікарського засобу. Тільки врахування можливого біологічно вигідного поєднання маzewої основи та препарату дає можливість розв'язати цю проблему [24].

Мазева основа регулює вивільнення і біодоступність, є активним діючим компонентом забезпечення лікувального ефекту мазі. Терапевтичний ефект мазі визначається в першу чергу її лікарською речовиною, а мазева основа забезпечує її біотрансформацію в необхідну фармакотерапевтичну дію [10].

Останнім часом спостерігається тенденція заміни вазеліну та ланоліну водорозчинними основами, що забезпечують достатнє вивільнення й усмоктування шкірою лікарських речовин, що приводить до скорочення перебігу патологічного процесу і поліпшення трофічних порушень [25; 26].

Гідрофільну основу вважають активним складовим компонентом, який поліпшує контакт мазі з тканинами та вмістом рани, забезпечує рівномірний розподіл по поверхні рани, підвищує ефективність лікарських речовин [25–27].

На думку І. М. Перцева [25], ПЕО-основи зневоднюють мікробну клітину, різко знижують її біологічну активність і патоген-

ні вірулентні властивості мікробного збудника, його резистентність до різних лікарських засобів. Патогенна мікрофлора, резистентна до існуючих антибактеріальних препаратів, стає чутливою до них у присутності ПЕО, у результаті чого значною мірою зростає антимікробна активність різних антибіотиків, сульфаніламідів і антисептиків. Вони добре наносяться на шкіру і рівномірно розподіляються на поверхні, фізіологічно індиферентні, добре змиваються водою і стабільні при збереженні.

Лікувальна дія багатокомпонентних мазей істотно підвищується завдяки ПЕО-400, котрому притаманні якості проводити антибактеріальні речовини, які входять до складу мазей, у тканини з запаленням [10; 24].

Встановлено, що для ПЕО-основи характерна властивість до penetрації в товщу тканин рани, яка забезпечує проведення антимікробних препаратів до осередку внутрішньотканинної мікрофлори. Великі молекули полімеру ПЕО-1500 не можуть проникати в товщу тканин; вони активно зв'язують запальний екссудат і токсини і «віддають» їх у пов'язку, забезпечуючи взагалі дегідратуючий ефект багатокомпонентної мазі на рану [27; 28].

В експерименті доведено, що ПЕО-основа у 20–80 разів і більше (залежно від виду збудника) посилює антимікробну дію мазі порівняно з вазелін-ланоліновою основою, проявляє виражену дегідратуючу активність і перевищує гіпертонічний розчин натрію хлориду за силою в 30 разів і за тривалістю дії в 10–12 разів. Висока осмотична активність комбінованих мазей сприяє відтоку гнійно-некротичного вмісту в пов'язку [10; 25; 26].

М'які лікарські засоби, які застосовуються при лікуванні захворювань вен, за основною діючою речовиною можна розподілити на чотири основні групи.



Мазі та гелі на основі гепарину — найбільш широко представлені, дуже популярні препарати для місцевого застосування. Їх основною відмінністю є концентрація основного активного компонента — гепарину [29].

А. І. Кирієнко [11; 12], В. Ю. Богачев [1; 2], С. Г. Леонтьєв [8] наводять таку характеристику мазей (гелів) із гепарином, які найчастіше використовуються: гепаринова мазь «Акріхін», гепароїд-лечива «Lechiva», есавен-гель «Aventis» містять 100 МО гепарину в 1 г; венобене «Merckle» — 300 МО гепарину в 1 г; гепатотромбін «Hemofarm» — 300 і 500 МО гепарину в 1 г; тромбофоб «Knoll» — 300 і 600 МО гепарину в 1 г; ліотон-1000-гель «Berlin-Chemie», «Menarini Group» — 1000 МО гепарину в 1 г [28].

Мазі (гелі), що містять гепарин, доцільно використовувати для профілактики та лікування тромбофлебіту, зменшення симптомів венозної недостатності, прискорення резорбції поверхневих гематом після хірургічного чи флебосклерозуючого лікування. Гелі з високою концентрацією гепарину (ліотон-1000) можуть бути ефективні при лікуванні ХВН у стадії трофічних розладів [5; 10; 13; 18; 29].

М'які лікарські форми на основі веноактивних препаратів (венітан, венорутон, гінкор-гель, місвенгал, цикло-3-крем, мадекасол, троксевазин-гель) мають анестезуючу, капіляропротективну, венопротективну, проти-запальну, антиоксидантну, відволакаючу дію [28].

