Наукове періодичне видання

МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Науковий журнал

20 (20) 2020

Львів
2020

Наукове періодичне видання

Медичний форум

Науковий журнал

20 (20) 2020

Редактор, коректор – Римарчук Л.Г.
Верстка-дизайн – Калабухова С.Ю.

Відповідальність за підбір, точність наведених на сторінках журналу фактів, цитат, статистичних даних, дат, прізвищ, географічних назв та інших відомостей, а також за розголошення даних, які не підлягають відкритій публікації, несуть автори опублікованих матеріалів. Редакція не завжди поділяє позицію авторів публікацій. Матеріали публікуються в авторській редакції. Передрукування матеріалів, опублікованих в журналі, дозволено тільки зі згоди автора та видавця. Будь-яке використання – з обов'язковим посиланням на журнал.

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 20513-10313Р від 20 грудня 2013 р.
Засновник журналу: «Львівська медична спільнота»

Видавник: «Львівська медична спільнота»
79000, м. Львів, а/с 6153
www.medicinelviv.org.ua
E-mail: journal@medicinelviv.org.ua
Телефон: +38 099 415 06 39

© «Львівська медична спільнота», 2020
© Автори наукових статей, 2020
© Оформлення Яковенко С.А., 2020

ЗМІСТ

Дяк К. В.
ЗАГРОЗА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З АНЕМІЄЮ:
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ.....**4**

Ждан В. М., Катеренчук О. І., Іваницький І. В., Кир'ян О. А., Хайменова Г. С.
СУЧАСНИЙ СТАН УЯВЛЕНЬ ПРО АНТИТРОМБОЦИТАРНІ ЗАСОБИ
В КАРДІОЛОГІЇ ТА ЇХ ВИКРОРИСТАННЯ НА ПЕРВИННІЙ ЛАНЦІ.....**7**

Коробко Ю. Є., Конопліцький В. С.
ДІАГНОСТИКА ГОСТРОГО АПЕНДИЦИТУ У ДІТЕЙ
З УРАХУВАННЯМ ВИЗНАЧЕННЯ ІНТЕГРАЛЬНОГО ІНДЕКСУ
ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ.....**11**

Худзій С. С.
МОЛЕКУЛЯРНІ АСПЕКТИ ЦИТОКІНОВОЇ СИГНАЛІЗАЦІЇ
ЧЕРЕЗ JAK/STAT ШЛЯХ.....**17**

Ждан В. М.,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри сімейної медицини і терапії
Української медичної стоматологічної академії

Катеренчук О. І.,
кандидат медичних наук, асистент,
асистент кафедри сімейної медицини і терапії
Української медичної стоматологічної академії

Іваницький І. В.,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри сімейної медицини і терапії
Української медичної стоматологічної академії

Кир'ян О. А.,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри сімейної медицини і терапії
Української медичної стоматологічної академії

Хайменова Г. С.,
кандидат медичних наук,асистент,
асистент кафедри сімейної медицини і терапії
Української медичної стоматологічної академії

СУЧАСНИЙ СТАН УЯВЛЕНЬ ПРО АНТИТРОМБОЦИТАРНІ ЗАСОБИ В КАРДІОЛОГІЇ ТА ЇХ ВИКРОРИСТАННЯ НА ПЕРВИННІЙ ЛАНЦІ

У статті подано характеристику сучасних антитромбоцитарних засобів, їх властивості та показання до застосування. Розглянуто диференційні підходи до вибору антитромбоцитарної терапії при різних клінічних ситуаціях.
Ключові слова: антитромбоцитарні препарати, тромбопрофілактика, первинна ланка медичної допомоги.

В статье дана характеристика современных антитромбоцитарных средств, их свойства и показания к применению. Рассмотрены дифференциальные подходы к выбору антитромбоцитарной терапии при различных клинических ситуациях.
Ключевые слова: антитромбоцитарные препараты, тромбопрофилактика, первичное звено медицинской помощи.

