

УДК 618.36+618.39-06:614.876:577.16

Н. В. Довганич¹, С. М. Кожухов¹✉, І. І. Смоланка², О. Ф. Лигирда², О. Є. Базика¹,
С. А. Лялькін²

¹ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад.
М. Д. Стражеска НАМН України», вул. Святослава Хороброго, 5, м. Київ, 03680, Україна

²Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, вул. Юлії Здановської,
33/43, Київ, 03022, Україна

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕПІРУБІЦИНУ ТА ДОКСОРУБІЦИНУ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Хворі на рак грудної залози (РГЗ), з огляду на комбіноване протипухлинне лікування, мають високий ризик кардіотоксичності (КТ). Ускладнення призводять до відтермінування чи зупинки протипухлинної терапії. Це погіршує виживання хворих з РГЗ. Одним з основних препаратів, які входять до більшості схем протипухлинної терапії, є антрацикліни. Виявлення ознак КТ у хворих на РГЗ на ранніх стадіях, коли ще немає порушень функції серця та ознак серцевої недостатності (СН), є важливим оскільки дозволить отримати їм протиракову терапію в повному обсязі.

Мета роботи: вивчити частоту кардіотоксичності епірубіцину та доксорубіцину в складі комплексної протипухлинної терапії РГЗ, на основі моніторингу фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), порушення діастолічної функції ЛШ, а також дослідити частоту ознак та симптомів СН.

Матеріал і методи. В дослідження включено 44 хворих на РГЗ, в яких проведено аналіз динаміки ФВ ЛШ до початку протипухлинного лікування та в термін 6 міс. Критерієм КТ вважали зниження ФВ ЛШ ≥ 10 % (відсоткових пунктів) або нижче її граничного значення (< 50 %). Пацієнтку було розподілено на 2 групи. В 1-шу групу увійшли пацієнтки з РГЗ, які отримували епірубіцин у схемі поліхіміотерапії ($n = 18$), у 2-гу групу увійшли пацієнтки з РГЗ, які отримували доксорубіцин у складі поліхіміотерапії ($n = 26$).

Результати. До початку проведення протипухлинної терапії ФВ ЛШ достовірно не відрізнялась між групами. При динамічному спостереженні в термін 6 міс. від початку протипухлинної терапії протипухлинної терапії частка хворих із КТ за даними ФВ ЛШ в 1-й групі склала 11,1 %, порівняно з 23,1 % у 2-й групі ($p < 0,05$). Кількість хворих з ознаками та симптомами СН у 2-й групі склала 34,6 %, була достовірно вищою порівняно з такою у 1-й групі – 11,1 % ($p < 0,05$). За даними кореляційного аналізу ФВ ЛШ у 2-й групі мала зворотну кореляцію з дозою доксорубіцину ($r = -0,67$, $p < 0,05$), з ЧСС ($r = -0,59$, $p < 0,05$), а також з індексом маси тіла ($r = -0,55$, $p < 0,05$), що вказувало на негативний вплив доксорубіцину на серцево-судинну систему у хворих на РГЗ.

Висновки. Результати дослідження свідчать про достовірно більшу частоту зниження ФВ ЛШ як критерію КТ при використанні доксорубіцину в схемах протипухлинної терапії, порівняно з епірубіцином. Пошкодження міокарду, як реакція на хронічну КТ, і відповідне зниження систолічної функції міокарду ЛШ проявляються достовірно більшою частотою СН.

Ключові слова: рак грудної залози; кардіотоксичність; епірубіцин; доксорубіцин; серцева недостатність.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2024. Вип. 29. С. 435–446. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-435-446

✉ Кожухов Сергій Миколайович, e-mail: sergii.kozhukhov@gmail.com

N. V. Dovganych¹, S. M. Kozhukhov¹✉, I. I. Smolanka², O. F. Lygyrda², O. Ye. Bazyka¹,
S. A. Lyalkin²

¹SI «National Scientific Center “The M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”», 5 Sviatoclava Khorobroho Str., Kyiv, 03680, Ukraine

²National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, 33/43 33/43 Yulia Zdanovska Str., Kyiv, 03022, Ukraine

A COMPARATIVE STUDY OF CARDIOVASCULAR TOXICITY OF EPIRUBICIN AND DOXORUBICIN IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Patients with breast cancer (BC) are at high risk of cardiotoxicity (CT) due to combination of anticancer treatment. Cardio-vascular (CV) complications lead to the delay or discontinuation of anticancer therapy, which significantly worsens the prognosis. Anthracyclines (AC) are the main drugs included in most anticancer treatment regimens. Detecting signs of CT at the early stages, when there is no cardiac dysfunction and signs of heart failure (HF), is important to develop individualized monitoring and prevention strategies in BC patients.

The **objective** of the study was to investigate the incidence of CT of epirubicin and doxorubicin in the complex BC therapy, based on monitoring of left ventricular ejection fraction (LV EF), diastolic function of the LV, and to investigate the incidence of signs and symptoms of HF.

Material and Methods. The study included 44 BC patients. We analyzed the dynamics of LV EF before the start of antitumor treatment and within 6 months. A decrease in LVEF of ≥ 10 % (percentage points) or below its threshold value (< 50 %) was considered to be a CT criterion. Patients were divided into 2 groups. Group 1 included patients with BC who received epirubicin ($n = 18$), group 2 included BC patients who received doxorubicin in the chemotherapy regimen ($n = 26$).

Results. Before the start of chemotherapy, LV ejection fraction was normal and did not differ significantly between the groups. During follow-up at 6 months after the start of treatment, in group 1 the proportion of patients with CT according to LV EF was 11.1 %, compared with 23.1 % in group 2 ($p < 0.05$). The number of patients with signs and symptoms of HF was 34.6 % in group 2, that was significantly higher compared with that in group 1 – 11.1 % ($p < 0.05$). According to the correlation analysis, LV EF in group 2 had an inverse correlation with the dose of doxorubicin ($r = -0.67$, $p < 0.05$), with heart rate ($r = -0.59$, $p < 0.05$), and with body mass index ($r = -0.55$, $p < 0.05$), indicating a negative effect of doxorubicin on the CV system in patients with BC.

