

Wytyczne ESC 2022 dotyczące kardiologii Suplement

Opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Hematologicznym (EHA, *European Hematology Association*), Europejskim Towarzystwem Radiologii Terapeutycznej i Onkologii (ESTRO, *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) oraz Międzynarodowym Towarzystwem Kardiologii (IC-OS, *International Cardio-Oncology Society*)

Opracowane przez Grupę Roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) ds. kardiologii

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Alexander R. Lyon*[†] (Przewodniczący; Wielka Brytania), Teresa López-Fernández*[†] (Przewodnicząca; Hiszpania), Liam S. Couch (Koordynator Grupy Roboczej; Wielka Brytania), Riccardo Asteggiano (Włochy), Marianne C. Aznar¹ (Wielka Brytania), Jutta Bergler-Klein (Austria), Giuseppe Boriani (Włochy), Daniela Cardinale (Włochy), Raul Cordoba² (Hiszpania), Bernard Cosyns (Belgia), David J. Cutter (Wielka Brytania), Evandro de Azambuja (Belgia), Rudolf A. de Boer (Holandia), Susan F. Dent³ (Stany Zjednoczone), Dimitrios Farmakis (Cypr), Sofie A. Gevaert (Belgia), Diana A. Gorog (Wielka Brytania), Joerg Herrmann³ (Stany Zjednoczone), Daniel Lenihan³ (Stany Zjednoczone), Javid Moslehi (Stany Zjednoczone), Brenda Moura (Portugalia), Sonja S. Salinger (Serbia), Richard Stephens (Wielka Brytania), Thomas M. Suter (Szwajcaria), Sebastian Szmit (Polska), Juan Tamargo (Hiszpania), Paaladinesh Thavendiranathan (Kanada), Carlo G. Tocchetti (Włochy), Peter van der Meer (Holandia), Helena J.H. van der Pal (Holandia) oraz Grupa ds. dokumentów naukowych ESC (*ESC Scientific Document Group*)

Recenzenci dokumentu: Patrizio Lancellotti (Koordynator Recenzji z ramienia CPG; Belgia), Franck Thuny (Koordynator Recenzji z ramienia CPG; Francja), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Berthe Aleman¹ (Holandia), Joachim Alexandre (Francja), Ana Barac³ (Stany Zjednoczone), Michael A. Borger (Niemcy), Ruben Casado-Arroyo (Belgia), Jennifer Cautela (Francja), Jolanta Čelutkienė (Litwa), Maja Cikes (Chorwacja), Alain Cohen-Solal (Francja), Kreena Dhiman (Wielka Brytania), Stéphane Ederhy (Francja), Thor Edvardsen (Norwegia), Laurent Fauchier (Francja), Michael Fradley³ (Stany Zjednoczone), Julia Grapsa (Wielka Brytania), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Michael Heuser² (Niemcy), Marc Humbert (Francja), Tiny Jaarsma (Szwecja), Thomas Kahan (Szwecja), Aleksandra Konradi (Federacja Rosyjska), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Bonnie Ky³ (Stany Zjednoczone), Ulf Landmesser (Niemcy), Basil S. Lewis (Izrael), Ales Linhart (Republika Czeska), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Katarzyna Malaczynska-Rajpold (Wielka Brytania), Marco Metra (Włochy), Richard Mindham (Wielka Brytania), Marie Moonen (Belgia), Tomas G. Neilan (Stany Zjednoczone), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Anna-Sonia Petronio (Włochy), Eva Prescott (Dania), Amina Rakisheva (Kazachstan), Joe-Elie Salem (Francja), Gianluigi Savarese (Szwecja), Marta Sitges (Hiszpania), Jurrien ten Berg (Holandia), Rhian M. Touyz (Kanada/Wielka Brytania), Agnieszka Tyrcińska (Polska), Matthias Wilhelm (Szwajcaria) i Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Wszyscy eksperci uczestniczący w opracowaniu niniejszych wytycznych złożyli deklaracje dotyczące konfliktów interesów. Zostały one zebrane w jednym raporcie i opublikowane jako uzupełniający dokument jednocześnie z wytycznymi. Raport ten jest również dostępny na stronie internetowej ESC pod adresem www.escardio.org/Guidelines.

***Autorzy, do których należy kierować korespondencję:** Alexander R. Lyon, National Heart and Lung Institute, Imperial College London and Cardio-Oncology Service, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom. Tel.: +44 207 352 8121, E-mail: a.lyon@imperial.ac.uk.

Teresa López-Fernández, Cardiology Department, La Paz University Hospital, IdiPAZ Research Institute, Madrid, Spain. Tel.: +34 619 227 076, E-mail: tlfernandez8@gmail.com.

†Oboje przewodniczący przyczynili się w równym stopniu do powstania tego dokumentu i są wspólnie autorami korespondencyjnymi.

Afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej wymieniono w Informacji o Autorach.

¹Przedstawiciel Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA, *European Hematology Association*)

²Przedstawiciel Europejskiego Towarzystwa Radiologii Terapeutycznej i Onkologii (ESTRO, *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*)

³Przedstawiciel Międzynarodowego Towarzystwa Kardioonkologii (IC-OS, *International Cardio-Oncology Society*)

Członków Komisji Europejskiego Towarzystwa Kardologicznego ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej (CPG, *ESC Clinical Practice Guidelines Committee*) wymieniono w Dodatku do głównego tekstu wytycznych.

W opracowaniu tego dokumentu uczestniczyły również inne subspecjalistyczne agendy ESC:

Asocjacje ESC: *Association for Acute CardioVascular Care (ACVC)*, *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, *European Association of Preventive Cardiology (EAPC)*, *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*, *European Heart Rhythm Association (EHRA)*, *Heart Failure Association (HFA)*.

Rady (Councils) ESC: ds. kardioonkologii (*Council of Cardio-Oncology*), ds. nadciśnienia tętniczego (*Council on Hypertension*), ds. wad zastawkowych serca (*Council on Valvular Heart Disease*).

Grupy robocze (Working Groups) ESC: ds. aorty i chorób naczyń obwodowych (*Aorta and Peripheral Vascular Diseases*), ds. farmakoterapii kardiologicznej (*Cardiovascular Pharmacotherapy*), ds. e-kardiologii (*e-Cardiology*) ds. czynności mięśnia sercowego (*Myocardial Function*), ds. krążenia płucnego i czynności prawej komory (*Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function*), ds. zakrzepicy (*Thrombosis*).

Forum Pacjentów (Patient Forum)

Treść tych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardologicznego (ESC) została opublikowana tylko do użytku osobistego i edukacyjnego. Nie zezwala się na wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani reprodukowana w dowolnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Zgodę można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa Oxford University Press, wydawcy czasopisma „European Heart Journal” i strony upoważnionej do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC (journal.permissions@oup.com).

Zastrzeżenie: Wytyczne ESC wyrażają stanowisko tego towarzystwa i opracowano je po uważnym rozważeniu wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w momencie publikacji tego dokumentu. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, kiedy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania.

Niniejszy artykuł został jednocześnie opublikowany w czasopismach "European Heart Journal" oraz "European Heart Journal — Cardiovascular Imaging". © The European Society of Cardiology 2022. Wszystkie prawa zastrzeżone. Artykuły są identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic stylistycznych i różnic pisowni zgodnie ze stylami każdego z czasopism. Cytując niniejszy artykuł, można posłużyć się dowolną z tych publikacji. Prośby o zezwolenia proszę kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com.

Przetłumaczono z artykułu: *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) Supplementary data* (European Heart Journal; 2022 — doi: 10.1093/eurheartj/ehac244).

Przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, ESC nie ponosi odpowiedzialności za treść przetłumaczonego dokumentu.

Tłumaczenie: dr hab. n. med. Piotr Jędrusik

Konsultacja merytoryczna wersji polskiej: dr hab. n. med. Michał Farkowski, prof. dr hab. n. med. Przemysław Leszek, prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, dr hab. n. med. Katarzyna Styczkiewicz, prof. UR, dr hab. n. med. Sebastian Szmit, prof. CMKP, prof. dr hab. n. med. Agnieszka Tycińska, prof. dr hab. n. med. Anetta Undas

SPIS TREŚCI

1	Definicje toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego	8
2.	Stratyfikacja ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej przed leczeniem onkologicznym	11
2.1.	Ogólne podejście do ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów z chorobą nowotworową	11
2.2.	Wywiad i badanie przedmiotowe	14
2.3.	Badania genetyczne	15
3.	Prewencja i monitorowanie powikłań sercowo-naczyniowych podczas leczenia onkologicznego	16
3.1.	Pierwotna prewencja toksyczności sercowo-naczyniowej podczas chemioterapii antracyklinami	16
3.2.	Protokoły monitorowania toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego	20
3.2.1.	Terapia deprivacji androgenów w raku gruczołu krokowego	20
3.2.2.	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych	21
3.2.3.	Inne metody leczenia onkologicznego	22
4.	Rozpoznawanie i leczenie ostrej i podostrej toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne	46
4.1.	Zaburzenia rytmu serca	48
4.1.1.	Migotanie przedsionków	48
5.	Szczególne populacje	48
5.1.	Ciężarne pacjentki z chorobą nowotworową	48
6.	Piśmiennictwo	49

SPIS TABEL

Tabela S1.	Definicje toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego	8
Tabela S2.	Ocena wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów poddawanych chemioterapii antracyklinami	11
Tabela S3.	Ocena wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów otrzymujących leki celowane na receptor HER2	11
Tabela S4.	Ocena wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów leczonych inhibitorami VEGF	12
Tabela S5.	Ocena wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową leczonych wielocelowymi inhibitorami kinaz, w tym TKI BCR-ABL	12
Tabela S6.	Ocena wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów leczonych z powodu szpiczaka plazmocytozowego	13
Tabela S7.	Ocena wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów leczonych inhibitorami kinaz RAF i MEK	13

Tabela S8.	Czynniki ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego związane z charakterystyką pacjenta (wywiad lub badanie przedmiotowe) lub leczeniem	14
Tabela S9.	Warianty genetyczne wpływające na ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego	15
Tabela S10.	Próby kliniczne dotyczące pierwotnej prewencji dysfunkcji serca związanej z leczeniem antracyklinami i/lub trastuzumabem	16
Tabela S11.	Metaanalizy prób klinicznych dotyczących pierwotnej prewencji dysfunkcji serca związanej z leczeniem onkologicznym	18
Tabela S12.	Antracykliny i ich zalecane dawki	19
Tabela S13.	Terapia deprivacji androgenów, wydłużenie skorygowanego odstępu QT i ryzyko arytmiczne	20
Tabela S14.	Kardiotoksyczna chemioterapia i schematy kondycjonowania przed przeszczepieniem szpiku kostnego	21
Tabela S15.	Interakcje leków przeciwnowotworowych	22
Tabela S16.	Interakcje leków przeciwnowotworowych z innymi lekami i żywnością	36
Tabela S17.	Interakcje leków sercowo-naczyniowych z lekami przeciwnowotworowymi	46
Tabela S18.	Leki przeciwnowotworowe, które mogą wywołać migotanie przedsionków	48
Tabela S19.	Leczenie systemowe i leki wspomagające u ciężarnych pacjentek z chorobą nowotworową	48

SKRÓTY I AKRONIMY

2D	(two-dimensional), echokardiografia dwuwymiarowa
3D	(three-dimensional), echokardiografia trójwymiarowa
5-FU	5-fluorouracyl
ABI	(ankle-brachial index), wskaźnik kostkowo-ramienny
ACEI	(angiotensin-converting enzyme inhibitors), inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę
ACS	(acute coronary syndrome), ostry zespół wieńcowy
ADT	(androgen deprivation therapy), terapia deprivacji androgenów
AF	(atrial fibrillation), migotanie przedsionków
AHA	American Heart Association
ARB	(angiotensin receptor blocker), antagonist receptoru angiotensynowego
ASA	American Stroke Association
AV	(atrioventricular), przedsionkowo-komorowy