The article describes the characteristics of modern antiplatelet agents, their properties and indications for use. Differential approaches to the choice of antiplatelet therapy in different clinical situations are considered.
Key words: antiplatelet drugs, thromboprophylaxis, primary medical care.

Актуальність теми. Антитромбоцитарні засоби є одними з найбільш широко використовуваних медикаментозних засобів в кардіологічній сфері. Значною мірою це обумовлено міцними доказами їх ефективності та безпеки, отриманих в ході клінічних досліджень виконаних протягом цілих десятиліть періоду на багатотисячних популяціях пацієнтів [1-3].

Сучасні клінічні рекомендації чітко визначають спектр показань до призначення антитромбоцитарних засобів, їх дози, тривалість прийому, особливості застосування в окремих клінічних ситуаціях. Однак, різні засоби характеризуються різними механізмами дії, різними фармакокінетичними та фармакодинамічними особливостями, різною ефективністю за різних клінічних ситуацій. Саме тому, сімейний лікар нерідко постає перед вибором, який засіб або яку комбінацію засобів призначити для досягнення терапевтичних цілей без нанесення шкоди пацієнтові [4; 5].

Мета даної роботи. В своїй щоденній клінічній практиці сімейні лікарі часто користуються антитромбоцитарними засобами з метою здійснення первинної та вторинної профілактики пацієнтам із кардіоваскулярною патологією або ризиком її виникнення. Водночас, за нашими спостереженнями далеко не завжди призначення антитромбоцитарних засобів відповідає принципам доказової медицини, що стосується вибору препарату, їх комбінації та тривалості терапії. Саме тому, ми вирішили приділити увагу цій проблемі, представивши сучасні дані щодо особливостей антиагрегантної терапії. Певною мірою матеріал подано спрощено, однак ми ставимо на меті подати саме найголовніше, що на нашу думку, потребують фахівці первинної ланки.

Основний матеріал. На сьогоднішній день антитромбоцитарні засоби за механізмом своєї дії розподіляються на наступні групи:

1. Блокатори ферменту циклооксигенази (ацетилсаліцилова кислота).
2. Блокатори рецепторів P_2Y_{12} (тикагрелор, клопідогрель, тиклопідин).
3. Блокатори фосфодіестерази (дипірідамол).4. Блокатори рецепторів $GP_{IIb/IIIa}$ (абциксімаб, тирофібан, ептифібатид).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Ключовим механізмом дії є блокада ферменту циклооксигена-

зи, що призводить до зниження синтезу арахідонової кислоти – одного із найважливіших медіаторів агрегації тромбоцитів. Нерідко вважають, що АСК в якості монотерапії є недостатньо ефективним засобом, оскільки впливає лише на один із багаточисленних механізмів тромбоутворення. Водночас, на сьогоднішній день переконливо доведено, що АСК інгібує в тому числі агрегацію тромбоцитів, що стимулюється і іншими медіаторами, наприклад аденозинмонофосфатом, колагеном та адреналіном.

Чи доречним є призначення АСК пацієнтам без серцево-судинних захворювань та цукрового діабету? Це питання потребує уваги, оскільки в практиці кожного сімейного лікаря є пацієнти, які звертаючись на прийом уже ставлять лікаря перед фактом, що здійснюють прийом АСК. При цьому, рішення про прийом АСК пацієнт приймає на основі інформації отриманої з телереклами, від когось з родичів (або сусідів, друзів) або ж на основі власних переконань.

Протягом останніх десятиліть відповідь на це питання була різною, що обумовлено постійним пошуком позитивного балансу між користю призначення АСК та ризиком виникнення побічних ефектів, зокрема кровотеч. Оприлюднені в 2019 році результати клінічних досліджень ARRIVE, ASCEND та ASCEE виявили невиправдано підвищений ризик виникнення кровотеч при широкому використанні АСК в якості первинної профілактики. З 2019 року Американська колегія кардіологів / Американська асоціація серця рекомендує розглядати можливість (але не обов'язково – !) призначення АСК в якості засобу для первинної профілактики серцево-судинних захворювань у здорових осіб віком 40-75 років, які мають високий ризик виникнення атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (≥10% в 10-тирічний період) за умови низького ризику кровотеч [6].