Conclusions. The results of the study indicate a significantly higher incidence of LV EF reduction as a CT criterion when using doxorubicin in the chemotherapy regimens compared with epirubicin. Myocardial damage as a result of chronic cardiotoxicity is accompanied by a decrease in LV systolic function and a significantly higher incidence of HF.

Key words: breast cancer; cardiotoxicity; epirubicin; doxorubicin; heart failure.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2024;29:435-446. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-435-446

ВСТУП

Рак грудної залози (РГЗ) наразі є найпоширенішим онкологічним захворюванням у всьому світі. В Україні щороку виявляють понад 15 тис. нових випадків РГЗ [1].

Антрацикліни (АЦ) є основою стандартної хіміотерапії (ХТ) у хворих РГЗ, оскільки вони суттєво покращують виживання, порівняно зі схемами, що не містять АЦ. Два АЦ, доксорубіцин та епірубіцин, складають основу більшості комбінованих режимів

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is currently the most common cancer worldwide. In Ukraine, more than 15 thousand new cases of breast cancer are diagnosed every year [1].

Anthracyclines (ACs) are the mainstay of standard chemotherapy in patients with BC, as they significantly improve survival compared to non-AC regimens. Two ACs, doxorubicin and epirubicin, form the basis of most combination regi-

✉ Serhii M. Kozhukhov, e-mail: sergii.kozhukhov@gmail.com

ХТ у клінічних випробуваннях РГЗ та найчастіше використовуються в клінічній практиці [2].

В окремих дослідженнях було показано, що епірубін в терапевтично еквівалентних дозах порівняно з доксорубіцином має нижчий профіль токсичності, включаючи кардіальну та гематологічну токсичність [3, 4]. Однак переважна більшість досліджень була проведена з доксорубіцином.

В основу дослідження покладено порівняння кардіоваскулярної токсичності епірубіцину та доксорубіцину в складі комплексної протипухлинної терапії (ППТ) РГЗ в реальній клінічній практиці.

МЕТА

Вивчити частоту кардіотоксичності епірубіцину та доксорубіцину в складі комплексної протипухлинної терапії РГЗ, на основі моніторингу фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), порушення діастолічної функції ЛШ, а також дослідити частоту ознак та симптомів СН.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

В основу дослідження покладено аналіз даних хворих на РГЗ, а саме їх клінічна характеристика, вид лікування РГЗ, динамічне спостереження з моніторингом ЕхоКГ з метою проведення порівняльного аналізу застосування доксорубіцину та епірубіцину.

В дослідження включено 44 хворих на РГЗ II–III стадії, різного гістологічного типу, які проходили лікування на базі Національного інституту раку МОЗ України (2017–2021 рр.) і отримували ППТ в неoad'ювантному/ад'ювантному режимах у складі комплексного протипухлинного лікування згідно з протоколами лікування. Встановлення діагнозу РГЗ та призначення плану лікування проводилось відповідно до стандартів діагностики та лікування РГЗ. Пацієнти скеровувалися на обстеження та моніторинг функції серцево-судинної системи в центр кардіоонкології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України».

Критеріями виключення з дослідження були наявність серцевої недостатності (СН) та дисфункції ЛШ (ФВ < 50 %) будь-якої етіології в анамнезі, інфаркт міокарда, інсульт/транзиторна ішемічна атака, фібриляція/тріпотіння передсердь.

У пацієнтів оцінювали наявність серцево-судинних факторів ризику (ліпідний профіль, індекс маси тіла, паління), та коморбідної патології (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет тощо).

mens in clinical trials of BC and are most commonly used in clinical practice [2].

Some studies have shown that epirubicin at therapeutically equivalent doses compared to doxorubicin has a more favorable toxicity profile, including cardiac and hematologic toxicity [3, 4].

However, the vast majority of studies were conducted with doxorubicin.

The study was based on a comparison of the cardiovascular toxicity of epirubicin and doxorubicin as part of a complex cancer treatment in real clinical practice.

OBJECTIVE

The aim of the study was to investigate the incidence of CT of epirubicin and doxorubicin in the complex BC therapy, based on monitoring of left ventricular ejection fraction (LV EF), diastolic function of the LV, and to investigate the incidence of signs and symptoms of HF.

MATERIAL AND METHODS

The study is based on the analysis of data from patients with BC, namely their clinical characteristics, type of BC treatment, dynamic observation with echocardiography monitoring in order to conduct a comparative analysis of the use of doxorubicin and epirubicin.

The study included 44 patients with BC of stage I–III and different histologic types, who were treated at the National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine (2017–2021) and received chemotherapy in neoadjuvant/adjuvant regimens as part of a comprehensive antitumor treatment according to treatment protocols. The diagnosis of BC and the prescription of a treatment plan were made in accordance with the guidelines. Patients were referred for examination and monitoring of cardiac function to the Cardio-Oncology Center of the State Institution «National Scientific Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Exclusion criteria for the study were the presence and history of HF and LV dysfunction (LVEF < 50 %) of any etiology, myocardial infarction, stroke/transient ischemic attack, atrial fibrillation/flutter.

Patients were assessed for CV risk factors (lipid profile, body mass index, smoking) and comor-

Загально-клінічне обстеження складалось з вивчення анамнезу (серцево-судинні захворювання, протокол лікування РГЗ – дози препаратів та схема поліхіміотерапії (ПХТ), сумарно отримана доза при проведенні променевої терапії), факторів ризику, оцінки клінічного стану пацієнта, ЕКГ, ЕхоКГ.