BCR-ABL	<i>breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus</i>	CVRF	(<i>cardiovascular risk factors</i>), czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego
BCRP	(<i>breast cancer resistance protein</i>), białko oporności raka piersi	Cy	cyklofosamid
BEA	(<i>carmustine, etoposide and cytarabine</i>), karmustyna, etopozyd i cytarabina	CYP	cytochrom P450
BEAC	(<i>carmustine, cytarabine and cyclophosphamide</i>), karmustyna, cytarabina i cyklofosamid	DVT	(<i>deep vein thrombosis</i>), zakrzepica żył głębokich
BEAM	(<i>carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan</i>), karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan	ECV	(<i>extracellular volume fraction</i>), frakcja objętości pozakomórkowej
BMI	(<i>body mass index</i>), wskaźnik masy ciała	eGFR	(<i>estimated glomerular filtration rate</i>), oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego
BNP	(<i>B-type natriuretic peptide</i>), peptyd natriuretyczny typu B	EKG	elektrokardiogram
BP	(<i>blood pressure</i>), ciśnienie tętnicze	EMA	(<i>European Medicines Agency</i>), Europejska Agencja Leków
BTK	(<i>Bruton tyrosine kinase</i>), kinaza tyrozynowa Brutona	EMB	(<i>endomyocardial biopsy</i>), biopsja endomyokardialna
Bu	busulfan	ESC	(<i>European Society of Cardiology</i>), Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
CABG	(<i>coronary artery bypass graft</i>), pomostowanie tętnic wieńcowych	FDA	(<i>Food and Drug Administration</i>), Agencja Żywności i Leków
CAD	(<i>coronary artery disease</i>), choroba wieńcowa	Flu	fludarabina
CAR-T	(<i>chimeric antigen receptor T cell</i>), limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym	FMD	(<i>flow-mediated dilation of the brachial artery</i>), rozkurcz tętnicy ramiennej zależny od przepływu
CCS	(<i>chronic coronary syndrome</i>), przewlekły zespół wieńcowy	G-CSF	(<i>granulocyte-colony stimulating factor</i>), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
CCTA	(<i>coronary computed tomography angiography</i>), angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych	GLS	(<i>global longitudinal strain</i>), globalne odkształcenie podłużne
CD	(<i>cluster of differentiation</i>), antygen różnicowania komórkowego	GM-CSF	(<i>granulocyte/macrophage-colony stimulating factor</i>), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
CDK 4/6	(<i>cyclin-dependent kinase</i>), kinaza 4/6 zależna od cyklin	GnRH	(<i>gonadotropin-releasing hormone</i>), gonadoliberyna
CECCY	<i>Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity</i>	GVHD	(<i>graft vs. host disease</i>), choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
CHF	(<i>congestive heart failure</i>), zastoinowa niewydolność serca	H2RA	(<i>H2-receptor antagonist</i>), antagonist receptoru histaminowego H2
CI	(<i>confidence interval</i>), przedział ufności	HbA1c	(<i>glycated hemoglobin</i>), hemoglobina A1c
CMR	(<i>cardiac magnetic resonance</i>), rezonans magnetyczny serca	HCV	(<i>hepatitis C virus</i>), wirus zapalenia wątroby typu C
CT	(<i>computed tomography</i>), tomografia komputerowa	HDL	(<i>high-density lipoprotein</i>), lipoproteiny o wysokiej gęstości
CTLA-4	(<i>cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4</i>), antygen typu 4 związany z limfocytami T cytotoksycznymi	HER2	(<i>human epidermal receptor 2</i>), receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
cTn	(<i>cardiac troponin</i>), troponina sercowa	HF	(<i>heart failure</i>), niewydolność serca
CTRCD	(<i>cancer therapy-related cardiac dysfunction</i>), dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym	HFmrEF	(<i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>), niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową
CVD	(<i>cardiovascular disease</i>), choroba układu sercowo-naczyniowego		

HFpEF	<i>(heart failure with preserved ejection fraction)</i> , niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową	NHL	<i>(non-Hodgkin lymphoma)</i> , chłoniak niezaradczy
HFrEF	<i>(heart failure with reduced ejection fraction)</i> , niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową	NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
HIV	<i>(human immunodeficiency virus)</i> , ludzki wirus niedoboru odporności	NOAC	<i>(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant)</i> , doustny lek przeciwkrzepliwy nienależący do grupy antagonistów witaminy K
HR	<i>(hazard ratio)</i> , hazard względny	NT-proBNP	<i>(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)</i> , N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B
hs-cTn	<i>(high-sensitivity cardiac troponin)</i> , troponina sercowa oznaczana metodą o dużej czułości	OAT3	<i>(organic anion transporter 3)</i> , transporter anionów organicznych typu 3
HTN	<i>(hypertension)</i> , nadciśnienie tętnicze	OATP	<i>(organic anion transporter proteins)</i> , białka transporterów anionów organicznych
ICI	<i>(immune checkpoint inhibitors)</i> , inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych	OATP1B1	<i>(organic anion transporting polypeptide 1B1)</i> , polipeptyd 1B1 transportujący aniony organiczne
ICOS-ONE	<i>International Cardio-Oncology Society-ONE</i>	OCT	<i>(optical coherence tomography)</i> , tomografia optyczna
IHD	<i>(ischemic heart disease)</i> , choroba niedokrwien na serca	OCT1	<i>(organic cation transporter 1)</i> , transporter kationów organicznych typu 1
IMiD	<i>(immunomodulatory drugs)</i> , leki immunomodulujące	OCT2	<i>(organic cation transporter 2)</i> , transporter kationów organicznych typu 2
IMT	<i>(intima-media thickness)</i> , grubość błony wewnętrznej i środkowej	OUN	ośrodkowy układ nerwowy
INR	<i>(international normalized ratio)</i> , międzynarodowy współczynnik znormalizowany czasu protrombinowego	OVERCOME	<i>prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Hemopathies</i>
LGE	<i>(late gadolinium enhancement)</i> , późne wzmocnienie po podaniu gadolinu	PAD	<i>(peripheral artery disease)</i> , choroba tętnic obwodowych
LMWH	<i>(low-molecular-weight heparin)</i> , heparyna drobnocząsteczkowa	PAH	<i>(pulmonary arterial hypertension)</i> , tętnicze nadciśnienie płucne
LQTS	<i>(long QT syndrome)</i> , zespół wydłużonego odstępu QT	PCI	<i>(percutaneous coronary intervention)</i> , przezskórna interwencja wieńcowa
LV	<i>(left ventricle)</i> , lewa komora	PD-1	<i>(programmed death-1)</i> , białko programowanej śmierci komórek typu 1
LVD	<i>(left ventricular dysfunction)</i> , dysfunkcja lewej komory	PDE	<i>(phosphodiesterase)</i> , fosfodiesteraza
LVEDVi	<i>(indexed left ventricular end diastolic volume)</i> , wskaźnik objętości końcoworozkurczowej lewej komory	PD-L1	<i>(programmed death-ligand 1)</i> , ligand programowanej śmierci komórek typu 1
LVEF	<i>(left ventricular ejection fraction)</i> , frakcja wyrzutowa lewej komory	PE	<i>(pulmonary embolism)</i> , zatorowość płucna
LVSD	<i>(left ventricular systolic dysfunction)</i> , dysfunkcja skurczowa lewej komory	P-gp	<i>(P-glycoprotein)</i> , glikoproteina P
MANTICORE	<i>Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research</i>	PH	<i>(pulmonary hypertension)</i> , nadciśnienie płucne
MD	<i>(mean difference)</i> , średnia różnica	PI	<i>(proteasome inhibitors)</i> , inhibitory proteasomu
MEK	<i>(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase)</i> , kinazy aktywowane mitogenami	PLD	<i>(pegylated liposomal doxorubicin)</i> , pegylowana liposomalna doksorubicyna
Mel	melfalan	PPI	<i>(proton pump inhibitor)</i> , inhibitory pompy protonowej
MI	<i>(myocardial infarction)</i> , zawał serca	PRADA	<i>Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy</i>
MRP2	<i>(multidrug resistance-associated protein 2)</i> , białko oporności wielolekowej typu 2		

PVD	(<i>peripheral vascular disease</i>), choroba naczyń obwodowych	TKI	(<i>tyrosine kinase inhibitors</i>), inhibitory kinazy tyrozynowej
QTc	(<i>corrected QT interval</i>), skorygowany odstęp QT	Tnl	troponina I
QTcF	(<i>corrected QT interval using Fridericia correction</i>), odstęp QT skorygowany z użyciem wzoru Fridericii	TT	tiotepa
RAAS	(<i>renin-angiotensyn-aldosterone system</i>), układ renina-angiotensyna-aldosteron	UGT	(<i>uridine diphosphate glucuronosyltransferase</i>), glukuronilotransferaza difosforanu urydyny
RAF	(<i>rapidly accelerated fibrosarcoma</i>), gwałtownie nasilający się włókniakomięsak	VEGF	(<i>vascular endothelial growth factor</i>), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
RCT	(<i>randomized controlled trial</i>), badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną	VHD	(<i>valvular heart disease</i>), wada zastawkowa serca
RHI	(<i>reactive hyperemia index</i>), wskaźnik prze-krwienia biernego	VKA	(<i>vitamin K antagonist</i>), antagonistą witaminy K
RR	(<i>risk ratio</i>), ryzyko względne	VTE	(<i>venous thromboembolism</i>), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
SCORE2	<i>Systematic Coronary Risk Estimation 2</i>		
SCORE2-OP	<i>Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons</i>		
SSRI	(<i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>), selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny		
TBI	(<i>total body irradiation</i>), napromienienie całego ciała		
TdP	<i>torsade de pointes</i>		
TIA	(<i>transient ischemic attack</i>), incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego		
TIL	(<i>tumour-infiltrating lymphocytes</i>), limfocyty naciekające guz		

Słowa kluczowe: antracykliny, biomarkery, chemioterapia, choroba niedokrwienne serca, choroba wieńcowa, choroby osierdzia, echokardiografia, fluoropirymidyny, guz serca, immunoterapia, inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, inhibitory proteasomu, kardioprotektory, kardioprotektory, kardiotoksyczność, leczenie hormonalne, migotanie przedsionków, nadciśnienie płucne, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, nowotwór złośliwy, odkształcenie mięśnia sercowego, osoby po przebytym nowotworze, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, radioterapia, rezonans magnetyczny serca, stratyfikacja ryzyka, terapia deprivacji androgenów, trastuzumab, wady zastawkowe serca, wydłużenie skorygowanego odstępu QT, wytyczne, zaburzenia rytmu serca, zajęcie serca w amyloidozie łańcuchów lekkich, zakrzepica, zapalenie mięśnia sercowego, zespół rakowiaka, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

1. DEFINICJE TOKSYCZNOŚCI SERCOWO-NACZYNIOWEJ LECZENIA ONKOLOGICZNEGO

Tabela S1. Definicje toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego

CTRCD		
Objawowa CTRCD (HF)^{a, b}	Bardzo ciężka	HF wymagająca leków inotropowych, mechanicznego wspomaganie krążenia lub rozważenia przeszczepienia serca
	Ciężka	Hospitalizacja z powodu HF
	Umiarkowana	Potrzeba intensyfikacji leczenia diuretycznego i innego leczenia HF w trybie ambulatoryjnym
	Łagodna	Niewielkie objawy HF, bez potrzeby intensyfikacji leczenia
Bezobjawowa CTRCD	Ciężka	Nowe zmniejszenie LVEF do <40%
	Umiarkowana	Nowe zmniejszenie LVEF o ≥ 10 punktów procentowych do LVEF 40%–49% <i>LUB</i> Nowe zmniejszenie LVEF o <10 punktów procentowych do LVEF 40%–49% <i>ORAZ</i> albo nowe względne zmniejszenie GLS o >15% w porównaniu z wartością zmierzoną przed leczeniem, <i>LUB</i> nowy wzrost stężenia biomarkerów sercowych ^c
	Łagodna	LVEF $\geq 50\%$ <i>ORAZ</i> nowe względne zmniejszenie GLS o >15% w porównaniu z wartością zmierzoną przed leczeniem <i>ORAZ/LUB</i> nowy wzrost stężenia biomarkerów sercowych ^c
Zapalenie mięśnia sercowego wywołane przez ICI (rozpoznanie histopatologiczne lub kliniczne)		
Rozpoznanie histopatologiczne (EMB)	Wielogniskowe nacieki z komórek zapalnych z jawną utratą kardiomiocytów w mikroskopii świetlnej	
Rozpoznanie kliniczne^d	<ul style="list-style-type: none"> wzrost stężenia cTn (nowa lub istotna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej)^e z 1 kryterium dużym lub 2 małymi, po wykluczeniu ACS i ostrego zakaźnego zapalenia mięśnia sercowego na podstawie podejrzenia klinicznego^f 	
	Kryterium duże:	
	<ul style="list-style-type: none"> obraz w CMR diagnostyczny dla ostrego zapalenia mięśnia sercowego (zmodyfikowane kryteria z Lake Louise)^g 	
	Kryteria małe:	
	<ul style="list-style-type: none"> zespół kliniczny (w tym dowolne z następujących: męczliwość, bóle mięśniowe, ból w klatce piersiowej, podwójne widzenie, opadanie powieki, duszność, obrzęki kończyn dolnych, uczucie pustki w głowie/zawroty głowy, omdlenie, osłabienie mięśni, wstrząs kardiogeny) komorowe zaburzenia rytmu (w tym nagłe zatrzymanie krążenia) i/lub nowa choroba elektryczna serca pogorszenie czynności skurczowej LV, z odcinkowymi zaburzeniami czynności skurczowej (ale nieodpowiadającymi obrazowi kardiomiopatii takotsubo) lub bez nich inne immunologiczne zdarzenia niepożądane, w szczególności zapalenie mięśni, miopatia, miastenia sugestywny obraz w CMR^h 	
Ciężkość zapalenia mięśnia sercowego	<ul style="list-style-type: none"> piorunujące: niestabilność hemodynamiczna, HF wymagająca nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji, całkowity lub wysokiego stopnia blok przedsionkowo-komorowy i/lub istotna arytmia komorowa niepiorunujące: w tym objawowi, ale hemodynamicznie i elektrycznie stabilni pacjenci, a także przypadki wykryte przypadkowo przy okazji innych immunologicznych zdarzeń niepożądanych. Pacjenci mogą mieć obniżoną LVEF, ale nie ma cech ciężkiej choroby oporne na steroidy: nieustępujące lub pogarszające się zapalenie mięśnia sercowego (pogorszenie kliniczne lub utrzymujące się zwiększone stężenie troponiny po wykluczeniu innych etiologii) pomimo zastosowania metyloprednizolonu w dużej dawce 	
Poprawa po zapaleniu mięśnia sercowego	<ul style="list-style-type: none"> całkowita poprawa: Pacjenci, u których doszło do całkowitego ustąpienia ostrych objawów oraz normalizacji stężenia biomarkerów i LVEF oraz przerwano już leczenie immunosupresyjne. W CMR wciąż można stwierdzać LGE lub wydłużenie czasu T1 z powodu włóknienia, ale nie powinno być danych sugerujących ostry obrzęk w trakcie poprawy: Trwająca poprawa pod względem objawów podmiotowych i przedmiotowych, biomarkerów oraz parametrów obrazowania, ale jeszcze bez normalizacji, w trakcie stosowania zmniejszanych dawek leków immunosupresyjnych 	