Нерідко призначення АСК здійснюється пацієнтам із цукровим діабетом за відсутності діагностованих серцево-судинних хвороб. Дійсно, припущення про ефективність АСК в якості засобі для первинної профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу активно обговорювалось в науковому середовищі протягом попередніх десятиліть. Одним з перших досліджень варто відмітити Physicians' Health Study, виконане ще в 1989 році, що виявило статистично доведену користь АСК в профілактиці інфаркту міокарда. Виконані в наступні роки клінічні дослідження (BIP, ETRDS, DAMAD, HOT) встановили позитивний вплив АСК на зниження ризику фатального та нефатального інфаркту міокарда, виникнення і прогресування ретинопатії, ампутації нижніх кінцівок. Водночас, в деяких дослідженнях ефективність застосування АСК щодо первинної профілактики серцево-судинних захворювань не виглядала переконливою (POPADAD, JPAD, BMD, TPT, HOT). В 2002 році було виконано мета-аналіз ATC з переглядом у 2009 році, що підтвердив ефективність первинної профілактики серцево-судинних захворювань шляхом прийому АСК. На сьогоднішній день первинна тромбопрофілактика з використанням АСК у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу показана завжди при: наявності високого кардіоваскулярного ризику (10-тирічний ризик перевищує 10%), чоловікам старше 50 років та жінкам старше 60 років за наявності хоча би одного вагомого фактору ризику (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, паління, протеїнурія, захворювання серцево-судинної системи у близьких родичів). Додатково нагадаємо, що АСК сама по собі знижує рівень глюкози в крові, що є хоча і незначно вираженим, але додатковим позитивним ефектом [2; 6].

Найпоширенішою групою пацієнтів на первинній ланці, яким призначається АСК, безумовно, є пацієнти зі стабільними коронарними синдромами. Однак, на перший погляд прийняття нескладного рішення не повинно перетворюватись для сімейного лікаря в рутинне призначення АСК для усіх пацієнтів з підозрою на напади ангінозного болю в грудній клітці. Діагноз стабільного захворювання коронарних артерій потребує обов'язкової верифікації інструментальними методами дослідження (стрес-навантажувальна проба на велоергометрі або тредмілі, КТ-коронарографія з/без кальцій-скорингу, стрес-ехокардіоскопія, холтерівський моніторинг ЕКГ, інвазивна коронарографія), вибір яких повинен здійснюватися на основі пре-тестової оцінки імовірності ішемічної хвороби серця. В частині випадків діагноз не підтвердиться і таким чином пацієнт уникне недоцільного (іноді – передчасного і пожиттєвого) прийому АСК.

Що стосується призначення АСК при гострих коронарних синдромах, безсумнівно, це необхідно здійснювати якомога швидше і в навантажувальній дозі. Припустиме використання парентеральних форм введення АСК, які на сьогоднішній день відсутні в Україні.

Пожиттєвий прийом АСК показаний усім пацієнтам після перенесеного гострого інфаркту міокарда з/без проведеного стентування коронарних артерій за умов відсутності протипоказів.

Окремо зупинимось на призначенні АСК пацієнтам з фібриляцією передсердь (ФП). Шкала CHA_2DS_2-VASC є ключовим інструментом для визначення тактики з профілактики тромботичних ускладнень. Якщо пацієнт набирає 1 бал, лікар постає перед вибором – згідно діючих клінічних рекомендацій припустимо не призначати медикаментозні засоби з тромбопрофілактики взагалі або ж призначити АСК в якості монотерапії. Зауважимо, сімейними лікарями, терапевтами та кардіологами нашої країни зазвичай приймається рішення на користь призначення АСК. В науковій спільноті досі існують різні точки зору щодо оптимальної тактики за таких обставин, однак все частіше і вагоміше лунають заклики щодо призначення новітніх пероральних антикоагулянтів, особливо беручи до уваги тип ФП (існує припущення, що пароксизмальна ФП характеризується більшим ризиком тромбоемболічних ускладнень, аніж персистуюча у такої категорії пацієнтів).