Всім хворим було проведено трансторакальну ЕхоКГ та доплерЕхоКГ на апараті «TOSHIBA APLIO 500» («Toshiba», Японія) у двовірному (В) режимі, режимах постійно-хвильової, імпульсно-хвильової, кольорової та тканинної доплерографії. Вимірювали кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний розміри ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки, задньої стінки ЛШ, визначали кінцево-діастолічний, кінцево-систолічний об'єми ЛШ, ФВ ЛШ за допомогою модифікованого методу Сімпсона [5]. Критерієм кардіотоксичності (КТ) дисфункції ЛШ вважали зниження ФВ ЛШ на $\geq 10\%$ (відсоткових пунктів) або нижче її граничного значення ($< 50\%$), згідно з рекомендаціями [6, 7].

Пацієнти були розподілені на групи залежно від виду АЦ у складі ПХТ: 1-ша група – застосування епірубіцину, 2-га група – доксорубіцину.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програмного забезпечення SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA. Всі результати наведено у вигляді ($M \pm m$).

Порівняння відмінностей між групами здійснювали за допомогою t-критерію Ст'юдента. Кореляційний аналіз Пірсона був виконаний з використанням параметричних та непараметричних методів для визначення асоціативних зв'язків між показниками.

Відмінності вважали достовірними при значеннях коефіцієнта достовірності (p) менше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідження було включено 44 пацієнтки зі встановленим діагнозом РГЗ I–III стадії, різного гістологічного типу, які отримували АЦ – епірубіцин чи доксорубіцин (епірубіцин – 75–90 мг/м², доксорубіцин – 50–60 мг/м²) у схемах ПХТ – АС, ЕС (доксорубіцин/епірубіцин + циклофосфамід) FAC, FEC, (доксорубіцин/епірубіцин, циклофосфамід та 5-флуорурацил) у складі комплексної ППТ згідно з протоколами лікування.

У всіх хворих проведено аналіз демографічних, клініко-анамнестичних, антропометричних даних, показників гемодинаміки, частоти супутніх захворювань, а також проведено аналіз ППТ. Характеристика пацієнтів представлена в табл. 1.

bidities (coronary heart disease, hypertension, diabetes mellitus, etc.).

The general clinical examination consisted of history (CVD, breast cancer treatment protocol – drug doses and radiotherapy regimen, total radiotherapy dose), risk factors, assessment of the patient's clinical condition, ECG, echocardiography.

All patients underwent transthoracic echocardiography and Doppler echocardiography on a TOSHIBA APLIO 500 (Toshiba, Japan) in two-dimensional (2D) mode, in the modes of constant-wave, pulsed-wave, color, and tissue Doppler. LV end-diastolic and end-systolic dimensions, interventricular septal thickness, LV posterior wall were measured, LV end-diastolic and end-systolic volumes, and LV EF were determined using the modified Simpson method [5]. The criterion for CT was a decrease in LV EF by $\geq 10\%$ (percentage points) or below its threshold value ($< 50\%$), according to the recommendations [6, 7].

Patients were divided into groups depending on the type of AC in the chemotherapy regimen: Group 1 – epirubicin, Group 2 – doxorubicin.

Statistical processing of the results was performed using the SPSS 19.0 software package (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA. All results are presented as ($M \pm m$).

Differences between groups were compared using Student's t-test. Pearson's correlation analysis was performed using parametric and nonparametric methods to determine the association between the indicators.

Differences were considered significant when the values of the reliability coefficient (p) were less than 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

The study included 44 patients with a diagnosis of stage I–III BC of various histologic types who received AC – epirubicin or doxorubicin (epirubicin – 75–90 mg/m², doxorubicin – 50–60 mg/m²) in the chemotherapy regimens AC, EC (doxorubicin/epirubicin + cyclophosphamide) FAC, FEC, (doxorubicin/epirubicin, cyclophosphamide and 5-fluorouracil) as part of a complex cancer treatment according to treatment protocols.

Demographic, clinical, anamnestic, anthropometric data, hemodynamic parameters, frequency of comorbidities, and analysis of cancer treatment were analyzed in all subject. Patient characteristics are presented in Table 1.

Таблиця 1**Характеристика пацієнтів з РГЗ, включених в дослідження (M ± m)****Table 1****Characteristics of Study Participants at Baseline (M ± m)**

Показник / Variable	Величина показника / Value n = 44
Анамнез та демографічні показники / History and Demography	
Середній вік, роки / Age, yrs	52,7 ± 1,4
Частка пацієнок > 65 років, % / Patients of age > 65 yrs, %	4 (9,0)
Паління, абс. (%) / Smoking, n (%)	2 (4,5)
ІМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	26,2 ± 0,6
Частка осіб з ожирінням, абс. (%) / Obesity, n (%)	2 (4,5)
Дисліпідемія, абс. (%) / Dyslipidemia, n (%)	7 (15,9)
Показники гемодинаміки / Baseline hemodynamics	
САТ оф., мм рт. ст. / SBP, mm Hg	129,2 ± 4,1
ДАТ оф., мм рт. ст. / DBP, mm Hg	83,9 ± 1,9
ЧСС, уд./хв / HR, bts/min	85,1 ± 2,7
ФВ ЛШ, % / LV EF, %	62,6 ± 0,9
Коморбідність/Comorbidity	
ІХС, абс. (%) / CAD, n (%)	3 (6,8)
ХСН, абс. (%) / CHF, n (%)	0/0
ЦД, абс. (%) / DM, n (%)	0/0
АГ, абс. (%) / AH, n (%)	15 (34,0)
Фібриляція передсердь, абс. (%) / Atrial fibrillation, n (%)	0/0
Протипухлинне лікування / Cancer treatment	
АЦ в схемі, абс. (%) / Anthracyclines, n (%)	44 (100)
Трастузумаб, абс. (%) / Trastuzumab, n (%)	14 (31,8)
Променева терапія, абс. (%) / Radiation therapy, n (%)	13 (29,5)
Хірургічне лікування, абс. (%) / Surgery, n (%)	16 (36,4)

Пацієнок було розподілено на 2 групи. До 1-ї групи увійшли пацієнтки з РГЗ, які отримували епірубіцин у схемі ПХТ (n = 18), до 2-ї – пацієнтки із РГЗ, які отримували доксорубіцин у складі ПХТ (n = 26). Всі пацієнтки отримали від 4 до 6 курсів ПХТ згідно зі стандартами/протоколами лікування.