→

Toksyczny wpływ na naczynia		
Bezobjawowy toksyczny wpływ na naczynia	Miażdżycza	<p>CAD: Nowe zwężenie tętnicy wieńcowej o >50% w CCTA lub >70% w koronarografii, lub nowy nieprawidłowy wynik elektrokardiograficznego, scyntygraficznego lub echokardiograficznego badania obciążeniowego [1]</p> <p>PAD: Nową wartość ABI $\leq 0,9$ uważa się z nieprawidłową (w tym: 0,7–0,9 niewielkie zmniejszenie, 0,4–0,69 umiarkowane zmniejszenie, <0,4 znaczne zmniejszenie; wartość ABI >1,3 wskazuje na naczynia niepoddające się uciskowi); lub zmiana o $-0,15$ w stosunku do wartości wyjściowej [2]</p> <p>Choroba tętnic szyjnych: Nowa IMT >0,9 mm bądź blaszka miażdżycowa w ultrasonografii tętnicy szyjnych lub zmiana IMT o >0,04 mm/rok w stosunku do wartości wyjściowej [3]</p>
	Zakrzepica	<p>Zakrzepica żylna: Nowe charakterystyczne cechy w ultrasonografii podwójnej, CT z użyciem środka kontrastowego lub flebografii</p> <p>Zakrzepica tętnicza: Nowe charakterystyczne cechy w ultrasonografii, angiografii lub OCT</p>
	Nieprawidłowa reaktywność naczyń	<p>Naczynia obwodowe: Nowa FMD <7,1% lub RHI <2, bądź zmiana FMD lub RHI o >50% w stosunku do wartości wyjściowej [4–7]</p> <p>Nasierdżiowe odcinki tętnic wieńcowych: Nowy skurcz tętnicy wieńcowej (zmniejszenie średnicy światła tętnicy wieńcowej) w odpowiedzi na wlew acetylocholino</p> <p>Mikrokrążenie wieńcowe: Nowe zwiększenie przepływu w tętnicy wieńcowej o <50% w odpowiedzi na wlew acetylocholino lub rezerwa prędkości przepływu wieńcowej <2 w odpowiedzi na adenozyne [8]</p>
	Objawowy toksyczny wpływ na naczynia	<p>Udar mózgu/TIA</p> <p>Wytyczne AHA/ASA z 2018 roku dotyczące wczesnego postępowania u pacjentów ze świeżym udarem niedokrwiennym [9] Uaktualniona definicja udaru mózgu w XXI wieku [10]</p> <p>MI</p> <p>Czwarta uniwersalna definicja MI [11]</p> <p>ACS</p> <p>Wytyczne ESC z 2020 roku dotyczące postępowania u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez przetrwałego uniesienia odcinka ST [12]</p> <p>Wytyczne ESC z 2017 roku dotyczące postępowania u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [13]</p> <p>CCS</p> <p>Wytyczne ESC z 2019 roku dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych [14]</p> <p>PAD</p> <p>Wytyczne ESC z 2017 roku dotyczące rozpoznawania i leczenia choroby tętnic obwodowych [15]</p> <p>Dławica naczynioskurczowa</p> <p>Wytyczne ESC z 2019 roku dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych [14]</p> <p>Dławica mikronaczyniowa</p> <p>Wytyczne ESC z 2019 roku dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych [14]</p> <p>Objaw Raynauda</p> <p>Obraz kliniczny spełniający kryteria diagnostyczne ustalone przez międzynarodową grupę ekspertów: nawracające epizody obustronnego zblednięcia lub trójkolorowych zmian zabarwienia [zblednięcie, zasinienie i zaczerwienienie — przyp. tłum] palców rąk</p>

→

Nadciśnienie tętnicze związane z leczeniem onkologicznym [16, 17]

Prawidłowe BP	Ciśnienie skurczowe ≤ 130 mm Hg i ciśnienie rozkurczowe ≤ 80 mm Hg
Wartości progowe dla leczenia nadciśnienia przed leczeniem onkologicznym, w jego trakcie oraz po zakończeniu leczenia onkologicznego	U pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowymi: ciśnienie skurczowe ≥ 130 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 80 mm Hg Pozostali pacjenci: ciśnienie skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mm Hg
Wartości progowe dla wstrzymania leczenia onkologicznego	Ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg
Nadciśnieniowy stan nagły [18]	(Bardzo duży) wzrost BP związany z ostrymi powikłaniami narządowymi (serce, siatkówka, mózg, nerki, duże naczynia) wymagającymi natychmiastowego obniżenia ciśnienia w celu ograniczenia szczenia się powikłań narządowych lub ułatwienia ich regresji

Zaburzenia rytmu serca związane z leczeniem onkologicznym

Wydłużenie odstępu QT [19]	QTcF < 480 ms QTcF 480–500 ms QTcF > 500 ms	Dopuszczalne: kontynuować dotychczasowe leczenie Graniczne: postępować ostrożnie; skorygować odwracalne przyczyny, zminimalizować stosowanie innych leków wydłużających odstę QT, uzupełnić niedobory elektrolitowe Nadmierne: przerwać leczenie i dokonać oceny. Konieczne może być zmniejszenie dawki lub zastosowanie alternatywnego leczenia
Bradykardia	Wytyczne ESC z 2021 roku dotyczące stymulacji serca i terapii resynchronizującej [20]	
Częstokurcz nadkomorowy	Wytyczne ESC z 2019 roku dotyczące tachyarytmii nadkomorowych [21]	
Komorowe zaburzenia rytmu	Wytyczne ESC z 2022 roku dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca i zapobiegania nagłej śmierci sercowej [22]	
AF	Wytyczne ESC z 2020 roku dotyczące rozpoznawania i leczenia AF [23]	

*Wartości LVEF i uzupełniających diagnostycznych biomarkerów zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącymi rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej HF [25];

^bObjawowa CTRCD oznacza HF będącą zespołem klinicznym charakteryzującym się występowaniem głównych objawów podmiotowych (np. duszność, obrzmienie w okolicy kostek i męczliwość), z mocnymi towarzyszącymi objawami przedmiotowymi (np. objawy zwiększonego ciśnienia w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi i obrzęki obwodowe), i którą tradycyjnie dzieli na odrębne fenotypy na podstawie pomiaru LVEF: $\leq 40\%$ = HF_{rEF}; 41%–49% = HF_{mrEF}; $\geq 50\%$ = HF_{pEF}; cTnI/cTnT > 99 . centyla, BNP ≥ 35 pg/ml, NT-proBNP ≥ 125 pg/ml (lub nowy istotny wzrost w stosunku do początkowo zmierzonej wartości przekraczający biologiczną i analityczną zmienność zastosowanej metody); ^cRozpoznanie kliniczne powinny być potwierdzane za pomocą rezonansu magnetycznego lub EMB, jeżeli jest to możliwe i nie powoduje opóźnienia leczenia. U objawowych pacjentów leczenie immunosupresyjne powinno być rozpoczynane niezwłocznie, w trakcie oczekiwania na dalsze potwierdzające badania

^dMożna posługiwać się zarówno troponiną I, jak i troponiną T, ale obserwacje kliniczne wskazują, że stężenie troponiny T może być fałszywie zwiększone u pacjentów ze współistniejącym zapaleniem mięśni bez zapalenia mięśnia sercowego [26–28]; ^eZgodnie z lokalnymi protokołami; ^fDiagnostyczny obraz w CMR: na podstawie zmodyfikowanych kryteriów z Lake Louise [29]: kryterium oparte na T2 + kryterium oparte na T1 + dodatkowe kryteria (kryteria oparte na T2: regionalny lub globalny wzrost natywnego T2 lub intensywności sygnału T2; kryteria oparte na T1: regionalny lub globalny wzrost natywnego T1, albo regionalny lub globalny wzrost ECV, albo obecność LGE; dodatkowe kryteria: zapalenie osierdzia i/lub regionalna lub globalna dysfunkcja skurczowa LV); ^gSugestywny obraz w CMR: spełniający niektóre, ale nie wszystkie zmodyfikowane kryteria z Lake Louise. W odpowiedniej sytuacji klinicznej spełnienie kryteriów opartych na T2 lub T1 może przemawiać za rozpoznaniem ostrego zapalenia w mięśniu sercowym; ^hW ocenie za pomocą skali SCORE2 (wiek < 70 lat), SCORE2-OP (wiek ≥ 70 lat) lub innej równoważnej skali [17] Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego: wiek < 50 lat: małe ryzyko $< 2,5\%$, umiarkowane ryzyko 2,5% do $< 7,5\%$, duże ryzyko $\geq 7,5\%$; wiek 50–69 lat: małe ryzyko $< 5\%$, umiarkowane ryzyko 5% do $< 10\%$, duże ryzyko $\geq 10\%$; wiek ≥ 70 lat: małe ryzyko $< 7,5\%$, umiarkowane ryzyko 7,5% do $< 15\%$, duże ryzyko $\geq 15\%$; ⁱZaleca się posługiwanie wzorem Fridericii (QTcF = QT³/RR) [19]

Zaadaptowane za zgodą z: Herrmann i wsp. (2022) [24]

Skróty: ABI, wskaźnik kostkowo-ramienny; ACS, ostry zespół wieńcowy; AF, migotanie przedsionków; AHA, American Heart Association; ASA, American Stroke Association; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; BP, ciśnienie tętnicze; CAD, choroba wieńcowa; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; CCTA, angiogramografia komputerowa tętnic wieńcowych; CMR, rezonans magnetyczny serca; CT, tomografia komputerowa; cTn, troponina sercowa; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; ECV, frakcja objętości pozakomórkowej; EMB, biopsja endomiokardialna; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; FMD, rozkurcz tętnicy ramiennej zależny od przepływu; GLS, globalne odkształcenie podłużne; HF, niewydolność serca; HF_{mrEF}, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HF_{pEF}, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HF_{rEF}, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; IMT, grubość błony wewnętrznej i środkowej; LGE, późne wzmocnienie po podaniu gadolinu; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MI, zawał serca; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; OCT, tomografia optyczna; PAD, choroba tętnic obwodowych; QTcF, odstę QT skorygowany z użyciem wzoru Fridericii (QTcF = QT³/RR); RHI, wskaźnik przekrwienia biernego (w pomiarze za pomocą systemu Endo-PAT [peripheral arterial tone]); SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2 — Older Persons; TIA, incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

2. STRATYFIKACJA RYZYKA TOKSYCZNOŚCI SERCOWO-NACZYNIOWEJ PRZED LECZENIEM ONKOLOGICZNYM

2.1. Ogólne podejście do ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów z chorobą nowotworową

Tabela S2. Ocena wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów poddawanych chemioterapii antracyklinami

Czynnik ryzyka	Poziom czynnika ryzyka	Poziom wiarygodności danych
Wcześniejsza CVD		
HF lub kardiomiopatia	Bardzo duży	B
Ciężka VHD	Duży	C
MI lub wcześniejsza rewaskularyzacja wieńcowa (PCI lub CABG)	Duży	C
Stabilna dławica piersiowa	Duży	C
Obrazowanie serca		
Wyjściowa LVEF <50%	Duży	B
Graniczna LVEF 50%–54%	Pośredni-2	C
Biomarkery sercowe (jeżeli dostępne)		
Wyjściowo zwiększone stężenie troponiny ^a	Pośredni-1	C
Wyjściowo zwiększone stężenie BNP lub NT-proBNP ^a	Pośredni-1	C
Charakterystyka demograficzna i CVRF		
Wiek ≥80 lat	Duży	B
Wiek 65–79 lat	Pośredni-2	B
Nadciśnienie tętnicze ^b	Pośredni-1	B
Cukrzyca ^c	Pośredni-1	C
Przewlekła choroba nerek ^d	Pośredni-1	C
Wcześniejsze kardiotoxyczne leczenie onkologiczne		
Wcześniejsza ekspozycja na antracykliny	Duży	B
Wcześniejsza radioterapia lewej połowy klatki piersiowej lub śródpiersia	Duży	C
Wcześniejsza chemioterapia innymi lekami niż antracykliny	Pośredni-1	C
Czynniki ryzyka zależne od stylu życia		
Obecne palenie lub istotny wywiad palenia tytoniu	Pośredni-1	C
Otyłość (BMI >30 kg/m ²)	Pośredni-1	C

Poziom ryzyka: ryzyko małe — bez czynników ryzyka LUB jeden czynnik pośredniego ryzyka (1 pkt); ryzyko pośrednie — czynniki pośredniego ryzyka (2–4 pkt.); ryzyko duże — czynniki pośredniego ryzyka (≥5 pkt.) LUB dowolny czynnik dużego ryzyka; ryzyko bardzo duże — dowolny czynnik bardzo dużego ryzyka; Pośredni-1 = czynnik pośredniego ryzyka — 1 pkt; Pośredni-2 = czynnik pośredniego ryzyka — 2 pkt.

^aPowyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych w lokalnym laboratorium; ^bCiśnienie skurczowe >140 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe >90 mm Hg lub leczenie hipotensyjne; ^cStężenie HbA1c >7,0% lub >53 mmol/mol lub leczenie cukrzycy; ^deGFR <60 ml/min/1,73 m²

Zaadaptowane za zgodą z: Lyon i wsp. (2020) [30]

Skróty: BMI, wskaźnik masy ciała; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HbA1c, hemoglobina A1c; HF, niewydolność serca; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MI, zawał serca; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PCI, przeszłona interwencja wieńcowa; VHD, wada zastawkowa serca

Tabela S3. Ocena wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów otrzymujących leki celowane na receptor HER2

Czynnik ryzyka	Poziom czynnika ryzyka	Poziom wiarygodności danych
Wcześniejsza CVD		
HF lub kardiomiopatia	Bardzo duży	C
MI lub CABG	Duży	B
Stabilna dławica piersiowa	Duży	B
Ciężka VHD	Duży	C
Zaburzenia rytmu serca ^a	Pośredni-2	C
Obrazowanie serca		
Wyjściowa LVEF <50%	Duży	C
Graniczna LVEF 50%–54%	Pośredni-2	B
Biomarkery sercowe (jeżeli dostępne)		
Wyjściowo zwiększone stężenie troponiny ^b	Pośredni-2	B
Wyjściowo zwiększone stężenie BNP lub NT-proBNP ^b	Pośredni-2	C
Charakterystyka demograficzna i CVRF		
Wiek ≥80 lat	Duży	B
Wiek 65–79 lat	Pośredni-2	B
Nadciśnienie tętnicze ^c	Pośredni-1	B
Cukrzyca ^d	Pośredni-1	C
Przewlekła choroba nerek ^e	Pośredni-1	C
Obecne leczenie onkologiczne		
W tym antracykliny przed leczeniem celowanym na receptor HER2	Pośredni-1 ^f	B
Wcześniejsze kardiotoxyczne leczenie onkologiczne		
Wcześniejsza kardiotoxyczność trastuzumabu	Bardzo duży	C
Wcześniejsza (dawniej) ekspozycja na antracykliny ^g	Pośredni-2	B
Wcześniejsza radioterapia lewej połowy klatki piersiowej lub śródpiersia	Pośredni-2	C
Czynniki ryzyka zależne od stylu życia		
Obecne palenie lub istotny wywiad palenia tytoniu	Pośredni-1	C
Otyłość (BMI >30 kg/m ²)	Pośredni-1	C

Poziom ryzyka: ryzyko małe — bez czynników ryzyka LUB jeden czynnik pośredniego ryzyka (1 pkt); ryzyko pośrednie — czynniki pośredniego ryzyka (2–4 pkt.); ryzyko duże — czynniki pośredniego ryzyka (≥5 pkt.) LUB dowolny czynnik dużego ryzyka; ryzyko bardzo duże — dowolny czynnik bardzo dużego ryzyka; Pośredni-1 = czynnik pośredniego ryzyka — 1 pkt; Pośredni-2 = czynnik pośredniego ryzyka — 2 pkt.

^aMigotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz komorowy lub migotanie komór; ^bPowyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych w lokalnym laboratorium; ^cCiśnienie skurczowe >140 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe >90 mm Hg lub leczenie hipotensyjne; ^dStężenie HbA1c >7,0% lub >53 mmol/mol lub leczenie cukrzycy; ^eeGFR <60 ml/min/1,73 m²; ^fRyzyko duże, jeżeli antracykliny i trastuzumab stosowane jednocześnie; ^gZ powodu wcześniejszego nowotworu (nie w ramach obecnego protokołu leczenia)

Zaadaptowane za zgodą z: Lyon i wsp. (2020) [30]

Skróty: BMI, wskaźnik masy ciała; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HbA1c — hemoglobina A1c; HER2, receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu; HF, niewydolność serca; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MI, zawał serca; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PCI, przeszłona interwencja wieńcowa; VHD, wada zastawkowa serca

Tabela S4. Ocena wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów leczonych inhibitorami VEGF

Czynnik ryzyka	Poziom czynnika ryzyka	Poziom wiarygodności danych
Wcześniejsza CVD		
HF lub kardiomiopatia	Bardzo duży	C
Choroba tętnic (IHD, PCI, CABG, stabilna dławica piersiowa, TIA, udar mózgu, PVD)	Bardzo duży	C
Zakrzepica żylna (DVT lub PE)	Duży	C
QTc \geq 480 ms	Duży	C
450 ms \leq QTc < 480 ms (mężczyźni)	Pośredni-2	C
460 ms \leq QTc < 480 ms (kobiety)	Pośredni-2	C
Zaburzenia rytmu serca ^a	Pośredni-2	C
Obrazowanie serca		
Wyjściowa LVEF <50%	Duży	C
Graniczna LVEF 50%–54%	Pośredni-2	C
Biomarkery sercowe (jeżeli dostępne)		
Wyjściowo zwiększone stężenie troponiny ^b	Pośredni-1	B
Wyjściowo zwiększone stężenie BNP lub NT-proBNP ^b	Pośredni-1	C
Charakterystyka demograficzna i CVRF		
Wiek \geq 75 lat	Duży	C
Wiek 65–74 lata	Pośredni-1	C
Nadciśnienie tętnicze ^c	Duży	C
Cukrzyca ^d	Pośredni-1	C
Hiperlipidemia ^e	Pośredni-1	C
Przewlekła choroba nerek ^f	Pośredni-1	C
Białkomocz	Pośredni-1	C
Wcześniejsze kardiotoxyczne leczenie onkologiczne		
Wcześniejsza ekspozycja na antracykliny	Duży	B
Wcześniejsza radioterapia lewej płuć klatki piersiowej lub śródpiersia	Pośredni-1	C
Czynniki ryzyka zależne od stylu życia		
Obecne palenie lub istotny wywiad palenia tytoniu	Pośredni-1	C
Otyłość (BMI >30 kg/m ²)	Pośredni-1	C

Poziom ryzyka: ryzyko małe — bez czynników ryzyka LUB jeden czynnik pośredniego ryzyka (1 pkt); ryzyko pośrednie — czynniki pośredniego ryzyka (2–4 pkt.); ryzyko duże — czynniki pośredniego ryzyka (\geq 5 pkt.) LUB dowolny czynnik dużego ryzyka; ryzyko bardzo duże — dowolny czynnik bardzo dużego ryzyka; Pośredni-1 = czynnik pośredniego ryzyka — 1 pkt; Pośredni-2 = czynnik pośredniego ryzyka — 2 pkt.
^aMigotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz komorowy lub migotanie komór; ^bPowyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych w lokalnym laboratorium; ^cCiśnienie skurczowe >140 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe >90 mm Hg lub leczenie hipotensyjne; ^dStężenie HbA1c >7,0% lub >53 mmol/mol lub leczenie cukrzycy; ^eStężenie cholesterolu we frakcji nie-HDL >3,8 mmol/l (>145 mg/dl); ^feGFR <60 ml/min/1,73 m²
 Zaadaptowane za zgodą z: Lyon i wsp. (2020) [30]
 Skróty: BMI, wskaźnik masy ciała; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; DVT, zakrzepica żył głębokich; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HbA1c, hemoglobina A1c; HDL, lipoproteiny o wysokiej gęstości; HF, niewydolność serca; IHD, choroba niedokrwienna serca; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PCI, przeszczepiona interwencja wieńcowa; PE, zatorowość płucna; PVD, choroba naczyń obwodowych; QTc, skorygowany odstęp QT; TIA, incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

Tabela S5. Ocena wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową leczonych wielocelowymi inhibitorami kinaz, w tym TKI BCR-ABL

Czynnik ryzyka	Poziom czynnika ryzyka	Poziom wiarygodności danych
Wcześniejsza CVD		
Choroba tętnic (IHD, PCI, CABG, stabilna dławica piersiowa, TIA, udar mózgu, PVD)	Bardzo duży	C
Zakrzepica tętnicza podczas stosowania TKI	Bardzo duży	C
HF lub LVSD	Duży	C
LVSD wywołana przez TKI działające na BCR-ABL	Duży	C
Nieprawidłowy wskaźnik kostkowo-ramienny ^a	Duży	C
PH ^b	Duży	C
VTE (DVT/PE)	Pośredni-2	C
Zaburzenia rytmu serca ^c	Pośredni-2	C
QTc \geq 480 ms	Duży	C
450 ms \leq QTc < 480 ms (mężczyźni); 460 ms \leq QTc < 480 ms (kobiety)	Pośredni-2	C
Obrazowanie serca		
Wyjściowa LVEF <50%	Duży	C
Charakterystyka demograficzna i CVRF		
10-letnie ryzyko CVD >20%	Duży	B
Nadciśnienie tętnicze ^d	Pośredni-2	B
Cukrzyca ^e	Pośredni-1	B
Hiperlipidemia ^f	Pośredni-1	B
Wiek \geq 75 lat	Duży	C
Wiek 65–74 lata	Pośredni-2	B
Wiek \geq 60–64 lata	Pośredni-1	B
Przewlekła choroba nerek ^g	Pośredni-1	C
Trombophilia w wywiadzie rodzinnym	Pośredni-1	C
Czynniki ryzyka zależne od stylu życia		
Obecne palenie lub istotny wywiad palenia tytoniu	Duży	B
Otyłość (BMI >30 kg/m ²)	Pośredni-1	C

Poziom ryzyka: ryzyko małe — bez czynników ryzyka LUB jeden czynnik pośredniego ryzyka (1 pkt); ryzyko pośrednie — czynniki pośredniego ryzyka (2–4 pkt.); ryzyko duże — czynniki pośredniego ryzyka (\geq 5 pkt.) LUB dowolny czynnik dużego ryzyka; ryzyko bardzo duże — dowolny czynnik bardzo dużego ryzyka; Pośredni-1 = czynnik pośredniego ryzyka — 1 pkt; Pośredni-2 = czynnik pośredniego ryzyka — 2 pkt.
^aWskaźnik kostkowo-ramienny ciśnienia tętniczego \leq 0,9; ^bSzczytowe ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej \geq 35 mm Hg (oszacowane nieinwazyjnie za pomocą echokardiografii); ^cMigotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz komorowy lub migotanie komór; ^dCiśnienie skurczowe >140 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe >90 mm Hg lub leczenie hipotensyjne; ^eStężenie HbA1c >7,0% lub >53 mmol/mol lub leczenie cukrzycy; ^fStężenie cholesterolu we frakcji nie-HDL >3,8 mmol/l (>145 mg/dl); ^geGFR <60 ml/min/1,73 m²
 Zaadaptowane za zgodą z: Lyon i wsp. (2020) [30]
 Skróty: BCR-ABL, breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus; BMI, wskaźnik masy ciała; CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; DVT, zakrzepica żył głębokich; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HbA1c, hemoglobina A1c; HDL, lipoproteiny o wysokiej gęstości; HF, niewydolność serca; IHD, choroba niedokrwienna serca; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; LVSD, dysfunkcja skurczowa lewej komory; PCI, przeszczepiona interwencja wieńcowa; PE, zatorowość płucna; PH, nadciśnienie płucne; PVD, choroba naczyń obwodowych; QTc, skorygowany odstęp QT; TIA, incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego; TKI, inhibitor kinazy tyrozynowej; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Tabela S6. Ocena wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów leczonych z powodu szpiczaka plazmocytozowego

Czynnik ryzyka	Poziom czynnika ryzyka	Poziom wiarygodności danych
Wcześniejsza CVD		
HF lub kardiomiopatia	Bardzo duży	C
Wcześniejsza kardiotoxyczność PI	Bardzo duży	C
Zakrzepica żylna (DVT lub PE)	Bardzo duży	C
Amyloidozą serca	Bardzo duży	C
Choroba tętnic (IHD, PCI, CABG, stabilna dławica piersiowa, TIA, udar mózgu, PVD)	Bardzo duży	C
Wcześniejsza toksyczność sercowo-naczyniowa IMiD	Duży	B
Zaburzenia rytmu serca ^a	Pośredni-2	C
Obrazowanie serca		
Wyjściowa LVEF <50%	Duży	C
Graniczna LVEF 50–54%	Pośredni-2	C
Przerost LV ^b	Pośredni-1	C
Biomarkery sercowe (jeżeli dostępne)		
Wyjściowo zwiększone stężenie troponiny ^c	Pośredni-2	C
Wyjściowo zwiększone stężenie BNP lub NT-proBNP ^c	Duży	B
Charakterystyka demograficzna i CVRF		
Wiek ≥75 lat	Duży	C
Wiek 65–74 lata	Pośredni-1	C
Nadciśnienie tętnicze ^d	Pośredni-1	C
Cukrzyca ^e	Pośredni-1	C
Hiperlipidemia ^f	Pośredni-1	C
Przewlekła choroba nerek ^g	Pośredni-1	C
Trombofilia w wywiadzie rodzinnym	Pośredni-1	C
Wcześniejsze kardiotoxyczne leczenie onkologiczne		
Wcześniejsza ekspozycja na antracykliny	Duży	C
Wcześniejsza radioterapia lewej połowy klatki piersiowej lub śródpiersia	Pośredni-1	C
Obecne leczenie szpiczaka plazmocytozowego		
Deksametazon w dużej dawce (>160 mg miesięcznie)	Pośredni-1	C
Czynniki ryzyka zależne od stylu życia		
Obecne palenie lub istotny wywiad palenia tytoniu	Pośredni-1	C
Otyłość (BMI >30 kg/m ²)	Pośredni-1	C

Poziom ryzyka: ryzyko małe — bez czynników ryzyka LUB jeden czynnik pośredniego ryzyka (1 pkt); ryzyko pośrednie — czynniki pośredniego ryzyka (2–4 pkt.); ryzyko duże — czynniki pośredniego ryzyka (≥5 pkt.) LUB dowolny czynnik dużego ryzyka; ryzyko bardzo duże — dowolny czynnik bardzo dużego ryzyka; Pośredni-1 = czynnik pośredniego ryzyka — 1 pkt; Pośredni-2 = czynnik pośredniego ryzyka — 2 pkt.
^aMigotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz komorowy lub migotanie komór; ^bGrubość ściany LV >1,2 cm; ^cPowyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych w lokalnym laboratorium; ^dCisnienie skurczowe >140 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe >90 mm Hg lub leczenie hipotensyjne; ^eStężenie HbA1c >7,0% lub >53 mmol/mol lub leczenie cukrzycy; ^fStężenie cholesterolu we frakcji nie-HDL >3,8 mmol/l (>145 mg/dl); ^geGFR <60 ml/min/1,73 m² Zaadaptowane za zgodą z: Lyon i wsp. (2020) [30]