Широке застосування знайшло використання АСК при постійній формі ФП, в тому числі за наявності ≥2 балів за шкалою CHA_2DS_2-VASC. Діючі клінічні рекомендації за таких умов надають перевагу новітнім пероральним антикоагулянтним засобам (НОАК) при неклапанних формах ФП, варфарин – при клапанних та комбінацію АСК з клопі-

догрелем як припустиму альтернативу. І тут варто відзначити, що саме останньому варіантові зазвичай віддають перевагу сімейні лікарі і причин цьому є декілька. До них можна віднести:

– занепокоєння спричинити велику або малу кровотечу при використанні новітніх пероральних антикоагулянтів або варфарину;

– неможливість регулярного моніторингу міжнародного нормалізаційного співвідношення при призначенні терапії варфарином, внаслідок віддаленості лабораторії від місця проживання або роботи пацієнта;

– занадто висока вартість лікування новітніми пероральними антикоагулянтами, особливо для осіб похилого віку;

Завжди варто спонукати пацієнта до прийому ефективнішого та безпечного НОАК в якості монотерапії, а призначення АСК + клопідогрель розглядати лише як альтернативу. При цьому варто наголошувати пацієнтові на необхідності щоденного і постійного прийому саме цих засобів в комбінації.

Блокатори рецепторів P_2Y_{12} (тикагрелор, клопідогрель, тиклопідин). На сьогоднішный день найчастіше використовуються як доповнення до терапії АСК. [7-9] Першим з медикаментозних засобів цієї групи, що широко використовувався в клінічній практиці є тиклопідин.

Тиклопідин – штучно синтезоване похідне тієнопіридину, що значною мірою блокує активовані P_2Y_{12}-рецептори тромбоцитів, таким чином роблячи їх нечутливим до впливу АДФ, погіршує з'єднання фібриногену з рецепторами $GP_{IIb/IIIa}$. Таким чином, тиклопідин впливає і на агрегацію, і на адгезію тромбоцитів, при цьому абсолютно не впливаючи на метаболізм арахідонової кислоти. Саме це спричинило інтерес щодо використання засобу додатково до АСК з метою ефективнішої антитромбоцитарної терапії. Швидка дія після перорального прийому препарату робила його цікавим в лікуванні гострих коронарних синдромів, однак, внаслідок відносно високої частоти виникнення побічних ефектів (перш за все, нейтропенія, агранулоцитоз, аплазія кісткового мозку) та синтезу ефективніших та безпечніших сполук (зокрема, клопідогрелю) тиклопідин припинив своє існування в лікарських призначеннях, а з 2015 року виробляється в світі лише в незначних кількостях.

Клопідогрель як наступник тиклопідину використовується широко. Основними показаннями до призначення на первинній ланці є:

– як альтернатива АСК при наявності захворювань шлунково-кишкового тракту у пацієнтів з хронічними коронарними синдромами;

– як альтернатива АСК при наявності захворювань шлунково-кишкового тракту у пацієнтів з ФП при 1 балові за шкалою CHA_2DS_2-VASC (що водночас не має міцної доказової бази);

– як доповнення до АСК з метою пожиттєвої тромбопрофілактики у пацієнтів з ФП;

– в комбінації з АСК щонайменше протягом 1 року після черезшкірних коронарних втручань, обумовлених гострим коронарним синдромом;

– в комбінації з АСК в навантажувальних дозах при наданні невідкладної медичної допомоги при гострих коронарних синдромах.

Варто відмітити, що далеко не всі пацієнти відповідають на лікування клопідогрелем і відповідно, зберігають підвищений ризик серцево-судинних подій, що обумовило потребу в пошуку можливих патофізіологічних механізмів. Як відомо, клопідогрель є про-ліками, що активуються при метаболізмі через систему цитохрому P_{450} в печінці. При цьому наявність деяких ізоформ цитохрому асоціюється зі зниженою антиагрегантною ефективністю клопідогрелю. Це спонукало до розгляду можливості впровадження в клінічну практику рутинної агрегометрії тромбоцитів та генетичного тестування, що все ж виявилось невиправданим з фінансових причин. На сьогоднішній день ці методи не стали скринінговими, однак можуть використовуватись лікарями вибірково при клінічній потребі [10; 11].