Частіше з номенклатури використовують мазі та гелі на основі нестероїдних протизапальних засобів: піроксикам, кетопрофен, диклофенак, індометацин, фенілбутазон, ібупрофен — за стандартною методикою застосування [21; 22].

У флебологічній практиці кортикостероїди, як правило, застосовуються у вигляді місцевих лікарських форм (гелів і

мазей) і представлені такими препаратами: акортин, гідрокортисон, преднізолон, преднізолонова мазь, белодерм, целестодерм, полькортолон, триамцінолон, фторокорт, локакортен, лоринден А, лоринден З, синалар, синафлан, флуцинар, елоком. При цьому основними показаннями до їхнього використання є трофічні порушення шкіри, що супроводжуються гострим індуративним целюлітом, венозною екземою, контактним дерматитом тощо. В окремих випадках місцеві кортикостероїди служать для зменшення судинних реакцій, що виникають під час флебосклерозуючого лікування [12; 16; 28].

В основі профілактики рецидивів варикозної хвороби лежить нівелювання факторів, провокуючих тромбоутворення, що були узагальнені Робертом Вірховим ще в середині минулого сторіччя: ушкодження судинної стінки, уповільнення кровотоку та порушення фізико-хімічних властивостей крові.

Місцеві лікарські засоби з гепарином є найбільш популярними засобами в лікуванні варикозної хвороби, гострого тромбофлебіту [3; 7].

Гепарин справляє антитромботичну, протизапальну дію і при місцевому застосуванні не спричинює системних гемостазіологічних реакцій [28]. Разом із тим, створити його ефективну концентрацію в тканинах дуже складно, і тільки в останні роки в цьому напрямку досягли значного прогресу. Нове покоління мазевих форм гепарину виготовляється за технологією іммобілізації активної речовини на спеціальній гелевій матриці, що забезпечує його добру абсорбцію [8; 12; 16].

Незважаючи на значну кількість лікарських засобів зазначеного напрямку дії, створення та впровадження нових ефективних препаратів, що мають комплексний вплив на патологічний процес, є актуальним. Таким новим препаратом є комбінована мазь «Трофепарин»,

до складу якої входять гепарин, метилурацил і гідрофільна поліетиленоксидна основа, яка може бути використана в лікуванні запальних захворювань вен, а саме: варикозної хвороби, тромбофлебіту та трофічних виразок.

Таким чином, аналіз джерел літератури свідчить, що розвиток варикозної хвороби зумовлений розладом кровообігу венозної системи, утворенням тромбів, розростанням сполучної тканини на фоні запального процесу. Поширеність венозних захворювань серед осіб працездатного віку, тяжкий хронічний перебіг, розвиток небезпечних ускладнень і високий рівень втрати працездатності та інвалідизації свідчать про актуальність і високу соціальну значущість фармакотерапії. Лікування варикозної хвороби та її ускладнень має бути комплексним і патогенетично обґрунтованим, тому велику увагу необхідно приділяти місцевій терапії, яку традиційно здійснюють різноманітними лікарськими засобами у вигляді гелів, кремів або мазей. Діючі речовини м'яких лікарських форм повинні максимально зменшувати клінічні прояви хвороби, легко проникати через шкіру та мати мінімум побічних реакцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Григорян Р. А., Богачев В. Ю., Золотухин И. А. Варикозная болезнь // Флебология: Под ред. акад. В. С. Савельева. — М.: Медицина, 2001. — С. 438-447.
2. Богачев В. Ю., Золотухин И. А. Патогенез и клинические проявления хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Там же. — С. 409-415.
3. Савельев В. С. Послеоперационные венозные тромбоземболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность? // Хирургия. — 1999. — № 6. — С. 60-63.
4. Goldhaber S. Z. Venous thromboembolism prophylaxis in medical patients // Thrombosis and haemostasis. — 1999. — Vol. 82, N 2. — P. 899-901.



5. Мазур А. П., Тодуров Б. М. Профилактика и лечение тромбозмболии легочной артерии // Клін. хірургія. — 2002. — № 10. — С. 27-30.

6. Прокубовский В. И., Капранов С. А. Эндovasкулярные вмешательства при тромбозе и эмболии // Флебология: Под ред. акад. В. С. Савельева — М.: Медицина, 2001. — С. 351-352.

7. Саркисов Д. С., Пальцев М. А., Хитров Н. К. Общая патология человека. — М.: Медицина, 1997. — 608 с.

