

## **АНТИКОАГУЛЯНТНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ З НЕКЛАПАННОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ У РЕАЛЬНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ: ПРОБЛЕМА БЕЗПЕЧНОСТІ ТЕРАПІЇ ТА ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ**

*О.О. Ханюков, О.В. Смольянова*

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

**Ключові слова:**  
фібриляція передсердь,  
антикоагулянти,  
кровотечі.

Буковинський медичний  
вісник. Т.25, № 2 (98).  
С. 146-152.

**DOI:** 10.24061/2413-  
0737.XXV.2.98.2021.24

**E-mail:** smolyanova.  
ukr@gmail.com

**Резюме.** Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш поширеною аритмією серед дорослого населення і кількість пацієнтів з цим порушенням ритму буде зростати в майбутньому. Як наслідок, постійно збільшується кількість хворих, які приймають антикоагулянти (АК), що відносяться до груп лікарських засобів із підвищеним ризиком розвитку побічних ефектів, особливо кровотеч.

**Мета** – висвітлити проблеми застосування АК у хворих з неклапанною ФП у реальній клінічній практиці, розглянути питання безпечності терапії та прихильності до лікування.

**Основна частина.** Схвалення до використання нових оральних АК надало клініцистам та пацієнтам більше можливостей, проте і при їх застосуванні можливі помилки, які підвищують ризик виникнення кровотечі. Помилки можуть виникати як з боку пацієнта, так і з боку лікаря. Зменшенню кількості помилок з боку хворого сприяє введення навчання як обов'язкового елемента у комплексній терапії ФП. Клінічний стан, доступність моніторингу та побажання пацієнта щодо лікування можуть змінюватися з часом, і це може призвести до необхідності зміни АК, що є потенційно небезпечним з точки зору розвитку побічних ефектів. Загроза кровотечі збільшується незалежно від напрямку зміни АК - важливим є сам факт переходу. Значну роль у підвищенні ризику на цьому етапі відіграють помилки з боку лікаря, поліпшення обізнаності якого щодо правил зміни АК є важливим для уникнення розвитку кровотеч. У статті наведено правила переходу з одного перорального АК на інший, при дотриманні яких, лікарі зможуть мінімізувати ризик розвитку побічних ефектів у клінічній практиці.

**Висновки.** Застосування антикоагулянтів у хворих з фібриляцією передсердь є життєврятуючим, проте при неналежному їх використанні можуть, навпаки, виникати загрози для життя пацієнта побічні ефекти. Згідно з дослідженнями, у багатьох випадках розвитку останніх можна запобігти, насамперед, шляхом навчання пацієнтів та належної підготовки лікаря.

## **АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ И ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ**

*А.А. Ханюков, А.В. Смольянова*

**Ключевые слова:**  
фибрилляция  
предсердий,  
антикоагулянты,  
кровотечения.

Буковинский медицин-  
ский вестник. Т.25, № 2  
(98). С.146-152.

**Резюме.** Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией среди взрослого населения и количество пациентов с этим нарушением ритма будет увеличиваться в будущем. В результате постоянно увеличивается количество больных, принимающих антикоагулянты (АК), которые относятся к группе лекарственных средств с повышенным риском развития побочных эффектов, особенно кровотечений.

**Цель.** Осветить проблемы применения АК у больных с неклапанной ФП в реальной клинической практике, рассмотреть вопросы безопасности

терапии и приверженности к лечению.

**Основная часть.** Одобрение к использованию новых оральных АК предоставило клиницистам и пациентам больше возможностей, однако и при их применении возможны ошибки, которые повышают риск возникновения кровотечения. Ошибки могут возникать как со стороны пациента, так и со стороны врача. Уменьшению количества ошибок со стороны больного способствует введение обучения как обязательного элемента в комплексной терапии ФП. Клиническое состояние, доступность мониторинга и пожелания пациента по лечению могут меняться со временем, и это может привести к необходимости изменения АК, что является потенциально опасным с точки зрения развития побочных эффектов. Угроза кровотечения увеличивается независимо от направления изменения АК - важен сам факт перехода. Значительную роль в повышении риска на этом этапе играют ошибки врача, улучшения осведомленности которого о правилах замены АК является важным для избежания развития кровотечений. В статье приведены правила перехода с одного перорального АК на другой, следуя которым врачи смогут минимизировать риск развития побочных эффектов в клинической практике.