Основні клініко-анамнестичні та гемодинамічні показники пацієнтів представлені в табл. 2.

Пацієнтки обох груп достовірно не відрізнялись за віком, кількістю хворих старше 65 років, локалізацією РГЗ. Кумулятивна доза епірубіцину складала у середньому (300 ± 10,4) мг/м², доксорубіцину – (254,0 ± 22,8) мг/м². Початкова ФВ ЛШ складала (62,6 ± 0,9) % та не відрізнялась в обох групах хворих.

Аналіз гемодинамічних показників, виявив, що у хворих 1-ї групи систолічний артеріальний тиск (САТ) був достовірно вищим (в середньому на 15,9 %; p < 0,05), а діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) мав тенденцію до збільшення порівняно з таким у 2-й групі, що могло бути зумовлено більшою часткою хворих із супутньою АГ в анамнезі в 1-й групі, а також підвищенням АТ на фоні загальної токсичності внаслідок ПХТ.

Patients were divided into 2 groups. Group 1 included patients with BC who received epirubicin (n = 18), and group 2 included patients with BC who received doxorubicin as part of the chemotherapy regimen (n = 26). All patients received from 4 to 6 courses of chemotherapy according to treatment guidelines.

The main clinical, anamnestic and hemodynamic parameters of patients are presented in Table 2.

Patients in both groups did not differ significantly in age, number of patients over 65 years, or BC localization. The cumulative dose of epirubicin was on average 300 ± 10.4 mg/m², doxorubicin – 254.0 ± 22.8 mg/m². The initial LV EF was 62.6 ± 0.9 % and did not differ in both groups of patients.

The analysis of hemodynamic parameters revealed that in patients of group 1, systolic blood pressure (SBP) was significantly higher (on average by 15.9 %; p < 0.05), and diastolic blood pressure (DBP) tended to increase compared to those in group 2, which could be due to a greater proportion of patients with concomitant hypertension in the history in group 1, as well as an increase in blood pressure against the background of general toxicity due to radiotherapy.

Таблиця 2

Характеристика хворих на РГЗ залежно від типу антрацикліну

Table 2

BC patients' characteristics depending on the type of anthracycline

Показник / Characteristic	1-ша група (епірубіцин), n = 18 Group 1 (epirubicin), n = 18	2-га група (доксорубіцин), n = 26 Group 2 (doxorubicin), n = 26
Кількість хворих, n / Number of patients, n	55,3 ± 3,4	51,7 ± 3,9
Пацієнти > 65 років, абс. (%) / Patients > 65 years, n (%)	2 (11,1)	2 (7,7)
Анамнез РГЗ / BC history		
Правобічна локалізація, абс. (%) / Right-sided BC, n (%)	8 (44,4)	11 (42,3)
Лівобічна локалізація РГЗ, абс. (%) / Left-sided BC, n (%)	10 (55,5)	15 (57,7)
Кумулятивна доза АЦ, мг/м ² / AC cumulative dose, mg/m ²	300 ± 10,4	254,0 ± 22,8
Променева терапія, абс. (%) / Radiation therapy, n (%)	5 (27,8)	8 (30,8)
Показники гемодинаміки / Hemodynamics		
САТ оф., мм рт. ст. / SBP, mm Hg	139,3 ± 4,9	117,2 ± 4,2 ¹
ДАТ оф., мм рт. ст. / DBP, mm Hg	88,1 ± 3,5	80,6 ± 1,6
ЧСС, уд./хв / HR, bts/min	78,25 ± 3,3	98,0 ± 4,2 ²
ФВ ЛШ (6 міс.), % / LV EF, (6 month), %	60,1 ± 1,6	53,6 ± 1,9 ¹
Частка хворих із ФВ < 50 %, n / Patients with EF < 50 %, n	2 (11,1)	6 (23,1)
ХСН, абс. (%) / CHF, n (%)	3 (16,7)	16 (61,5) ¹
АГ, абс. (%) / AH, n (%)	7 (38,9)	8 (30,8)

Примітки. ¹Різниця показника достовірна порівняно з таким у 1-й групі (p < 0,05); ²різниця показника достовірна порівняно з таким у 1-й групі (p < 0,01)
Notes. ¹Significant in compare with those in the Group 1 (p < 0.05); ²significant in compare with those in the Group 1 (p < 0.01)

У пацієнток в 2-й групі показник частоти серцевих скорочень (ЧСС) був достовірно вищим (в середньому на 20,2 %; p < 0,01), при цьому показники як САТ, так і ДАТ були достовірно нижчими, порівняно з такими у 1-й групі, що могло бути зумовлено більшою часткою хворих із асимптомною систолічною дисфункцією та проявами серцевої недостатності (СН).

Аналіз структурно-функціональних показників ЛШ у хворих на РГЗ в процесі ППТ представлено в табл. 3.

Аналіз структурно-функціональних показників серця виявив, що КДР та КДО достовірно не відрізнялись у групах хворих. У хворих 2-ї групи показник КСО були достовірно більшими (в середньому на 9,0 %; p < 0,05, відповідно), порівняно з таким в 1-й групі.

Показники ЛП, товщини МШП були в межах нормальних величин та достовірно не відрізнялись між групами хворих.

При аналізі показників діастолічної функції ЛШ показники E/A та IVRT, DT також достовірно не відрізнялись між групами.