Skróty: BMI, wskaźnik masy ciała; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; DVT, zakrzepica żył głębokich; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HbA1c, hemoglobina A1c; HDL, lipoproteiny o wysokiej gęstości; HF, niewydolność serca; IHD, choroba niedokrwienna serca; IMiD, leki immunomodulujące; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PCI, przeszłona interwencja wieńcowa; PE, zatorowość płucna; PI, inhibitory proteasomu; PVD, choroba naczyń obwodowych; TIA, incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

Tabela S7. Ocena wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów leczonych inhibitorami kinaz RAF i MEK

Czynnik ryzyka	Poziom czynnika ryzyka	Poziom wiarygodności danych
Wcześniejsza CVD		
HF lub kardiomiopatia	Bardzo duży	C
MI lub CABG	Duży	C
Stabilna dławica piersiowa	Duży	C
Ciężka VHD	Duży	C
Zaburzenia rytmu serca ^a	Pośredni-1	C
Obrazowanie serca		
Wyjściowa LVEF <50%	Duży	C
Graniczna LVEF 50%–54%	Pośredni-2	C
Biomarkery sercowe (jeżeli dostępne)		
Wyjściowo zwiększone stężenie troponiny ^b	Pośredni-2	C
Wyjściowo zwiększone stężenie BNP lub NT-proBNP ^b	Pośredni-2	C
Charakterystyka demograficzna i CVRF		
Wiek ≥65 lat	Pośredni-1	C
Nadciśnienie tętnicze ^c	Pośredni-2	C
Cukrzyca ^d	Pośredni-1	C
Przewlekła choroba nerek ^e	Pośredni-1	C
Wcześniejsze kardiotoxyczne leczenie onkologiczne		
Wcześniejsza ekspozycja na antracykliny ^f	Duży	C
Wcześniejsza radioterapia lewej połowy klatki piersiowej lub śródpiersia	Pośredni-2	C
Czynniki ryzyka zależne od stylu życia		
Obecne palenie lub istotny wywiad palenia tytoniu	Pośredni-1	C
Otyłość (BMI >30 kg/m ²)	Pośredni-1	C

Poziom ryzyka: ryzyko małe — bez czynników ryzyka LUB jeden czynnik pośredniego ryzyka (1 pkt); ryzyko pośrednie — czynniki pośredniego ryzyka (2–4 pkt.); ryzyko duże — czynniki pośredniego ryzyka (≥5 pkt.) LUB dowolny czynnik dużego ryzyka; ryzyko bardzo duże — dowolny czynnik bardzo dużego ryzyka; Pośredni-1 = czynnik pośredniego ryzyka — 1 pkt; Pośredni-2 = czynnik pośredniego ryzyka — 2 pkt.
^aMigotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz komorowy lub migotanie komór; ^bPowyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych w lokalnym laboratorium; ^cCisnienie skurczowe >140 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe >90 mm Hg lub leczenie hipotensyjne; ^dStężenie HbA1c >7,0% lub >53 mmol/mol lub leczenie cukrzycy; ^eeGFR <60 ml/min/1,73 m²; ^fWcześniejszy nowotwór złośliwy Zaadaptowane za zgodą z: Lyon i wsp. (2020) [30]
Skróty: BMI, wskaźnik masy ciała; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HbA1c, hemoglobina A1c; HF, niewydolność serca; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MEK, kinazy aktywowane mitogenami; MI, zawał serca; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; RAF, gwałtownie nasilający się włókniakomięsak; VHD, wada zastawkowa serca

2.2. Wywiad i badanie przedmiotowe

Tabela S8. Czynniki ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego związane z charakterystyką pacjenta (wywiad lub badanie przedmiotowe) lub leczeniem

Klasa leków/rodzaj leczenia	Czynniki ryzyka związane z charakterystyką pacjenta (wywiad lub badanie przedmiotowe)	Czynniki ryzyka związane z leczeniem	Potencjalne CVD
Wszystkie klasy leków [30–34]	Tradycyjne CVRF (starszy wiek, cukrzyca, HTN, dyslipidemia, palenie tytoniu, zespół metaboliczny, otyłość), CVD w wywiadzie (HF lub kardiomiopatia, CAD, incydent naczyniowo-mózgowy, ciężka VHD, zaburzenia rytmu serca), przewlekła choroba nerek, czynniki genetyczne	–	–
Antracykliny [35–37]	Wcześniejsza ekspozycja na antracykliny (>250 mg/m ² dokсорubicyny lub równoważnik), wcześniejsza radioterapia klatki piersiowej, wcześniejsza kardiotoxyczność antracyklin, wiek ≥60 lat lub bardzo młody wiek, płeć żeńska, HTN, cukrzyca, AF, CAD	Łączna dawka dokсорubicyny w ciągu całego życia ≥250 mg/m ² lub równoważnik. Jednoczesne leczenie celowane na receptor HER2	HF, bezobjawowa dysfunkcja skurczowa LV, przedsionkowe lub komorowe zaburzenia rytmu serca
Leczenie celowane na receptor HER2 [37–39]		Wcześniejsza toksyczność leczenia celowanego na receptor HER2, wcześniejsza radioterapia klatki piersiowej, wcześniejsze leczenie antracyklinami, wiek ≥60 lat, HTN, cukrzyca, AF, CAD	Długotrwałe leczenie celowane na receptor HER2, jednoczesna chemioterapia antracyklinami
Inhibitory VEGF [40]	Zakrzepica tętnicza i żylna, HTN, VHD po lewej stronie (przeciwciała monoklonalne anti-VEGF), niedoczynność tarczycy	Jednoczesna kardiotoxyczna chemioterapia	HTN, HF, niedokrwienie mięśnia sercowego, MI, wydłużenie QTc
TKI BCR-ABL [41–45]	Zakrzepica tętnicza lub żylna, PAH, nieprawidłowy ABI, hipokalemia, hipokalcemia, trombofilia w wywiadzie rodzinnym	Jednoczesne leczenie dużą dawką deksametazonu (>160 mg/miesiąc) (problemy sercowo-naczyniowe są bardzo swoiście zależne od konkretnych leków)	Zakrzepica tętnicza, MI, HTN, nadciśnienie płucne, wydłużenie QTc
Inhibitory BTK [46]	AF w wywiadzie, płeć męska, wiek >65 lat, VHD	Leczenie ibrutinibem lub akalabrutynibem	HTN, AF
Inhibitory kinaz RAF i MEK [47]	Wiek <55 lat	Skojarzone leczenie inhibitorami kinaz RAF i MEK	HF, bezobjawowa dysfunkcja skurczowa LV, wydłużenie QTc
Leczenie szpiczaka plazmocytozowego (np. IMiD, PI) [48–50]	Zakrzepica żylna, amyloidoza serca, wcześniejsze leczenie antracyklinami	Długość okresu leczenia za pomocą PI	Zakrzepica, HTN, incydenty tętnicze, duszność, HF, bezobjawowa dysfunkcja skurczowa LV
ICI [51, 52]	Wiek ≥75 lat, wcześniejsze CVRF (w tym cukrzyca) lub CVD, wcześniejsze choroby autoimmunologiczne, biorcy po przeszczepieniu narządu litego	Mogą być swoiste dla celu działania leku (anty-PD-1 i anty-PD-L1 > anty-CTLA-4). Leczenie skojarzone	Zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdza, komorowe zaburzenia rytmu, blok AV, zapalenie naczyń
ADT w leczeniu raka prostaty [53, 54]	Starszy wiek, wcześniejsza CVD	Dłuższy czas leczenia (>6 miesięcy)	Miażdżycy, hiperglikemia, choroby metaboliczne, wydłużenie QTc
Inhibitory CDK 4/6 [55]	Stosowanie leków wydłużających odstęp QT (patrz również http://www.crediblemeds.org). Zaburzenia elektrolitowe	Większość danych dotyczy rybocyklibu	Wydłużenie QTc
Leczenie za pomocą CAR-T i TIL [56, 57]	AF	Zespół wyrzutu cytokin	HF, dysfunkcja skurczowa LV, wydłużenie QTc, AF, HTN

→

Radioterapia [58, 59]	Młodszy wiek w momencie radioterapii, palenie tytoniu, wcześniejsze leczenie antraklinami	Dawka promieniowania pochłonięta przez serce i jego struktury, dawka frakcyjna (>2 Gy/dzień), napromieniona objętość serca, metody i techniki radioterapii, jednoczesne podawanie systemowych leków kardiotoksycznych	CAD, VHD, choroby osierdzia, dysfunkcja mikrokrążenia, choroba elektryczna serca, HF, włóknienie mięśnia sercowego
Przeszczepienie szpiku kostnego [60, 61]	Wcześniejsza kardiotoksyczna chemioterapia, starszy wiek, otyłość	Ryzyko większe dla przeszczepienia allogenicznego niż autogenicznego. GVHD	HF, HTN

Skróty: ABL, wskaźnik kostkowo-ramienny; ADT, terapia deprywacji androgenów; AF, migotanie przedsionków; AV, przedsionkowo-komorowy; BCR-ABL, *breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus*; BTK, kinaza tyrozynowa Brutona; CAD, choroba wieńcowa; CAR-T, limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym; CDK 4/6, kinaza 4/6 zależna od cyklin; CTLA-4, antygen typu 4 związany z limfocytami T cytotoksycznymi; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; GVHD, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; HER2, receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu; HF, niewydolność serca; HTN, nadciśnienie tętnicze; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; IMiD, leki immunomodulujące; LV, lewa komora; MEK, kinazy aktywowane mitogenami; MI, zawał serca; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PD-1, białko programowanej śmierci komórek typu 1; PD-L1, ligand programowanej śmierci komórek typu 1; PI, inhibitory proteasomu; QTc, skorygowany odstęp QT; RAF, gwałtownie nasilający się włóknakiomęsak; TIL, limfocyty naciekające guz; TKI, inhibitor kinazy tyrozynowej; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego; VHD, wada zastawkowa serca

2.3. Badania genetyczne

Tabela S9. Warianty genetyczne wpływające na ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego

Wariant genetyczny/nieprawidłowość	Ryzyko sercowo-naczyniowe	Leczenie onkologiczne zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe
CELF4 rs1786814/budowa i czynność sarkomeru	Zwiększone ryzyko HF (dysfunkcji serca związanej z chemioterapią)	Antracykliny (badania: 1 u dzieci/1 u dorosłych)
RARG rs2229774/ekspresja topoizomery-2β	Zwiększone ryzyko HF (dysfunkcji serca związanej z chemioterapią)	Antracykliny (badania: 1 u dzieci/1 u dorosłych — kardiomiocyty z pluripotencjalnych komórek macierzystych)
SLC28A3 rs7853758/transport leków	Zmniejszone ryzyko HF (dysfunkcji serca związanej z chemioterapią)	Antracykliny (badania: 2 u dzieci)
UGT1A6 rs17863783/metabolizm leków	Zwiększone ryzyko HF (dysfunkcji serca związanej z chemioterapią)	Antracykliny (badania: 2 u dzieci/1 u dorosłych)
rs28714259/wariant intergeniczny	Zwiększone ryzyko HF (dysfunkcji serca związanej z chemioterapią)	Antracykliny (badania: 1 u dorosłych)
Warianty ze skróceniem genu tityny	Dzieci i dorośli: zwiększone ryzyko CTRCD ^a U dorosłych z CTRCD zwiększone ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> • HF • AF • Upośledzenia poprawy czynności mięśnia sercowego^b 	90% antracykliny/33% trastuzumab (badania: 1 u dorosłych i dzieci)
Hematopoeza klonalna o nieokreślonym potencjale w momencie transplantacji	Zwiększone ryzyko zgonu z powodu CVD o etiologii niedokrwiennej/zgonu z dowolnej przyczyny	Przeszczepienie autogenicznych komórek macierzystych w leczeniu chłoniaka ziarnicznego lub niezziarnicznego

^aCTRCD: zmniejszenie LVEF do <50% lub do <53% i o ≥10% w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie echokardiograficznej, lub do <50% i o ≥10% w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie za pomocą wentrykulografii radioizotopowej. Jeżeli nie przeprowadzono obrazowania serca przed chemioterapią: LVEF ≤45% bez innej przyczyny dysfunkcji serca; ^bUpośledzenie poprawy czynności mięśnia sercowego: poprawa mniejsza niż bezwzględny wzrost LVEF o ≥5% do ostatecznej wartości LVEF ≥50%; ^cCVD o etiologii niedokrwiennej: niedokrwienne udar mózgu, zawał serca lub jego powikłania

Piśmiennictwo [62–67]

Skróty: AF, migotanie przedsionków; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; HF, niewydolność serca; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory

3. PREWENCJA I MONITOROWANIE POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH PODCZAS LECZENIA ONKOLOGICZNEGO

3.1. Pierwotna prewencja toksyczności sercowo-naczyniowej podczas chemioterapii antracyklinami

Tabela S10. Próby kliniczne dotyczące pierwotnej prewencji dysfunkcji serca związanej z leczeniem antracyklinami i/lub trastuzumabem