**Выводы.** Применение антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий является жизнеспасующим, однако при ненадлежащем их использовании могут, наоборот, возникать угрожающие жизни пациента побочные эффекты. Согласно исследованиям, во многих случаях развитие последних можно предотвратить прежде всего путем обучения пациентов и надлежащей подготовки врача.

---

## **ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN REAL CLINICAL PRACTICE: THE PROBLEM OF THERAPY SAFETY AND TREATMENT ADHERENCE**

*O.O. Khaniukov, O.V. Smolianova*

**Key words:**

*atrial fibrillation,  
anticoagulants, bleeding.*

*Bukovinian Medical  
Herald. V.25, № 2 (98).  
P. 146-152.*

**Abstract.** *Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the adult population, and the number of patients with this arrhythmia will increase in the future. As a result, the number of patients taking anticoagulants (ACs), which are considered "high alert medication" is constantly increasing.*

*The aim. To highlight the problems of ACs use in patients with non-valvular AF in real clinical practice, to consider the therapy safety and treatment adherence. The main body. Approval of new oral ACs has provided more options to clinicians and patients, but even with their use, errors are possible that increase the risk of bleeding. Mistakes can be made by both patients and doctors. The introduction of training as a mandatory element in the complex therapy of AF helps to reduce the number of errors that the patient could make. The clinical condition, the availability of monitoring and the patient's wishes for treatment may change over time, and this may lead to the need to switch the AC, which is potentially dangerous in terms of side effects. The risk of bleeding increases regardless of the direction of change of AC - the very fact of transition is important. Doctor's errors play a significant role in the risk increase at this stage, and it is important to raise their awareness of the rules for the ACs switch to avoid bleeding. The article presents the rules of transition from one oral AC to another, following which doctors will minimize the risk of side effects in clinical practice. Conclusion. The use of AC for patients with AF is life-saving, but if used improperly, life-threatening side effects can occur. According to research, in many cases, the development of the latter could be prevented primarily through patient education and the proper doctor training.*

Наукові огляди

**Вступ.** Фібриляція передсердь (ФП) - це найбільш часта серед дорослого населення аритмія [1, 2], світова поширеність та захворюваність якої у 2017 році становила 37,57 млн та 3,05 млн випадків відповідно [2]. У зв'язку з постарінням населення, збільшенням кількості фонових для ФП захворювань, покращенням виживаності після гострих серцево-судинних подій та стрімким розповсюдженням факторів ризику прогнозується подальше збільшення поширеності та захворюваності на ФП [3, 4]. Це означає, що сімейні лікарі все частіше будуть консультувати таких пацієнтів, тому розуміння терапевтичних стратегій при веденні хворих з цією патологією є вкрай важливим. Особливо це стосується терапії антикоагулянтами (АК), що є одним із життєзаступаючих напрямів у лікуванні ФП, адже після її розвитку суттєво підвищує ризик інсульту та системних емболій [1, 3-5].

**Мета.** Висвітлити проблеми застосування АК у хворих із неклапанною ФП у реальній клінічній практиці, розглянути питання безпечності терапії та прихильності до лікування.

**Основна частина.** Частота призначення оральних АК постійно збільшується [6, 7], і цей тренд залишиться незмінним через зростання поширеності ФП. Наразі доведено ефективність у профілактиці тромбоемболічних ускладнень ФП для варфарину та нових оральних антикоагулянтів (НОАК) (апіксабан, дабігатрану етексилат, ривароксабан, едоксабан) [8-11]. Основні ланки коагуляційного гемостазу, на які впливають оральні АК, зазначені на рис. 1.

Безпечність – є наріжним каменем терапії АК, адже вони відносяться до групи потенційно небезпечних лі-

карських засобів із високим ризиком розвитку побічних ефектів, і при неналежному їх застосуванні є загроза спричинити значну шкоду здоров'ю хворого [12-15].