Величина ФВ ЛШ через 6 місяців ППТ була достовірно меншою в 2-й групі (в середньому на 12,1 %; p < 0,05) порівняно з такою у 1-й групі.

Частка хворих зі зниженням ФВ ЛШ на 10 % пунктів або < 50 % у 1-й та 2-й групах складала 11,1 % та 23,1 % відповідно (рис. 1).

In patients in group 2, the heart rate (HR) was significantly higher (on average by 20.2 %; p < 0.01), while both SBP and DBP were significantly lower compared with those in group 1, which could be due to a greater proportion of patients with asymptomatic systolic dysfunction and manifestations of HF.

The analysis of structural and functional parameters of the LV in patients with BC in the process of cancer treatment is presented in Table 3.

The analysis of structural and functional parameters of LV revealed that the EDD and EDV did not differ significantly in the groups of patients. In patients of group 2, the ESV was significantly higher (on average by 9.0 %; p < 0.05, respectively) compared with that in group 1.

Left atrium diameter, IVS thickness were within normal limits and did not differ significantly between the groups of patients.

In the analysis of LV diastolic function, E/A and IVRT, DT also did not differ significantly between the groups.

The value of LVEF after 6 months of cancer treatment was significantly lower in group 2 (on average by 12.1 %; p < 0.05) compared with that in group 1.

The proportion of patients with a decrease in LVEF by 10 % points or < 50 % in groups 1 and 2 was 11.1 % and 23.1 %, respectively (Fig. 1).

Таблиця 3

Характеристика хворих на РГЗ залежно від типу антрацикліну

Table 3

BC patients' characteristics depending on the type of anthracycline

Показник / Characteristic	1-ша група (епірубіцин), n = 18 Group 1 (epirubicin), n = 18	2-га група (доксорубіцин), n = 26 Group 2 (doxorubicin), n = 26
КДР, мм / EDD, mm	48,3 ± 0,8	47,5 ± 0,6
КДО ЛШ, мл / LV EDV, ml	106,6 ± 3,9	98,2 ± 5,7
КСО ЛШ, мл / LV ESV, ml	38,3 ± 1,4	42,2 ± 1,8 ¹
МШП, мм / IVS, mm	10,9 ± 0,2	10,0 ± 0,5
ФВ ЛШ, % / LV EF, %	60,1 ± 1,6	53,6 ± 1,9 ¹
Е/А, ум. од. / E/A, units	0,98 ± 0,1	1,14 ± 0,1
DT, мс / DT, ms	168,4 ± 6,1	160,2 ± 4,2
IVRT, мс / IVRT, ms	78,1 ± 4,0	84,1 ± 3,1
ЛП, мм / LA, mm	38,6 ± 0,7	37,4 ± 0,6

Примітка. ¹Різниця показника достовірна порівняно з таким у 1-й групі (p < 0,05)Note. ¹Significant in compare with those in Group 1 (p < 0.05)

КДР – кінцево-діастолічний розмір / EDD – end-diastolic diameter

КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм / LV EDV – left ventricle end-diastolic volume

КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм / LV ESV – left ventricle end-systolic volume

МШП – міжшлуночкова перетинка / IVS – intraventricular septum

Е/А – співвідношення E-wave/A-wave / E-wave/A-wave ratio

DT – час уповільнення / deceleration time

IVRT – час ізовольметричного розслаблення / isovolumic relaxation time

ЛП – ліве передсердя / LA – left atrium

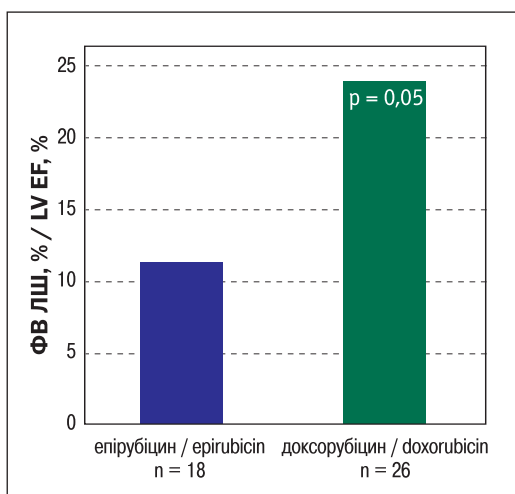


Рисунок 1. Частота зниження ФВ ЛШ на 10 % пунктів або < 50 % у пацієнтів з РГЗ

Figure 1. The frequency of LVEF reduction by 10 % points or < 50 % in patients with BC

При цьому кількість хворих із проявами СН (набряки, задишка, тахікардія) у 2-й групі також була достовірно вищою (9 пацієток), порівняно з такою в 1-й групі (2 пацієтки), тобто, прояви СН виникали раніше навіть за умови збереженої ФВ у хворих на РГЗ, що ймовірно могло вказувати на більш виражений КТ ефект доксорубіцину (рис. 2).

За даними кореляційного аналізу, ФВ ЛШ у 2-й групі мала зворотну кореляцію з дозою доксорубіцину ($r = -0,67$, $p < 0,05$), з ЧСС ($r = -0,59$, $p < 0,05$), а також з ІМТ ($r = -0,55$, $p < 0,05$), що вказувало на негативний вплив доксорубіцину на серцево-судинну систему у хворих на РГЗ. За даними ряду досліджень доксорубіцин має більший КТ вплив на міокард, ніж епірубіцин [8, 9].

At the same time, the number of patients with HF signs and symptoms (edema, dyspnea, tachycardia) was also significantly higher (9 patients) in group 2 compared with that in group 1 (2 patients), that showed that HF manifestations occurred earlier, even with preserved LV EF in BC patients, which could probably indicate a more pronounced cardiotoxic effect of doxorubicin (Fig. 2).

According to the correlation analysis, LVEF in group 2 was inversely correlated with the dose of doxorubicin ($r = -0.67$, $p < 0.05$), with heart rate ($r = -0.59$, $p < 0.05$), and with BMI ($r = -0.55$, $p < 0.05$), indicating a negative effect of doxorubicin on the CV system in BC patients. According to a number of studies, doxorubicin has a greater CT effect on the myocardium than epirubicin [8, 9].