Прасугрель – новітній антитромбоцитарний препарат, що також є про-ліками, з ефектами подібними до клопідогрелю, однак з вираженішим антитромбоцитарним ефектом та швидшим настанням дії, що і обумовило, перш за все, його використання в комбінації з АСК при наданні невідкладної медичної допомоги пацієнтам з гострим коронарним синдромом з можливістю невідкладного проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧШКВ). Прасугрель виявився ефективнішим за клопідогрель при супутньому прийомі АСК пацієнтами після ЧШКВ, однак не серед пацієнтів з гострим коронарним синдромом, яким ЧШКВ не проводилось. На сьогоднішній день препарат не зареєстрований в Україні.

Тикагрелор. Засіб має низку якісних відмінностей від клопідогрелю та празугрелю, зокрема є активною субстанцією, характеризується зворотньою блокадою агрегації тромбоцитів, має прогнозовану дію та швидке настання ефекту. Крім того, позитивно впливає на локальний внутрішньосудинний метаболізм аденозину, вірогідно сприяючи і вазодилатації. Тикагрелор не виявився ефективнішим за АСК при прямому порівнянні в якості монотерапії серед пацієнтів з виконаним ЧШКВ. Однак, при сумісному використанні з АСК достовірно і суттєво знижував ризик несприятливих клінічних подій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та після перенесеного інфаркту міокарда незалежно від того виконувалась раніше ЧШКВ, чи ні. На сьогоднішній день оптимальніше використовувати тикагрелор замість клопідогрелю при наданні невідкладної допомоги пацієнтові з гострим коронарним синдромом (в навантажувальній дозі), а також в довготривалій тромбопрофілактиці після перенесеного інфаркту міокарда. Стримуючими факторами є вища ціна препарата, достовірно вищий ризик виникнення не-фатальних кровотеч та задишка (здатна погіршувати якість життя).

Інші засоби з антитромбоцитарною дією. В даній статті ми не будемо розглядати інші засоби антитромбоцитарної дії (наприклад, індометацин, дипірідамол, силденафіл, епоростенол, інфліксімаб, абциксімаб та інші), які не використовуються на первинній ланці з метою профілактики кардіоваскулярних подій, хоча для деяких з них наявна міцна доказова база в специфічних сферах терапії.

Підсумовуючи, відмітимо, що призначення антитромбоцитарної терапії потребує зваженого підходу з врахуванням наявності показань до призначення та переважанні потенційного ризику над шкодою і завжди повинно бути індивідуалізоване [12; 13].

Сучасні медикаментозні засоби можуть безпечно використовуватись при регулярній оцінці стану пацієнта з призначенням мінімальних доз, що забезпечують необхідну ефективність та за необхідності поєднуватись із гастропротекцією (наприклад, інгібіторами протонної помпи). Необхідно мотивувати пацієнтів до прийому анитромбоцитарних засобів протягом відповідного часу, запобігаючи необгрунтованій відмові від прийому ліків.

Висновки. В своїх висновках ми би хотіли наголосити на ключових положеннях здійснення оптимальної терапії антитромбоцитарними засобами на первинній ланці:

1. АСК є препаратом першого вибору для застосування практично в усіх пацієнтів з показаннями до призначення антитромбоцитарної терапії, враховуючи доведену клінічну ефективність, безпечність та вартість такої терапії.

2. Надавати перевагу використанню тикагрелору або празугрелю додатково до АСК при наданні невідкладної медичної допомоги пацієнтам з гострим коронарним синдромом, лише за неможливості – клопідогрель як альтернатива.

3. Надавати перевагу кишковорозчинним формам АСК при необхідності здійснення довготривалого прийому з метою профілактики гастропатії.