АК частіше, ніж інші лікарські засоби, викликають побічні ефекти через складнощі у дозуванні, недостатній моніторинг, погану прихильність пацієнтів до лікування та помилки з боку лікаря [16]. У 2021 році у США зниження ризику кровотеч, спричинених АК, стоїть на третьому місці серед 15 цілей, поставлених у національній програмі щодо безпеки пацієнтів під час перебування в лікарні [14], і є незмінною ціллю протягом останніх років.

Схвалення до використання НОАК надало клініцистам та пацієнтам більше можливостей, проте і при застосуванні цих засобів можливі помилки [12, 17]. НОАК мають інший механізм дії, ніж варфарин, але, незважаючи на це, вони теж можуть підвищувати ризик виникнення кровотечі [15, 17-19].

Хоча безперечним є факт, що терапія будь-якими АК обов'язково включає певний ступінь ризику кровотечі, цей ризик можна значно знизити шляхом ретельного відбору хворих, яким показана терапія для профілактики інсульту (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), прогнозування ризику кровотечі під час лікування (шкала HAS-BLED), навчання хворих та підвищення знань лікарів.

Для отримання кращих результатів від застосування АК вкрай важливим є навчання пацієнта, що включає особисту взаємодію лікаря з хворим із поясненням усіх переваг та ризиків терапії, необхідності попереднього консультування при додаванні будь-яких препаратів до лікування, надання друкованих нотаток щодо особливостей клінічного перебігу захворювання та лікування [16,

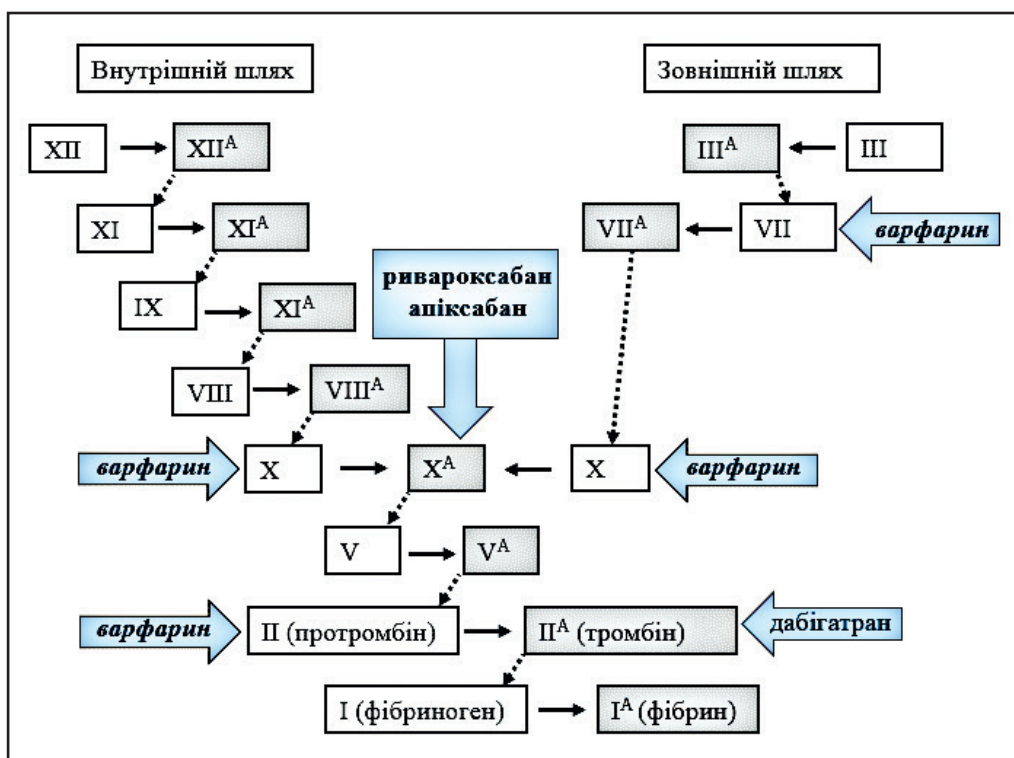


Рис.1. Місце дії пероральних антикоагулянтів у коагуляційному гемостазі

20, 21]. Дослідження доводять, що навчання підвищує прихильність до терапії серед пацієнтів, призводячи до поліпшення прогнозу і зменшення побічних дій [20].