Rodzaj no- wotworu	Chemio- terapia	Interwencja	Główne punkty końcowe	Wyniki dla głównych punktów końcowych	Drugorzędowe punkty końcowe	Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych
OVERCOME, Bosch i wsp. [68], n = 90	Antracykliny	Karwedilol + enalapryl vs. placebo	Bez względu na zmianę LVEF po 6 miesiącach	Skojarzone leczenie zapobiegło spadkowi LVEF. Bez względu na różnicę 3,1% w ocenie echokardiograficznej, $P = 0,035$ Bez względu na różnicę 3,4% w ocenie za pomocą CMR, $P = 0,09$	Zgon lub HF Zgon, HF lub LVEF na końcu obserwacji <45%	-6,7% vs. 22,0%, $P = 0,036$ -6,7% vs. 24,4%, $P = 0,02$
CECCY, Avila i wsp. [69], n = 192	Antracykliny	Karwedilol vs. placebo	Wczesny spadek LVEF o $\geq 10\%$	Bez wpływu karwedilolu	Zmiany stężenia TnI ($>0,04$ ng/ml) i BNP oraz dysfunkcja rozkurczowa	Istotne zmniejszenie stężenia TnI ($P = 0,003$) i częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej ($P = 0,039$) Nie dotyczy
ICOS-ONE, Cardinale i wsp. [70], n = 273	Antracykliny	Prewencja pierwotna za pomocą enalaprylu vs. prewencja za pomocą enalaprylu w zależności od stężenia troponiny	Częstość wzrostu stężenia troponiny w rocznej obserwacji	Bez różnicy między prewencją pierwotną a prewencją w zależności od stężenia troponiny	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Akpek i wsp. [71], n = 83	Antracykliny	Spirolonaktone vs. placebo	Zmiana LVEF o $\geq 10\%$ w ocenie echokardiograficznej	Istotnie mniejsza częstość spadku LVEF w grupie spironolaktone ($P < 0,001$)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Acar i wsp. [72], n = 40	Antracykliny	Atorwastatyna vs. placebo	LVEF $< 50\%$	Bez efektu	Nie dotyczy	Nie dotyczy
PRADA, Gulati i wsp. [73], n = 126	Antracykliny + trastuzumab	Kandesartan, bursztynian metoprololu lub placebo dla obu leków	Zmiana LVEF o $> 5\%$ w ocenie za pomocą CMR	Bez korzyści z metoprololu Kandesartan chronił przed wczesnym spadkiem LVEF w porównaniu z metoprololem i placebo (częstość wczesnego spadku LVEF 0,8% w grupie kandesartanu vs. 2,6% w grupie placebo; $P = 0,026$)	Nie dotyczy	Nie dotyczy

PRADA — subanaliza, Gulati i wsp. [74], n = 121	Rak piersi	Antracykliny + trastuzumab	Kandesartan, bursztynian metoprololu lub placebo dla obu leków	Wpływ na odpowiadanie biomarkerów wiedzy między zmianami stężenia biomarkerów w trakcie leczenia a późniejszą LVD	Uwalnianie troponiny zmniejszone przez metoprolol ($P < 0,05$), ale nie przez kandesartan. Bez związku między zmianami stężenia biomarkerów a LVD	Nie dotyczy	Nie dotyczy
PRADA — przedłużona obserwacja, Heck i wsp. [75], n = 130	Rak piersi	Antracykliny + trastuzumab	Kandesartan, bursztynian metoprololu lub placebo dla obu leków	Zmiana LVEF w ocenie za pomocą CMR — przedłużona obserwacja w porównaniu z wartościami wyjściowymi	Stosowanie kandesartanu podczas leczenia adjuwantowego nie zapobiegło zmniejszeniu LVEF po 2 latach	Stosowanie kandesartanu podczas leczenia adjuwantowego wiązało się z niewielkim zmniejszeniem objętości końcoworozkurczowej LV i zachowaniem GLS	Stosowanie kandesartanu podczas leczenia adjuwantowego wiązało się z niewielkim zmniejszeniem objętości końcoworozkurczowej LV i zachowaniem GLS
Guglin i wsp. [76], n = 468	Rak piersi	Trastuzumab; stratyfikacja w zależności od stosowania antracyklin	Karvedilol, lizynopryl lub placebo	Zmniejszenie częstości występowania kardiotoxyczności	Bez zmniejszenia częstości występowania kardiotoxyczności w całej kohorcie	Określenie, czy efekty leczenia były zgodne w grupach leczonych i nieleczonych antracyklinami	Istotne zmniejszenie częstości występowania kardiotoxyczności u pacjentów otrzymujących antracykliny + trastuzumab. Przeżycie bez kardiotoxyczności dłuższe w grupach karvedilolu (HR 0,49; 95% CI, 0,27–0,89; $P = 0,009$) i lizynoprylu (HR 0,53; 95% CI, 0,30–0,94; $P = 0,015$) niż w grupie placebo
MANTICORE, Pituskin i wsp. [77], n = 94	Rak piersi	Trastuzumab	Bisoprolol, peryndopryl lub placebo	Przebudowa LV (zmiana LVEDVi w ocenie za pomocą CMR)	Bez efektu	Zmiana LVEF w ocenie za pomocą CMR	Oba leki zmniejszyły spadek LVEF pod wpływem trastuzumabu ($P = 0,001$)
Boekhout i wsp. [78], n = 206	Rak piersi	Trastuzumab	Kandesartan vs. placebo	Zmniejszenie LVEF o >15% lub LVEF <45%	Bez efektu	Nie dotyczy	Nie dotyczy

*Definicja kardiotoxyczności: (1) zmniejszenie LVEF o $\geq 10\%$ u pacjentów z LVEF $\geq 50\%$ lub (2) zmniejszenie LVEF o $\geq 5\%$ w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów, u których LVEF zmniejszyła się do $<50\%$. Skróty: 2D, echokardiografia dwuwymiarowa; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CECCY, *Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity*; CI, przedział ufności; CMR, rezonans magnetyczny serca; GLS, globalne odkształcenie podłużne; HF, niewydolność serca; HR, hazard względny; hs-cTnl, sercowa troponina I oznaczana metodą o dużej czułości; ICOS-ONE, *International Cardio-Oncology Society-ONE*; LV, lewa komora; LVD, dysfunkcja lewej komory; LVEDVi, wskaźnik objętości końcoworozkurczowej lewej komory; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MANTICORE, *Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research*; NHL, chłoniak niezłazniaczy; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; OVERCOME, *preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Hemopathies*; PRADA, *Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy*; Tnl, troponina I

Tabela S11. Metaanalizy prób klinicznych dotyczących pierwotnej prewencji dysfunkcji serca związanej z leczeniem onkologicznym

Metaanaliza	Leczenie onkologiczne	Interwencja	Wyniki (95% CI)
Huang i wsp. [79] 5 RCT n = 495	Antracykliny	Beta-adrenolityki vs. placebo	Zmniejszenie spadku LVEF MD 1,74 (-0,18 do 3,66); $P = 0,08$ Klinicznie jawna kardiotoxyczność Iloraz szans 0,42 (0,20–0,89); $P = 0,02$
Vaduganathan i wsp. [80] 17 RCT n = 1984	Antracykliny	Spironolakton, ACEI/ARB, beta-adrenolityki vs. placebo	Zmniejszenie spadku LVEF MD 3,96 (2,90–5,02); $I^2 = 98\%$; $P < 0,001$
Caspani i wsp. [81] 12 RCT n = 1035	Antracykliny	Inhibitory RAAS, beta-adrenolityki i antagoniści aldosteronu	Zmniejszenie spadku LVEF MD 3,57 (1,04–6,09). W grupie leczenia kardioprotekcyjnego stwierdzono nieistotne zmniejszenie częstości występowania HF Częstość występowania hipotensji nie była istotnie zwiększona
Macedo i wsp. [82] 9 RCT n = 2177	Antracykliny	Deksrazoksan vs. placebo lub brak interwencji	HF: RR 0,19 (0,09–0,40); $P < 0,001$ Incydenty sercowe: RR 0,36 (0,27–0,49); $P < 0,001$
Li i wsp. [83] Metaanaliza sieciowa 22 RCT n = 1916 79,6% kobiet	Antracykliny, trastuzumab, cyklofosfamid, taksany, związki platyny, 5-FU i inne	ACEI vs. placebo ACEI vs. grupa kontrolna Statyny vs. grupa kontrolna Beta-adrenolityki vs. placebo	Zmniejszenie spadku LVEF: Spironolakton: MD 12,77 (1,76–23,79) Kandesartan i karwedilol: MD 12,40 (0,99–23,81) Enalapryl: MD 7,35 (1,16–13,54) Statyny: MD 8,36 (0,36–16,36)
Fang i wsp. [84] 9 RCT n = 1095	Antracykliny ± trastuzumab	ACEI/ARB vs. placebo	Zmniejszenie spadku LVEF MD 4,24 (1,53–6,95); $P = 0,002$ Kardiotoxyczność związana z chemioterapią RR 0,63 (0,30–1,31); $P = 0,22$ Hipotensja RR 3,94 (1,42–10,90); $P = 0,008$

Skróty: 5-FU, 5-fluorouracyl; ACEI, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagoniści receptora angiotensynowego; CI, przedział ufności; HF, niewydolność serca; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MD, średnia różnica; RAAS, układ renina–angiotensyna–aldosteron; RCT, badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną; RR, ryzyko względne

Tabela S12. Antracykliny i ich zalecane dawki

Antracyklina	Maksymalna łączna dawka
Doksorubicyna	Nie przekraczać 550 mg/m ² w przypadku podawania co 21 dni oraz 700 mg/m ² w przypadku podawania w małej dawce co tydzień (FDA). Częstość występowania kardiotoxyczności wynosi 3% dla dawki doksorubicyny 400 mg/m ² , 7% dla dawki 500 mg/m ² oraz 18% dla dawki 700 mg/m ² [34] Proponowana wartość progowa dla monitorowania: >250 mg/m ²
Daunorubicyna (nieliposomalna)	Łączna dawka nie powinna przekraczać 400–550 mg/m ² u osób dorosłych, 300 mg/m ² u dzieci w wieku >2 lat oraz 10 mg/kg u dzieci w wieku <2 lat Proponowana wartość progowa dla monitorowania: >400 mg/m ² W przypadku skumulowanych dawek od 450 do 550 mg/m ² ryzyko toksyczności sercowej u pacjentów leczonych daunorubicyną wynosiło 11% [34] Wydaje się, że mniejsze (400 mg/m ²) dawki wywołują HF u pacjentów, u których zastosowano napromienianie klatki piersiowej lub jednoczesne leczenie innymi potencjalnie kardiotoxycznymi lekami, takimi jak cyklofosfamid
Epirubicyna	>900 mg/m ² Proponowana wartość progowa dla monitorowania: 600 mg/m ² Prawdopodobieństwo kardiotoxyczności oszacowano na 0,9% dla łącznej dawki 550 mg/m ² , 1,6% dla dawki 700 mg/m ² oraz 3,3% dla dawki 900 mg/m ² [34] Epirubicyna jest mniej kardiotoxyczna (w mg/m ²) niż doksorubicyna i podaje się ją w większych łącznych dawkach (do ok. 900 mg/m ² w porównaniu z 500 mg/m ² w przypadku doksorubicyny), zanim kardiotoxyczność ograniczy możliwości dalszego leczenia
Idarubicyna	Łączne dawki >150 mg/m ² wiążą się ze zmniejszeniem LVEF. Proponowana wartość progowa dla monitorowania: 150 mg/m ² Granice łącznej dawki idarubicyny podawanej dożylnie lub doustnie nie zostały określone: Kardiomiopatię związaną ze stosowaniem idarubicyny opisano u 5% pacjentów, którzy otrzymali dożylnie łączną dawkę 150–290 mg/m ² [34] Dostępne dane uzyskane u pacjentów leczonych łącznymi dawkami idarubicyny do 400 mg/m ² wskazują na małą częstość występowania kardiotoxyczności
Mitoksantron	Nie przekraczać dawki 140 mg/m ² U pacjentów otrzymujących łączną dawkę do 140 mg/m ² częstość występowania CHF oszacowano na 2,6% [34]
PLD	Niezdefiniowana: >900 mg/m ² [85, 86] W retrospektywnych/prospektywnych badaniach nie określono maksymalnej „bezpiecznej dla serca” łącznej dawki PLD, powyżej której można oczekiwać wystąpienia CHF, mimo iż u niektórych pacjentów dawki przekraczały 2000 mg/m ² [87] Dla PLD nie określono „maksymalnej dawki w ciągu całego życia” [88] W przypadku stosowania dawek >500–550 mg/m ² ryzyko wystąpienia incydentu sercowego wyniosło 40% dla konwencjonalnej doksorubicyny w porównaniu z 11% dla PLD [89] W porównaniu z częstością występowania nieodwracalnej kardiotoxyczności wynoszącą 7,5% dla łącznych dawek 400–550 mg/m ² doksorubicyny, w większości badań dotyczących PLD wykazano mniejszą częstość występowania niewydolności serca nawet w przypadku podawania dawek >500 mg/m ² [89, 90] U 34 osób, którym podano dawki PLD od 500 do 1450 mg/m ² (mediana 654 mg/m ²), mediana zmiany LVEF wyniosła –1% [91] Nie stwierdzono niewątpliwiej jawnej klinicznie HF wywołanej przez doksorubicynę wśród 56 osób, które otrzymały łączne dawki PLD >450 mg/m ² . Spośród nich 49 osób otrzymało dawkę >500 mg/m ² , 28 dawkę >700 mg/m ² , 19 dawkę >800 mg/m ² , 14 dawkę >1000 mg/m ² , a 5 osób dawkę >1400 mg/m ² [92] U 14 pacjentek z prawidłową LVEF i nawrotowym nowotworem narządu rodowego łączna dawka PLD wyniosła 1387 ± 483 mg (zakres 780–2538 mg). U dwóch pacjentek (14%) stwierdzono minimalne zmniejszenie LVEF w echokardiografii 2D i 3D (odpowiednio do 50%/46% oraz 51%/49%), które nie spełniało obecnych kryteriów kardiotoxyczności [93] U 14 pacjentek leczonych większymi dawkami PLD (średnia dawka 685,5 mg/m ² , zakres 552–1015 mg/m ²) nie stwierdzono istotnych zmian LVEF [94] Podawanie w postaci PLD minimalizuje kardiotoxyczność związaną ze stosowaniem doksorubicyny, nawet w przypadku dawek przekraczających łączną dawkę konwencjonalnego leku zalecaną w ciągu całego życia (450–550 mg/m ²) Mediana wyniku biopsji mięśnia sercowego w skali Billingham wyniosła 0,75 (zakres 0–1,5) po medianie dawki PLD 707,5 mg/m ² i medianie łącznej dawki antracyklin 908,5 mg/m ² [95] Nowotwory narządu rodowego: średnia łączna dawka PLD wyniosła 663,9 mg/m ² (zakres 400–1524 mg/m ²). U żadnej pacjentki podczas leczenia PLD nie wystąpiły objawy kliniczne HF [96]