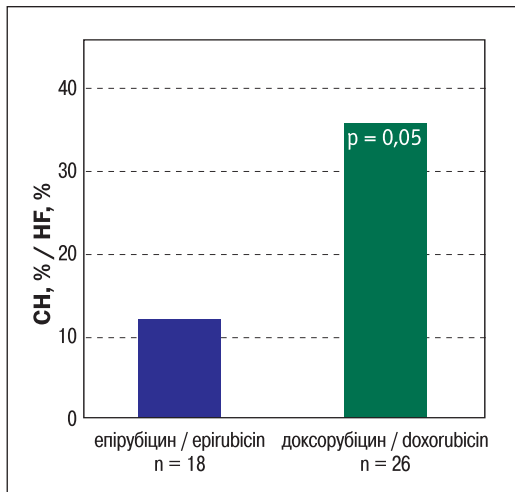


Рисунок 2. Частота серцевої недостатності у пацієнтів з РГЗ
Figure 2. Incidence of heart failure in patients with BC

ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до попередніх досліджень, у нашому спостереженні епірубіцин виявився менш кардіотоксичним, ніж доксорубіцин. Згідно з представленими даними було встановлено, що доксорубіцин призводив до достовірно більшої частоти зниження ФВ ЛШ < 50 %, відповідно у цих пацієнтів достовірно частіше були ознаки та симптоми СН.

Кардіотоксичність, пов'язана з хіміотерапією, зокрема з АЦ, попри 50 років використання в клінічній практиці і сьогодні має значний вплив на виживання, оскільки вона є основною причиною серцево-судинної смерті онкологічних хворих [10].

Випробування хронічної токсичності на тваринах продемонстрували, що епірубіцин має меншу схильність до кардіоваскулярної токсичності, ніж зіставні дози доксорубіцину. Тим не менш, у пацієнтів з РГЗ попри структурні відмінності між доксорубіцином та епірубіцином, обидва препарати демонструють однакову клінічну ефективність [11]. Однак АЦ, схоже, впливають на різні структури серця, і кожен з них викликає специфічні зміни, які можуть пояснити отримані результати.

Модифіковані аналоги доксорубіцину, такі як епірубіцин і ліпосомальний доксорубіцин, є відносно менш кардіотоксичними, ніж звичайний доксорубіцин. Епірубіцин асоціюється зі зниженням співвідношення шансів (ВШ) для клінічного (ВШ = 0,39; 95 % ДІ: 0,20–0,78) і субклінічного зниження ФВ ЛШ (ВШ = 0,30; 95 % ДІ: 0,16–0,57) [12]. У метааналізі епірубіцин мав нижчі показники клінічної КТ (ВШ = 0,39, від 0,2 до 0,78; $p = 0,008$; $I^2 = 0,5$ %) та субклінічної КТ (ВШ = 0,30, від 0,16 до 0,57; $p < 0,001$; $I^2 = 1,7$ %), ніж доксорубіцин, без зниження його протипухлинної ефективності [12].

Дисфункція міокарду ЛШ, пов'язана з лікуванням раку, в 3.5 рази підвищує ризик летальних наслідків

DISCUSSION

In accordance with previous studies, in our observation, epirubicin was less cardiotoxic than doxorubicin. According to the presented data, it was found that doxorubicin led to a significantly higher frequency of LVEF reduction < 50 %, respectively, these patients had significantly more frequent signs and symptoms of HF.

Cardiotoxicity associated with chemotherapy, in particular with AC, despite 50 years of use in clinical practice, still has a significant impact on survival, as it is the main cause of cardiovascular death in cancer patients [10].

Chronic toxicity studies in animals have demonstrated that epirubicin has a lower propensity for cardiovascular toxicity than doxorubicin in comparable doses. Nevertheless, in patients with BC, despite the structural differences between doxorubicin and epirubicin, both drugs demonstrate the same clinical efficacy [11]. However, ACs seem to affect different structures of the heart, and each of them causes specific changes that may explain the results obtained.

Modified doxorubicin analogs, such as epirubicin and liposomal doxorubicin, are relatively less cardiotoxic than conventional doxorubicin. Epirubicin is associated with a reduction in the odds ratio for clinical 0.39 (95 % CI 0.20–0.78) and subclinical reduction in LVEF (HR 0.30 (95 % CI 0.16–0.57) [12]. In a meta-analysis, epirubicin had lower clinical CT (HR 0.39, 0.2 to 0.78; $p = 0.008$; $I^2 = 0.5$ %) and subclinical CT (HR 0.30, 0.16 to 0.57; $p < 0.001$; $I^2 = 1.7$ %) rates than doxorubicin, without reducing its anti-tumor efficacy [12].

Cancer treatment-related LV myocardial dysfunction increase the risk of death by 3.5 times

протягом перших 2 років після закінчення ППТ [13]. І саме АЦ є препаратами, найбільш часто асоційованими з КТ [14, 15].

З цієї позиції, рання діагностика КТ є дуже важливою [16–18], і відповідно до рекомендацій з кардіоонкології використання двовимірної ЕхоКГ з вимірюванням ФВ ЛШ є основним інструментом для діагностики КТ [7]. Оскільки припинення ППТ через серцево-судинні ускладнення може викликати прогресування або рецидиву раку, необхідно розробляти індивідуальний план кардіологічного моніторингу [19].

Враховуючи те, що АЦ мають різний профіль кардіоваскулярної токсичності, як продемонстровано в нашому дослідженні, відповідно при використанні у пацієнтів з РГЗ доxorубіцину в схемах ППТ, їх необхідно відносити до пацієнтів високого ризику КТ [20].