Потрібно пам'ятати, що навіть невеликі кровотечі знижують прихильність до лікування, і, не призводячи до значних ризиків для здоров'я, надалі можуть сприяти самостійній відміні препарату пацієнтом [7, 22, 23], викликаючи суттєве підвищення ризику системної емболії.

Розвиток побічних ефектів перорального АК може бути пов'язаний як із причинами, що залежать від пацієнта, так і з помилками при їх призначенні з боку лікаря. У своєму дослідженні Harper та ін. виявили, що помилка лікаря була причиною близько 25% кровотеч [24], а за даними Piazza та ін., більшість антикоагулянт-асоційованих побічних ефектів були наслідком «лікарського» фактору [15], тобто їх розвитку можна було запобігти.

Персоніфікований підхід у рамках діючих протоколів при виборі лікування кожного хворого є золотим стандартом у медицині. При індивідуалізації вибору АК необхідно звертати увагу на три основних групи факторів: клінічну характеристику пацієнта (зокрема, супутню патологію та стан її компенсації/стадію), практичні передумови (наприклад, проживання далеко від лабораторії, де здійснюється моніторинг), побажання пацієнта (у т.ч. зумовлені економічними умовами) (рис. 2).

Проте необхідно пам'ятати, що стан пацієнта та/або його відношення до лікування можуть змінюватися, і це інколи потребує перегляду раніше призначеної терапії, наприклад, через побажання пацієнта або необхідність, зумовлену станом супутньої патології [25, 26]. Головне – потрібно розуміти, що АК, який раніше було визначено оптимальним для хворого, може стати непридатним і потребувати заміни, і клінічна інерція лікаря може бути небезпечною для пацієнта. З іншого боку, підтримка стабільної антикоагуляції є важливою для досягнення бажаного профілактичного ефекту, а заміна АК є ситуацією, небезпечною для цієї досягнутої рівноваги, і

загрозливою з точки зору ризику побічних ефектів [17, 26, 27]. Так нещодавній перехід з одного АК на інший можна виявити в анамнезі у хворих, лікування яких ускладнилося кровотечею [23, 27].

Зміни лікарської терапії можуть відбуватися в будь-який час. Тому необхідно знати як правильно відмінити раніше призначений АК, коли призначати новий, а також правила контролю коагуляційного статусу пацієнта під час цього переходу. Рекомендації щодо переходу між різними АК наведено у таблицях 1 та 2, які створені за матеріалами рекомендацій Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA) [11] з урахуванням інформації, що наведено у затверджених наказами МОЗ України інструкцій до застосування медичних препаратів «апіксабан», «ривароксабан», «дабігатрану етексилат», «варфарин».

На сьогодні препаратами першої лінії для профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих з неклапанною ФП є НОАК [28], які при належному застосуванні мають кращий профіль безпеки, а також не потребують візитів до лабораторій для перевірки МНВ, що має додаткові переваги під час епідемії COVID-19. При переході з варфарину на НОАК необхідно керуватись наступним алгоритмом (табл. 1).

При виникненні ситуацій, коли необхідно зробити перехід з НОАК на варфарин (рис. 2 та пояснення у тексті), необхідно керуватись наступною схемою (табл. 2).

**Висновки.** Фібриляція передсердь є і, відповідно до прогнозів, надалі буде залишатися найбільш поширеною аритмією у дорослих, що, у свою чергу, призведе до збільшення кількості хворих, які будуть приймати антикоагулянти. Ця терапія для хворих з фібриляцією передсердь є життєвальною, проте при неналежному застосуванні може, навпаки, викликати загрозливі для життя пацієнта побічні ефекти, на першому місці серед яких стоять кровотечі. Згідно з результатами численних досліджень, у багатьох випадках розвитку останнім мож-