8. Матюшенко А. А., Леонтьев С. Г., Познякова Н. Н. Тромбозмболия легочных артерий как общемедицинская проблема // Рус. мед. журнал. — 1999. — Т. 7, № 13. — С. 611-615.

9. Бараджанов Б. Р., Султанов И. А. Комплексная терапия длительно не заживающих язв // Хирургия. — 1998. — № 4. — С. 14-15.

10. Фізико-хімічні дослідження мазі для лікування тромбозмболиї / Г. В. Загорій, Г. Ю. Чуешов, О. А. Рубан, В. І. Чуешов // Вісник фармації. — 2002. — № 2. — С. 26-29.

11. Кириенко А. И., Золотухин И. А. Клексан при лечении острого венозного тромбоза // Тер. архив. — 1998. — № 9. — С. 91-92.

12. Кириенко А. И., Золотухин И. А. Острый варикотромбозмболиї: диагностика, основные принципы лечения и профилактики // Рус. мед. журнал. — 1999. — Т. 7, № 13. — С. 600-604.

13. Листопад А. Современные антиромботические препараты на фармацевтическом рынке Украины // Провизор. — 1999. — № 18. — С. 47-52.

14. Guillin M. C. La thrombine et sa regulation pharmacologique // Presse Med. — 1998. — Vol. 27, Suppl. 2. — P. 22-27.

15. Ткаченко А. М., Перцев И. М., Халева Е. Л. Изучение структурно-механических свойств гелей «Троксерутин 2 %» и «Эконазол 1 %» // Вісник фармації. — 2002. — № 2. — С. 43-45.

16. Мишалов В. Г., Осадчий А. И., Селюк В. М. Тромбоз вен нижних конечностей. Лечение и профилактика // Хірургія України. — 2002. — № 2. — С. 92-94.

17. Ващенко М. Веноплант в лечении хронической венозной недостаточности // Ліки України. — 2002. — № 7-8. — С. 31-32.

18. Панченко Е. П. Роль гепарина в профилактике тромбоза глубоких вен и тромбозмболии легочной артерии у терапевтических больных // Клін. медицина. — 2001. — № 3. — С. 59-62.

19. Софранов Н. А., Шкуропат В. Н., Беженар Н. А. Аэцин в лечении хронической венозной недостаточности // Здоров'я України. — 2002. — № 60. — С. 3.

20. Фармакотерапия сердечно-сосудистой системы. VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» // Лекции для практикующих врачей. — М., 2000. — С. 15-85.

21. Vouateaux H. Integrating pharmacologic and mechanical prophylaxis of venous thromboembolism // Thrombosis and haemostasis. — 1999. — Vol. 82, N 2. — P. 931-937.

22. Goldhaber S. Z. Venous thromboembolism prophylaxis in medical pa-

tients // Thrombosis and haemostasis. — 1999. — Vol. 82, N 2. — P. 899-901.

23. Баркаган З. С. Очерки антиромботической фармакопрофилактики и терапии. — М.: Ньюдиамед, 2000. — 141 с.

24. Загорій В. А., Добровольский Ю. Н., Валитова Л. Н. Алгоритм применения лечебных мазей фармацевтической фирмы «Дарница» в гнойной хирургии // Лікування та діагностика. — 2000. — № 1. — С. 67-69.

25. Перцев И. М., Зупанец И. А., Шевченко Л. Д. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарьств: В 2 т. — Х.: Изд-во Укр ФА, 1999. — Т. 1. — 464 с.

26. Актуальність створення комбінованої мазі з гексаметилентетраміном для лікування інфекційних ускладнень вогнепальних і опікових ран / В. М. Ковальов, В. І. Чуешов, О. А. Рубан та ін. // Вісник фармації. — 2002. — № 2. — С. 55-57.

27. Значение осмотических свойств мазей при их использовании в медицинской практике / И. М. Перцев, Н. Н. Беркало, С. А. Гуторов, В. В. Постолюник // Там же. — С. 7-10.

28. Кириенко А. И., Богачев В. Ю., Леонтьев С. Г. Лечебные средства // Флебология: Под ред. акад. В. С. Савельева. — М.: Медицина, 2001. — С. 129-163.

29. Merli G. J. Low-molecular-weight heparins versus unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism // Am. J. Phys. Med. Rehabil. — 2000. — Vol. 79, N 5, Suppl. — P. 9-16.

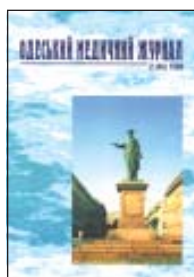
Передплачуйте
і читайте

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.