4. Віддавати перевагу тикагрелору або празугрелю (за доступності) в доповнення до АСК для довготривалого прийому пацієнтами після гострих коронарних подій та ЧШКВ.

5. Віддавати перевагу тикагрелору в доповнення до АСК для довготривалого прийому пацієнтами після гострого коронарного синдрому незалежно від виконаного ЧШКВ.

6. За неможливості використання тікагрелору або празугреля в подвійній терапії з АСК, здійснювати призначення клопідогрелю.

7. Розглядати призначення комбінації аспірину з клопідогрелем з метою тромбопрофілактики при ФП і кількістю балів ≥2 за шкалою CHA_2DS_2-VASC лише за неможливості використання НПОАК або варфарину.

8. Приймати рішення про необхідність призначення АСК з метою тромбопрофілактики при ФП і кількістю балів 1 за шкалою CHA_2DS_2-VASC, враховуючи особливості клінічної характеристики пацієнта.

Література:

1. Gremmel T, Michelson AD, Frelinger AL, Deepak LB. Novel aspects of antiplatelet therapy in cardiovascular disease Res Pract Thromb Haemost. 2018 Jul; 2(3): 439–449.

2. Serrano CV Jr, Soeiro AM, Leal TCAT, et al. Statement on Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Cardiology – 2019. Arq Bras Cardiol. 2019;113(1):111–134. Published 2019 Aug 8. doi:10.5935/abc.20190128/

3. Актуальні питання кардіології в практиці сімейного лікаря [Електронний ресурс] / В. М. Ждан, В. І. Доценко, Є. М. Кітура, М. Ю. Бабаніна, О. Є. Кітура, Г. В. Волченко, М. В. Ткаченко, Л. М. Шилкіна ; УМСА, (Вчена рада УМСА Протокол № 9 від 15 травня 2019 р.). – Полтава : УМСА, 2019. – Режим доступу: http://www.umsa.edu.ua/kafhome/kaf_simmed/ kaf_simmed_cd01.html/

4. Нетяженко Н.В. Оцінка ефективності антитромбоцитарних препаратів у неврологічній та кардіологічній практиці: стан проблеми, гендерні відмінності, можливості оптимізації / Український неврологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 14–18.

5. Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:154–69.

6. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019;March 17:[Epub ahead of print].

7. Consensus Document ANMCO/ANCE/ARCA/GICR-IACPR/GISE/SICOA: Long-term Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease. Eur Heart J Suppl. 2018 May; 20(Suppl F): F1–F74. Published online 2018 May 31. doi: 10.1093/eurheartj/suy019/

8. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1082–115/

9. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018;39:213–60/

10. Gremmel T, Panzer S. Clinical, genetic and confounding factors determine the dynamics of the in vitro response/non response to clopidogrel. Thromb Haemost. 2011;106:211–8.

11. Ostrowska M, Kubica J, Adamski P, et al. Stratified Approaches to Antiplatelet Therapies Based on Platelet Reactivity Testing. Front Cardiovasc Med. 2019;6:176. Published 2019 Dec 3. doi:10.3389/fcvm.2019.00176/

12. Gurbel PA, Myat A, Kubica J, Tantry US. State of the art: Oral antiplatelet therapy. JRSM Cardiovasc Dis. 2016;5:2048004016652514. Published 2016 Jun 1. doi:10.1177/2048004016652514.

13. Winter MP, Kozi ski M, Kubica J, Aradi D, Siller-Matula JM. Personalized antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors: benefits and pitfalls. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2015;11(4):259-280. doi:10.5114/pwki.2015.55596.

Наукове періодичне видання

Медичний форум

Науковий журнал

20 (20) 2020

Підписано до друку 29.07.2020 р. Формат 70х108/16.
Папір офсетний. Цифровий друк. Ум.-друк. арк. 3,25.
Тираж 100 прим.

Видавник: «Львівська медична спільнота»
79000, м. Львів, а/с 6153
www.medicinelviv.org.ua
E-mail: journal@medicielviv.org.ua
Телефон: +38 099 415 06 39