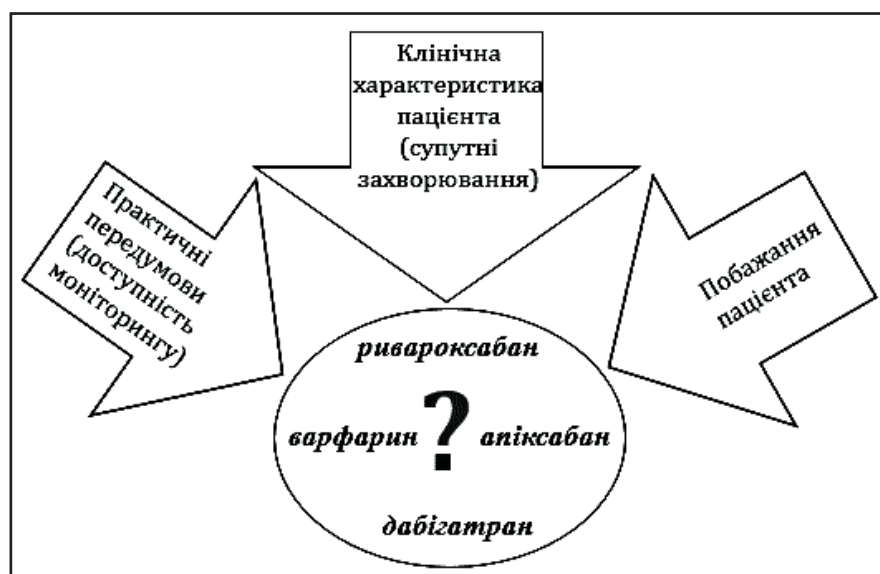


Рис. 2. Фактори, що впливають на вибір перорального антикоагулянту



Таблиця 1

**Рекомендації щодо зміни перорального антикоагулянту: перехід із варфарину на новий оральний антикоагулянт**

ОАК, на який відбувається перехід	<b>Відміна варфарину (1-й день)</b>	Перевірка МНВ на 2-й день (зумовлено часом напіввиведення варфарину)
Апіксабан		МНВ $\leq 2,0$ : прийняти НОАК цього ж дня МНВ від 2,0 до 2,5: прийняти НОАК цього або наступного дня МНВ $\geq 2,5$ : перевірити МНВ через 1-3 дні. Подальші дії залежно від отриманого значення відповідно до рекомендацій вище
Ривароксабан		
Дабігатрану етексилат		

Таблиця 2

**Рекомендації щодо зміни перорального АК: перехід із нового орального антикоагулянту на варфарин**

НОАК, з якого відбувається перехід	Тривалість одночасного прийому з варфарином	<b>Перевірка МНВ (забір крові перед прийомом НОАК) (3-й день)</b>	Подальші дії залежно від результату МНВ
Апіксабан	2 дні		МНВ $< 2,0$ : продовжити прийом НОАК, який раніше приймав пацієнт, разом з варфарином. Повторити МНВ через 1-3 дні (забір крові перед прийомом НОАК). МНВ $\geq 2,0$ : Повторити МНВ через 1 день (забір крові перед прийомом НОАК). Надалі продовжувати інтенсивне вимірювання МНВ протягом місяці до досягнення цілі: $\geq 3$ послідовних значення знаходяться у межах 2,0-3,0
Ривароксабан	2 дні		
Дабігатрану етексилат	Визначається залежно від функції нирок (CrCl): $\geq 50$ мл/хв – 3 дні $\geq 30 - < 50$ мл/хв – 2 дні		

на було б запобігти. Підготовка лікарів із поліпшенням їх знань щодо механізму дії антикоагулянтів, а також умінь їх правильно застосовувати, є необхідним кроком до зниження ризику розвитку кровотеч.

**Список літератури**

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-596.
- Dai H, Zhang Q, Much AA, Maor E, Segev A, Beinart R, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990-2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;qcaa061.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-51.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Community. *The Lancet*. 2015;386(9989):154-62.
- Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *Am J Med*. 2015;128(12):1300-5.e2.
- Perreault S, de Denuis S, White-Guay B, Côté R, Schnitzer ME, Dubé MP, et al. Oral Anticoagulant Prescription Trends, Profile Use, and Determinants of Adherence in Patients with Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy*. 2020;40(1):40-54.

- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
- Saliba W. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: New Choices for Patient Management in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15(5):323-35.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018;20(8):1231-42.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93.
- Andreica I, Grissinger M. Oral Anticoagulants: A Review of Common Errors and Risk Reduction Strategies. *Pa Patient Saf Advis*. 2015;12(2):54-61.
- QuarterWatchTM (2016 Annual Report) Part II: Oral Anticoagulants - The Nation's Top Risk of Acute Injury from Drugs [Internet]. Institute For Safe Medication Practices [cited 2021 Jan 17]. Available from: <https://www.ismp.org/resources/quarterwatchtm-2016-annual-report-part-ii-oral-anticoagulants-nations-top-risk-acute>.
- The Joint Commission. Hospital: 2021 National Patient Safety Goals [Internet] [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://www.jointcommission.org/standards/national-patient-safety-goals/hospital-national-patient-safety-goals>.
- Piazza G, Nguyen TN, Cios D, Labreche M, Hohlfelder B, Fanikos J, et al. Anticoagulation-associated adverse drug events. *Am J Med*. 2011;124(12):1136-42.
- Rudd KM, Dier JG. Comparison of two different models

of anticoagulation management services with usual medical care. *Pharmacotherapy*. 2010;30(4):330-8.

17. Clark NP. Role of the anticoagulant monitoring service in 2018: beyond warfarin. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):348-52.

18. Afzal SK, Hasan SS, Babar ZU. A systematic review of patient-reported outcomes associated with the use of direct-acting oral anticoagulants. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(12):2652-67.

19. Holbrook A, Morrow R, Lee AYY, Foster G, Pullenyegeum E. Comparative effectiveness and safety of oral anticoagulants for atrial fibrillation: A retrospective cohort study. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2020;27(2):e28-44.

20. Hawes EM. Patient Education on Oral Anticoagulation. *Pharmacy*. 2018;6(2):34.

21. Madrid AH, Potpara TS, Dages N, Chen J, Larsen TB, Estner H, et al. Differences in attitude, education, and knowledge about oral anticoagulation therapy among patients with atrial fibrillation in Europe: result of a self-assessment patient survey conducted by the European Heart Rhythm Association. *EP Europace*. 2016;18(3):463-7.

22. Manzoor BS, Lee TA, Sharp LK, Walton SM, Galanter WL, Nutescu EA. Real-World Adherence and Persistence with Direct Oral Anticoagulants in Adults with Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy*.

2017;37(10):1221-30.

23. Nguyen TPP, Chen Y, Thibault D, Leonard CE, Hennessy S, Willis A. Impact of Hospitalization and Medication Switching on Post-discharge Adherence to Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy*. 2020;40(10):1022-35.

24. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med*. 2012;366(9):864-6.

25. Barrett A, Moore M, Ferrins P, Thornton P, Murphy P, Quinn J. From a direct oral anticoagulant to warfarin: reasons why patients switch. *Ir J Med Sci*. 2018;187(3):719-21.

26. Başaran Ö, Biteker M. Switching among oral anticoagulants: is it logical? *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(2):177-8.

27. Hellfritsch M, Adelborg K, Damkier P, Paaske Johnsen S, Hallas J, Pottegård A, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients switched from vitamin K antagonists: A systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;126(1):21-31

28. Hindricks G, Potpara T, Dages N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-98.

### **Відомості про авторів**

Ханюков О.О. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, м. Дніпро, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-0110>.

Смольянова О.В. – асистент кафедри внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8654-381X>.

### **Сведения об авторах**

Ханюков А.А. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины 3, Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-0110>.

Смольянова Александра Викторовна – ассистент кафедры внутренней медицины 3, Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8654-381X>.

### **Information about the authors**

Khaniukov O.O. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-0110>.

Smolianova O.V. – Assistant of the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8654-381X>.

*Надійшла до редакції 26.03.2021*

*Рецензент — проф. Глазук Т.О.*

*© О.О. Ханюков, О.В. Смольянова, 2021*