Обмеження дослідження. Це одноцентрове відкрите дослідження з невеликим розміром вибірки і низькою статистичною потужністю. Обмеженнями дослідження були використання тільки методу ЕхоКГ для визначення ФВ ЛШ, а також відсутність довготривалого спостереження.

ВИСНОВКИ

Результати дослідження свідчать про достовірно більшу частоту зниження ФВ ЛШ на $\geq 10\%$ та/або $< 50\%$, як критерію КТ при використанні доxorубіцину в схемах ППТ порівняно з епірубіцином.

Пошкодження міокарду, як реакція на хронічну КТ, і відповідне зниження систолічної функції міокарду ЛШ, проявляється достовірно більшою частотою ознак та симптомів СН.

Необхідні подальші дослідження, щоб встановити, чи будуть зміни гемодинамічних параметрів ЛШ впливати на віддалений прогноз хворих з РГЗ. Також залишається відкритим питання, які профілактичні стратегії можуть зменшувати негативний вплив АЦ, зокрема доxorубіцину, для зменшення частоти систолічної дисфункції міокарда ЛШ.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Cancer in Ukraine 2022–2023: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. / Z. P. Fedorenko, L. O. Goulak, Y. L. Gorokh et al. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*, 2024. Vol. 25. 130 p.
2. ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast

during the first 2 years after the end of cancer treatment [13]. ACs are the most commonly associated drugs with CT effect [14, 15].

From this point of view, early diagnosis of CT is very important [16–18], and in accordance with the cardio-oncology recommendations, the use of two-dimensional echocardiography with measurement of LV EF is the main tool for the diagnosis of CT [7]. Since discontinuation of cancer treatment due to CV complications can cause progression or recurrence of cancer, it is necessary to develop an individualized cardiac monitoring plan [19].

Given that ACs have a different CV toxicity profile, as demonstrated in our study, respectively, when doxorubicin is used in patients with BC, they should be considered as high-risk patients for CT [20].

Study limitations. This is a single-center open-label study with a small sample size and low statistical power. Limitations of the study were the use of only the echocardiography method for measurement of LV EF, as well as the lack of long-term follow-up.

CONCLUSIONS

The results of the study indicate a significantly higher incidence of a drop in LVEF by $\geq 10\%$ and/or $< 50\%$ as a CT criterion when using doxorubicin in the chemotherapy regimens compared with epirubicin.

Myocardial damage as a response to chronic CT, and the corresponding decrease in LV systolic function, is manifested by a significantly higher incidence of signs and symptoms of HF.

Further studies are needed to determine whether changes in LV hemodynamic parameters will affect the long-term prognosis of patients with BC. It remains an open question what preventive strategies can reduce the negative impact of ACs, in particular doxorubicin, to reduce the incidence of LV systolic dysfunction.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Fedorenko ZP, Goulak LO, Gorokh YL, Ryzhov AY, Soumkina OV, Koutsenko LB. Cancer in Ukraine 2022–2023: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. Kyiv; 2024. Vol. 25. 130 p.
2. Gennari A, Andre F, Barrios CH, Cortes J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical

- cancer / A. Gennari, F. Andre, C. H. Barrios et al. *Ann. Oncol.* 2021. Vol. 32, no. 12. P. 1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
3. A comparative study of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer / G. N. Hortobagyi, H. Y. Yap, S. W. Kau et al. *Am. J. Clin. Oncol.* 1989. Vol. 12, no. 1. P. 57-62. doi: 10.1097/00000421-198902000-00014.
 4. Singh Z., Kaur H. Toxicological aspects of antineoplastic drugs doxorubicin and epirubicin. *J. Clin. Mol. Med.* 2019. Vol. 2. doi: 10.15761/JCMM.1000130.
 5. The EACVI Echo Handbook / ed. by P. Lancellotti, B. Cosyns. Oxford : ESC Publications, 2016. doi: 10.1093/med/9780198713623.001.0001.
 6. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Munoz et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. P. 2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
 7. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A. R. Lyon, T. Lopez-Fernandez, L. S. Couch et al. *Eur. Heart J.* 2022. Vol. 43, no. 41. P. 4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
 8. Anthracycline-induced cardiotoxicity - are we about to clear this hurdle? / W. C. M. Dempke, R. Zielinski, C. Winkler et al. *Eur. J. Cancer.* 2023. Vol. 185. P. 94-104. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.019.
 9. Cardiotoxicity of anthracyclines / E. Balough, A. Ariza, A. Asnani, C. W. Hoeger. *Cardiol. Clin.* 2025. Vol. 43, no 1. P. 111-127. doi: 10.1016/j.ccl.2024.08.002.
 10. Chemotherapy-related cardiotoxicity and its symptoms in patients with breast cancer: a scoping review / H. Kim, B. Hong, S. Kim et al. *Syst. Rev.* 2024. Vol. 13, no. 1. P. 167. doi: 10.1186/s13643-024-02588-z.
 11. Comparisons of Cardiotoxicity and Efficacy of Anthracycline-Based Therapies in Breast Cancer: A network meta-analysis of randomized clinical trials / Z. Mao, K. Shen, L. Zhu et al. *Oncol. Res. Treat.* 2019. Vol. 42, no. 7-8. P. 405-413. doi: 10.1159/000500204.
 12. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / L. A. Smith, V. R. Cornelius, C. J. Plummer et al. *BMC Cancer.* 2010. Vol. 29, no. 10. P. 337. doi: 10.1186/1471-2407-10-337.
 13. Ewer M. S., Ewer S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015. Vol. 12, no. 9. P. 547-558. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65.
 14. Cardiac toxicities of anticancer treatments: chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy / A. Zarifa, A. Albittar, P. Y. Kim et al. Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12): 1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
 3. Hortobagyi GN, Yap HY, Kau SW, Frascini G, Ewer MS, Chawla SP, Benjamin RS. A comparative study of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 1989;12(1): 57-62. doi: 10.1097/00000421-198902000-00014.
 4. Singh Z, Kaur H. Toxicological aspects of antineoplastic drugs Doxorubicin and Epirubicin. *J Clin Mol Med.* 2019;2(1):1-5. doi: 10.15761/JCMM.1000130.
 5. Lancellotti P, Cosyns B, editors. The EACVI echo handbook. Online ed. Oxford: ESC Publications; 2016. doi: 10.1093/med/9780198713623.001.0001.
 6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
 7. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
 8. Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C, Silberman S, Reuther S, Priebe W. Anthracycline-induced cardiotoxicity – are we about to clear this hurdle? *Eur J Cancer.* 2023;185:94-104. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.019.
 9. Balough E, Ariza A, Asnani A, Hoeger CW. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Cardiol Clin.* 2025;43(1):111-127. doi: 10.1016/j.ccl.2024.08.002.
 10. Kim H, Hong B, Kim S, Kang SM, Park J. Chemotherapy-related cardiotoxicity and its symptoms in patients with breast cancer: a scoping review. *Syst Rev.* 2024;13(1):167. doi: 10.1186/s13643-024-02588-z.
 11. Mao Z, Shen K, Zhu L, Xu M, Yu F, Xue D, et al. Comparisons of cardiotoxicity and efficacy of anthracycline-based therapies in breast cancer: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncol Res Treat.* 2019;42(7-8):405-413. doi: 10.1159/000500204.
 12. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 2010;10:337. doi: 10.1186/1471-2407-10-337.
 13. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(9):547-58. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65.
 14. Zarifa A, Albittar A, Kim PY, Hassan S, Palaskas N, Iliescu C, et al. Cardiac toxicities of anticancer treatments: chemotherapy, targeted