Skróty: 2D, echokardiografia dwuwymiarowa; 3D, echokardiografia trójwymiarowa; CHF, zastoinowa niewydolność serca; FDA, Agencja Żywności i Leków; HF, niewydolność serca; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; PLD, pegylowana liposomalna doksorubicyna

3.2. Protokoły monitorowania toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego

3.2.1. Terapia deprywacji androgenów w raku gruczołu krokowego

Tabela S13. Terapia deprywacji androgenów, wydłużenie skorygowanego odstępu QT i ryzyko arytmiczne

Lek	Wymieniony w bazie danych CredibleMeds.org	Wydłużenie QT	TdP
CredibleMeds.org			
Abarelis	Tak	Tak	Nie
Abirateron	Tak	Tak	Nie (monitorować QT)
Apalutamid	Tak	Tak	Nie
Bikalutamid	Tak	Niewymienione w informacji o leku	Nie
Degarelis	Tak	Tak	Nie
Dutasteryd, enzalutamid, finasteryd, flutamid, goserelina, tryptorelina	Niesklasyfikowane: dostępne dowody nie pozwoliły na podjęcie decyzji dotyczącej umieszczenia tych leków w jednej z czterech kategorii ryzyka wydłużenia odstępu QT (znane ryzyko TdP, możliwe ryzyko TdP, warunkowe ryzyko TdP lub leki, których należy unikać w przypadku wrodzonego wydłużenia odstępu QT)		
Leuprolid/leuprorelina	Tak	Niewymienione w informacji o leku	Nie
Relugoliks	Tak	Tak	Nie
Tamoksyfen	Tak	Tak	Nie
Toremifen	Tak	Tak	Tak
Charakterystyka produktu leczniczego według FDA (i EMA)			
Inhibitory aromatazy: anastrozol, eksemestran, letrozol	W charakterystyce produktu leczniczego według FDA nie ma informacji na temat LQTS i zaburzeń rytmu serca		
Analogi GnRH	<ul style="list-style-type: none"> Goserelina, leuprolid, histrelina, tryptorelina Ostrzeżenia i środki ostrożności według FDA: ADT może wydłużać QT 		
Antagoniści GnRH	<ul style="list-style-type: none"> Abarelis, degarelis, relugoliks Ostrzeżenia i środki ostrożności: ADT może wydłużać QT Ostrzeżenia: „abarelis może wydłużać średni QTcF o >10 ms w stosunku do wartości początkowej” 		
Inhibitory receptora androgenowego	<ul style="list-style-type: none"> Bikalutamid, enzalutamid, flutamid, nilutamid Ostrzeżenia i środki ostrożności: brak Apalutamid: maksymalna średnia zmiana QTcF w stosunku do wartości początkowej o 12,4 ms. Prawdopodobna zależność wydłużenia QTcF od stężenia leku 		
Inhibitor CYP17	Abirateron Ostrzeżenia i środki ostrożności: brak		
Selektywne modulatory receptora estrogenowego	<ul style="list-style-type: none"> Tamoksyfen: w niektórych doniesieniach opisano, że tamoksyfen podawany „w dawce kilka razy większej od standardowej” może wydłużać odstęp QT w EKG Toremifen: w badaniu klinicznym dotyczącym wpływu na odstęp QT wykazano, że toremifen wywierał zależny od dawki wpływ na QTc u zdrowych ochotniczek (zmiana QTc o >20 ms przy dawce 80 mg oraz 7 ms przy dawce 20 mg). Wydłużenie QTc może spowodować wystąpienie TdP 		
Selektywne leki degradujące receptor estrogenowy	Fulwestrant Brak informacji na temat QTc w charakterystykach produktu leczniczego według FDA/EMA		

Piśmiennictwo [97–102]

Skróty: ADT, terapia deprywacji androgenów; CYP, cytochrom P450; EKG, elektrokardiogram; EMA, Europejska Agencja Leków; FDA, Agencja Żywności i Leków; GnRH, gonadoliberyna; LQTS, zespół wydłużonego odstępu QT; QTc, skorygowany odstęp QT; QTcF, odstęp QT skorygowany z użyciem wzoru Fridericiego; TdP, *torsade de pointes*

3.2.2. Przeszczenie krwiotwórczych komórek macierzystych

Tabela S14. Kardiotoksyczna chemioterapia i schematy kondycjonowania przed przeszczepieniem szpiku kostnego

Lek	Schemat leczenia	Ostry i przewlekły wpływ na serce
Cyklofosfamid	Cy/TBI	HF
	Bu/Cy	Zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia (7%–26%)
	Flu/Cy	Uniesienie odcinka ST
	Flu/Bu/TT	Tachyarytmie nadkomorowe
Busulfan	Bu/Cy	Tamponada serca (2%)
	Flu/Bu/TT	Włóknienie wsierdzia HF
Melfalan	BEAM	AF (4%–7%)
	Melfalan w dużej dawce	HF (1%)
	Flu/Mel	Tachyarytmie nadkomorowe Wydłużenie odstępu QT Niedokrwienie mięśnia sercowego
Etopozyd	BEAM	Ostre niedokrwienie mięśnia sercowego
Cytarabina	BEA	Zapalenie osierdzia
	BEAC	Bradykardia
	BEAM	HF
Karmustyna	BEAM	Niedokrwienie mięśnia sercowego Hipotensja
	BEAC	Tachyarytmie nadkomorowe
Fludarabina	Flu/Mel	HF (8%)
	Flu/Bu	Przemijająca bradykardia
	Flu/Cy	
	Flu/Bu/TT	
	Flu/TBI	
Tiotepa	Flu/Bu/TT	HF (5,3%)
Inhibitory kalcyneuryny	Takrolimus	Nadciśnienie tętnicze
	Pimekrolimus	
TBI		Zapalenie osierdzia CHF IHD VHD Zespół metaboliczny

Piśmiennictwo [103–108]

Skróty: AF, migotanie przedsionków; BEA, karmustyna, etopozyd i cytarabina; BEAC, karmustyna, cytarabina i cyklofosfamid; BEAM, karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan; Bu, busulfan; CHF, zastoinowa niewydolność serca; Cy, cyklofosfamid; Flu, fludarabina; HF, niewydolność serca; IHD, choroba niedokrwienna serca; Mel, melfalan; TBI, napromienienie całego ciała; TT, tiotepa; VHD, wada zastawkowe serca

3.2.3. Inne metody leczenia onkologicznego

Tabela S15. Interakcje leków przeciwnowotworowych

Lek przeciwnowotworowy	Leki wchodzące z nim w interakcje	Konsekwencje kliniczne
Abirateron	Substraty CYP2C8: pioglitazon, repaglinid	Abirateron hamuje CYP2C8. Monitorować w kierunku objawów hipoglikemii
	Substraty CYP2D6 z wąskim przedziałem terapeutycznym (patrz CYPD6)	Abirateron hamuje CYP2D6. Należy rozważyć zmniejszenie dawki substratów CYP2D6
	Spironolakton	Spironolakton ↑ stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego. Unikać tego połączenia
Afatynib	Inhibitory P-gp i BCRP: cyklosporyna, ketokonazol, itraconazol, erytromycyna, werapamil, chinidyna, takrolimus, nelfinawir, sakwinawir, rytonawir	Te leki najlepiej podawać w odstępie 6 godz. (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych 2 × dziennie) lub 12 godz. (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych raz na dobę) od afatynibu
Aldesleukina/ /proleukina	Beta-adrenolityki i inne leki hipotensyjne	Mogą nasilać hipotensję wywołwaną przez aldesleukinę
	Połączenie z cisplatyną, winblastyną i dakarbazyną	W przypadku tej kombinacji opisywano śmiertelny zespół lizy guza
	Radiologiczne środki kontrastowe	Nie stosować środków kontrastowych w ciągu 2 tygodni po leczeniu aldesleukiną
	Dakarbazyna, cisplatyna, interferon alfa, tamoksyfen	↑ ryzyka reakcji z nadwrażliwości
	Glikokortykosteroidy	↓ skuteczności aldesleukiny
	Interferon alfa	↑ ryzyka ciężkiej rhabdomyolizy i uszkodzenia mięśnia sercowego (MI, zapalenie mięśnia sercowego i hipokineza mięśnia komory). Nasilenie innych procesów autoimmunologicznych i zapalnych
	Leki nefrotoksyczne (aminoglikozydy, indometacyna), mielotoksyczne (cytotoksyczna chemioterapia), kardiotoxyczne (doksorubicyna) lub hepatotoksyczne (L-asparaginaza, metotreksat)	↑ ryzyka toksyczności dotyczącej tych narządów
Leki psychotropowe (narkotyczne, przeciwbólowe, przeciwwymiotne, sedatywne, uspokajające)	Aldesleukina może zmieniać odpowiedź pacjentów na leki działające ośrodkowo	
Alektynib	Substraty BCRP (patrz niżej)	Alektynib hamuje BCRP i może ↑ ekspozycję na te substraty
	Leki hepatotoksyczne (patrz niżej)	łączyć ostrożnie
	Substraty P-gp (patrz niżej)	Alektynib i jego główny aktywny metabolit M4 są inhibitorami P-gp
Leki alkilujące	Hamują pseudocholinesterazę	Wydłużają działanie sukcyńlocholiny
Anagrelid	Leki przeciwkrzepliwe, kwas acetylosalicylowy, leki przeciwplatekcyjne, inhibitory PDE3, NLPZ, SSRI	Anagrelid może ↑ ryzyko krwawienia
	Induktory CYP1A2 (patrz niżej)	↓ ekspozycji na anagrelid
	Inhibitory CYP1A2: cyprofloksacyna, fluwoksamina	Anagrelid jest metabolizowany przez CYP1A2. Te leki ↑ ekspozycję na anagrelid
	Substraty CYP1A2: fluwoksamina, ondansetron, teofilina	Anagrelid może zmieniać ekspozycję na te leki
	Inhibitory PDE3: milrinon, enoksymon, olprinon, cilotazol	Anagrelid hamuje PDE3 i może ↑ działanie tych leków. Unikać tego połączenia
Anastrozol	Preparaty zawierające estrogeny	↓ działania anastrozolu. Unikać tego połączenia
	Tamoksyfen	↓ ekspozycji na anastrozol i jego działania. Unikać tego połączenia
Antracykliny	Cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, 5-FU, mitomycyna. Antagoniści wapnia	Ryzyko kardiotoxyczności (HF)
	Paklitaksel	Podawać antracykliny przed paklitaksellem, rozdzielać wlewy i/lub ograniczać łączną dawkę doksorubicyny do 360 mg/m ² . Paklitaksel ↓ eliminację doksorubicyny i ↑ ryzyko neutropenii i zapalenia jamy ustnej
	Trastuzumab	Unikać tego połączenia ze względu na ryzyko kardiotoxyczności

→

Apalutamid	Silny induktor CYP3A4 i CYP2C19 oraz słaby induktor CYP2C9 Klopidogrel	Silne inhibitory CYP2C8 lub CYP3A4 (patrz niżej) mogą ↑ ekspozycję na apalutamid. Unikać takich połączeń ↑ działania klopidogrelu
Aprepitant	Benzodiazepiny Substraty CYP3A4 i CYP2C9 Glikokortykosteroidy Pimozyd	↑ ekspozycji na alprazolam, midazolam lub triazolam oraz ryzyka niepożądanych reakcji polekowych Aprepitant jest induktorem CYP3A4 i CYP2C9. Uzasadniona może być modyfikacja dawki niektórych substratów CYP3A4 i CYP2C9 (patrz niżej) Należy ↓ dawkę glikokortykosteroidu o 50% Unikać tego połączenia
Trójtlenek arsenu	Leki wywołujące zaburzenia elektrolitowe (hipokalemia, hipomagnezemia): diuretyki lub amfoterycyna B Leki wywierające działanie hepatotoksyczne Leki wywierające działanie neurotoksyczne	↑ ryzyka wydłużenia odstępu QT ↑ ryzyka hepatotoksyczności. Jeżeli hepatotoksyczność wystąpi ponownie, konieczne jest trwałe przerwanie podawania trójtlenku arsenu ↑ ryzyka neuropatii
Asparaginaza	Winkrystyna	↓ eliminacji wątrobowej i ↑ toksyczności winkrystyny. Winkrystynę należy podawać 12–24 godz. przed L-asparaginazą
Atezolizumab	Systemowo podawane glikokortykosteroidy lub leki immunosupresyjne	Należy unikać stosowania tych leków przed rozpoczęciem podawania atezolizumabu, ale można je stosować w celu leczenia immunologicznych reakcji niepożądanych po rozpoczęciu podawania atezolizumabu
Azatiopryna	Leki hamujące czynność szpiku kostnego	↑ ryzyka zahamowania czynności szpiku kostnego
Aksytynib	Inhibitory/induktory CYP3A4	Odpowiednio ↑/↓ ekspozycji na aksytynib. Jeżeli aksytynib podaje się razem z silnym inhibitorem/induktorem CYP3A4/5, zaleca się modyfikację dawki aksytynibu
Bewacizumab	Związki platyny, taksany Sunitynib Taksany	↑ ryzyka ciężkiej neutropenii ↑ ryzyka mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej ↑ ryzyka zakażeń i neutropenii
Beksaroten	Inhibitory/induktory CYP3A4 Substraty CYP3A4 z wąskim przedziałem terapeutycznym: leki immunosupresyjne (cyklosporyna, takrolimus, sirolimus) i przeciwnowotworowe (cyklofosfamid, etopozyd, finasteryd, ifosfamid, tamoksyfen, alkaloidy Vinca) Gemfibrozyl Insulina, leki zwiększające wydzielanie insuliny (np. pochodne sulfonylomocznika) lub uwrażliwiające tkanki na działanie insuliny (np. tiazolidynodiony) Tamoksyfen	Mogą odpowiednio ↑/↓ ekspozycję na beksaroten Zaleca się ostrożność ↑ ekspozycji na beksaroten ↑ ryzyka hipoglikemii Beksaroten może indukować CYP3A4 i ↓ ekspozycję na tamoksyfen
Bikalutamid	Cyklosporyna, antagoniści wapnia, midazolam Inhibitory CYP 3A4: cymetydyna i ketokonazol	Bikalutamid hamuje CYP3A4 (a także 2C9, 2C19 i 2D6) i ↑ ekspozycję na te leki. Należy ↓ dawkę tych leków Hamują metabolizm bikalutamidu i ↑ ekspozycję na ten lek. Unikać tego połączenia
Binimetynib	Induktory CYP1A2 (karbamazepina, ryfampicyna) i induktory P-gp (patrz niżej) Substraty CYP1A2 (patrz niżej) Substraty OAT3: prawastatyna, cyprofloksacyna Induktory i inhibitory UGT1A1 (patrz niżej)	Mogą ↓ skuteczność binimetynibu Binimetynib jest potencjalnym induktorem CYP1A2. Zachowywać ostrożność w przypadku jego jednoczesnego podawania z substratami CYP1A2 Binimetynib jest słabym inhibitorem OAT3. Zachowywać ostrożność w przypadku łączenia go z tymi substratami Zachowywać ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania tych leków