- al. *Curr. Opin. Cardiol.* 2019. Vol. 34, no. 4. P. 441-450. doi: 10.1097/HCO.0000000000000641.
15. Risk score model for predicting cardiotoxicity in breast cancer: diagnostic value of high-sensitivity cardiac Troponin T / N. V. Dovganych, S. M. Kozhukhov, I. I. Smolanka, et al. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2023. Vol. 28. P. 454-467. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-454-467.
 16. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity / W. Feng, Q. Wang, Y. Tan et al. *Clin. Chim. Acta.* 2025. Vol. 565. P. 120000. doi: 10.1016/j.cca.2024.120000. Epub 2024 Oct 12.
 17. Early screening of cardiotoxicity of chemotherapy by echocardiography and myocardial biomarkers / I. Bouhlel, I. Chabchoub, E. Hajri et al. *Tunis Med.* 2020. Vol. 98, no. 12. P. 1017-1023.
 18. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani et al. *Circulation.* 2015. Vol. 131. P. 1981-1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
 19. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer / A. F. Yu, N. U. Yadav, B. Y. Lung et al. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015. Vol. 149, no. 2. P. 489-495. doi: 10.1007/s10549-014-3253-7.
 20. Management of cancer patients at high and very-high risk of cardiotoxicity: Main questions and answers / D. Di Lisi, C. Cadeddu Dessalvi, C. Zito et al. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024. Vol. 49, no. 3. P. 102229. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102229.
- therapy and immunotherapy. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(4):441-450. doi: 10.1097/HCO.0000000000000641.
15. Dovganych NV, Kozhukhov SM, Smolanka II, Lygyrda OF, Bazyka OY, Lyalkin SA, Yarynkina OA. Risk score model for predicting cardiotoxicity in breast cancer: diagnostic value of high-sensitivity cardiac Troponin T. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2023;28:454-467. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-454-467.
 16. Feng W, Wang Q, Tan Y, Qiao J, Liu Q, Yang B, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Chim Acta.* 2025; 565:120000. doi: 10.1016/j.cca.2024.120000. Epub 2024 Oct 12.
 17. Bouhlel I, Chabchoub I, Hajri E, Erne S, Gouider J. Early screening of cardiotoxicity of chemotherapy by echocardiography and myocardial biomarkers. *Tunis Med.* 2020;98(12):1017-1023
 18. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131:1981-1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
 19. Yu AF, Yadav NU, Lung BY, Eaton AA, Thaler HT, Hudis CA, et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 149(2):489-495. doi: 10.1007/s10549-014-3253-7.
 20. Di Lisi D, Cadeddu Dessalvi C, Zito C, Zito C, Madaudo C, Manganaro R, et al. Management of cancer patients at high and very-high risk of cardiotoxicity: Main questions and answers. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(3):102229. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102229.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Довганич Наталія Василівна, кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу клінічної фармакології та кардіоонкології, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4674-4294>

Кожухов Сергій Миколайович, науковий керівник відділу клінічної фармакології та кардіоонкології, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7973-7894>

Смоланка Іван Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії, Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4330-0436>

Лигирда Ольга Федорівна, кандидат медичних наук, лікар-онколог, завідувач відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії, Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

Базика Ольга Євгенівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фармакології та кардіоонкології, ДУ «Національний науковий

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nataliia V. Dovganych, PhD, Researcher of Clinical Pharmacology Department, State Institution «National Research Center «The M.d. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4674-4294>

Serhii M.Kozhukhov, PhD, Doctor of Medical Sciences, Head of Clinical Pharmacology Department & Cardio-Oncology Expert Center, State Institution «National Research Center «The M.d. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7973-7894>

Ivan I. Smolanka, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Breast Cancer and reconstruction surgery Department, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4330-0436>

Olha F. Lygyrda, Doctor of Breast Cancer and reconstruction surgery Department, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Olga Ye. Bazyka, PhD, Senior Researcher of Clinical Pharmacology Department, State Institution «National Re-

центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Лялькін Сергій Анатолійович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник науково-дослідного відділу хімієтерапії солідних пухлин, Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

search Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Sergey A. Lyalkin, PhD, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of Department of chemotherapy of solid tumors, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 06.11.2024

Received: 06.11.2024