→

Bleomycyna	Antybiotyki: gentamycyna, amikacyna i tykar-cylina	Bleomycyna ↓ ich działanie bakterioostatyczne
	Karmustyna, cisplatyna, mitomycyna, cyklofosfa-mid, metotreksat, gemcytabina	↑ ryzyka toksycznego wpływu na płuca
	Klozapina	↑ ryzyka agranulocytozy. Unikać tego połączenia
	Wcześniejsza lub jednoczesna radioterapia klatki piersiowej	↑ częstości występowania i ciężkości toksycznego wpływu na płuca
	Alkaloidy Vinca	Ryzyko objawu Raynauda i podobnych zjawisk
Bortezomib	Leki hipoglikemizujące	↑ ryzyka hiperglikemii
Bozutyrib	Diltiazem, werapamil	Hamują CYP3A4 i ↑ ekspozycję na bozutyrib. Rozważyć leki, które nie hamują CYP3A4
Brentuksymab wedotin	Bleomycyna	Łączenie przeciwwskazane ze względu na toksyczny wpływ na płuca
	Silne inhibitory CYP3A4 i P-gp	Mogą ↑ częstość występowania neutropenii
Brywudyna	Kapecytabina, fluorouracyl, tegafur	Brywudyna hamuje dehydrogenazę dihydropyrimidynową, co prowadzi do zwiększenia toksyczności fluoropyrimidyn, potencjalnie ze śmiertelnymi następstwami
Busulfan	Amiodaron, bleomycyna, metotreksat	↑ ryzyka toksycznego wpływu na płuca
	Itrakonazol, metronidazol, paracetamol	↓ eliminacji busulfanu. Konieczne ścisłe monitorowanie w kierunku toksyczności busulfanu. Unikać podawania razem z metronidazolem lub paracetamolem
Kabazytaksel	Substraty OATP1B1: repaglinid, statyny, walsar-tan	Kabazytaksel hamuje OATP1B1. Podawać substraty OAT-P1B1 w odstępie 12 godz. przed wlewem oraz co najmniej 3 godz. po zakończeniu wlewu
Kabozantynib	Inhibitory MRP2: cyklosporyna, delawirdyna, efawirenz, emtrycytabina	Kabozantynib jest substratem MRP2, a więc inhibitory MRP2 mogą ↑ ekspozycję na kabozantynib
	Substraty P-gp: feksofenadyna, aliskiren, ambri-sentan, dabigatran, digoksyna, kolchicyna, ma-rawirok, posakonazol, ranolazyna, saksagliptyna, sitagliptyna, talinolol, tolwaptan	Kabozantynib hamuje P-gp i może ↑ ekspozycję na te subs-traty P-gp
Kapecytabina/tegafur	Brywudyna, sorywudyna	Są to silne inhibitory dehydrogenazy dihydropyrimidynowej, które ↑ ekspozycję na fluorouracyl, co może prowadzić do śmiertelnej toksyczności. Należy zachowywać co najmniej 4-tygodniowy odstęp między końcem leczenia brywudyną a początkiem leczenia kapecytabiną
	Kwas folinowy	↑ toksyczności kapecytabiny
	Interferon alfa, radioterapia	↓ maksymalnej tolerowanej dawki kapecytabiny
	LMWH	Unikać tego połączenia
Karboplatyna	Związki glinu	Karboplatyna wchodzi w interakcję z glinem, tworząc czarny precipitat
Cerytynib	Beta-adrenolityki, digoksyna, diltiazem, wera-pamil	↑ ryzyka nadmiernej bradykardii. Systematycznie monitoro-wać częstość rytmu serca
Cetuksymab	Fluoropyrimidyny	↑ częstości występowania niedokrwienia mięśnia sercowego, w tym MI, CHF oraz zespołu ręka-stopa
	Oksaliplatylna	↑ częstości występowania ciężkiej biegunki
	Związki platyny	↑ ryzyka ciężkiej leukopenii lub neutropenii
Cisplatyna	Leki przeciwhistaminowe, buklicyna, cyklizyna, loksapina, meklizyna, fenotiazyny, tioksanteny lub trimetobenzamidy	Mogą maskować objawy ototoksyczności (takie jak zawroty głowy lub szum uszny)
	Bleomycyna	↑ ekspozycji na bleomycynę i toksycznego wpływu na płuca. Opisywano niedokrwienie palców i zakrzepicę tętniczą pod-czas stosowania tego połączenia
	Cyklofosfamid	↑ ryzyka nefrotoksyczności
	Cyklosporyna	↑ ryzyka immunosupresji
	Fenofibrat	↑ ekspozycji na fenofibrat i ryzyka miopatii
	Ifosfamid	↑ nefro- i ototoksyczności
	Metotreksat	↑ toksyczności metotreksatu
	NLPZ	↑ ekspozycji na cisplatynę
	Ondansetron	↓ ekspozycji na cisplatynę
	Taksany	↓ eliminacji paklitakselu i ↑ ryzyka neuropatii obwodowej



Kobimetynib	Inhibitory P-gp (patrz niżej)	Kobimetynib jest substratem P-gp, a więc inhibitory P-gp ↑ ekspozycję na ten lek
Kryzotynib	Leki powodujące zwolnienie czynności serca	Kryzotynib wywołuje bradykardię i ↑ ryzyko nadmiernej bradykardii. Unikać tego połączenia
	Substraty CYP3A4: alfentanil, cyklosporyna, dihydroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozyd, chinidyna, sirolimus, takrolimus	Kryzotynib hamuje CYP3A i ↑ ekspozycję na te substraty
	Bupropion i efawirenz	Kryzotynib hamuje CYP2B6 i ↑ ekspozycję na oba te leki
	Metformina	↑ ryzyka kwasicy metabolicznej
	Substraty P-gp (patrz niżej)	Kryzotynib hamuje P-gp i ↑ ekspozycję na substraty P-gp
	Substraty OCT1 lub OCT2: metformina, prokainamid	Kryzotynib hamuje OCT1 i OCT2, a więc może ↑ stężenie ich substratów we krwi
	Substraty UGT1A1 (raltegrawir, irinotekan) lub UGT2B7 (morfina, nalokson)	Kryzotynib hamuje UGT1A1 i UGT2B7, a więc ↑ stężenie leków metabolizowanych przez UGT1A1 lub UGT2B7
Cyklofosfamid	ACEI, klozapina, natalizumab, paklitaksel, diuretyki tiazydowe, zydowudyna	↑ ryzyka neutropenii i/lub immunosupresji
	Allopyrynol	↑ hamowania czynności szpiku kostnego
	Amiodaron, G-CSF lub GM-CSF	Toksyczny wpływ na płuca
	Amfoterycyna B	↑ ryzyka nefrotoksyczności
	Aprepitant	↓ ekspozycji na cyklofosfamid
	Azatiopryna	↑ ryzyka hepatotoksyczności (martwica wątroby)
	Busulfan	↑ ekspozycji na cyklofosfamid w przypadku podania w odstępie 24 godz. od podania busulfanu. ↑ ryzyka choroby zarostowej żył wątrobowych i zapalenia błon śluzowych
	Cisplatyna	↑ ryzyka nefrotoksyczności
	Cyklosporyna	↓ ekspozycji na cyklofosfamid i ↑ częstości występowania GVHD
	Depolaryzujące środki zwiotczające (sukcynylocholina)	Cyklofosfamid hamuje aktywność cholinesterazy, co prowadzi do przedłużenia bezdechu. Należy poinformować anesteziologa, jeżeli pacjent był leczony cyklofosfamidem w ciągu 10 dni przed znieczuleniem ogólnym
	Etanercept	U pacjentów z ziarniakowatością z zapaleniem naczyń dołączenie etanerceptu do standardowego leczenia, w tym cyklofosfamid, ↑ częstość występowania pozaskórnych nowotworów litych
	Fluorouracyl	↑ ekspozycji na fluorouracyl
	Glimepiryd	↑ ryzyka hipoglikemii
	Inhibitory proteazy HIV	↑ ekspozycji na cytotoksyczne metabolity i ryzyka neutropenii, zakażeń i zapalenia błony śluzowej
	Ifosfamid	↑ eliminacji ifosfamid
	Leki hipoglikemizujące	↑ działania hipoglikemizującego. Monitorować stężenie glukozy we krwi
	Metronidazol	Opisywano ostrą encefalopatię
	Ondansetron	↓ ekspozycji na cyklofosfamid
	Radioterapia	↑ ryzyka krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego
	Leki zmniejszające aktywność cyklofosfamid: aprepitant, azolowe leki przeciwgrzybicze (flukonazol, itraconazol), bupropion, busulfan, cyprofloksacyna, inhibitory CYP2B6 i CYP3A4 (newirapina, rytonawir, tiotepa), ondansetron, prasugrel, sulfonamidy	↓ konwersji cyklofosfamid do aktywnego metabolitu i jego skuteczności klinicznej
	Tamoksyfen	↑ ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych
Cyklosporyna	Antracykliny: daunorubicyna, doksorubicyna, epirubicyna, fluorouracyl, idarubicyna, mitoksantron	↓ metabolizmu i ↑ stężenia antracyklin w osoczu
	Dakarbazyna	łączyć ostrożnie ze względu na ryzyko nadmiernej immunosupresji i limfoproliferacji
	Etopozyd	↑ ekspozycji na etopozyd (należy ↓ dawkę o 50%)
	Irynotekan	↓ eliminacji irynotekanu i ↑ jego toksyczności
	Hamuje CYP3A4, P-gp, OATP	↑ ekspozycji na substraty CYP3A4 i P-gp (patrz niżej)

Cytarabina	Cyklofosfamid	Śmiertelne przypadki ostrego zapalenia osierdza i kardiomiopatii
	Cyklosporyna	↓ ekspozycji na cyklosporynę; cytarabina może ↑ częstość występowania GVHD
	Fluorocytozyna	Cytarabina powoduje nieskuteczność fluorocytozyny. Unikać tego połączenia
Dabrafenib	Inhibitory CYP2C8: gemfibrozyl	Dabrafenib jest substratem CYP2C8, a więc gemfibrozyl może ↑ ekspozycję na ten lek
	Substraty CYP3A4, CYP2Cs i CYP2B6 (patrz niżej)	Dabrafenib indukuje CYP3A4, CYP2Cs i CYP2B6, a więc może ↓ ekspozycję na ich substraty
	Trametynib	↑ ekspozycji na dabrafenib
Dakarbazyna	Aldesleukina	↑ ryzyka reakcji z nadwrażliwości. Unikać tego połączenia
	Fotemustyna	↑ ryzyka zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Unikać tego połączenia
	Lewodopa	↓ odpowiedzi na lewodopę u pacjentów z chorobą Parkinsona
	Metoksypsoralen	Dakarbazyna może ↑ działanie metoksypsoralenu w mechanizmie fotosensytyzacji
Darolutamid	Inne substraty BCRP: rosuwastatyna	Darolutamid jest inhibitorem BCRP. Unikać tego połączenia
Daunorubicyna	Leki spowalniające wydalanie kwasu moczowego: kwas acetylosalicylowy, niektóre diuretyki, leki immunosupresyjne, sulfonamidy	↑ ryzyka hiperurykemii
	Leki hepatotoksyczne (patrz niżej)	↑ ryzyka hepatotoksyczności
Doksorubicyna	Amfoterycyna B	↑ nefrotoksyczności
	Antracykliny, cisplatyna, cyklofosfamid, cyklosporyna, cytarabina, dakarbazyna, daktynomycyna, fluorouracyl, mitomycyna C i taksany	Leki te mogą zwiększać ryzyko HF wywołanej przez doksorubicynę
	Inhibitory szpiku kostnego: pochodne amidopiryny, leki antyretrowirusowe, chloramfenikol, fenytoina, sulfonamidy	↑ ryzyka neutropenii i małopłytkowości
	Cisplatyna	↑ ekspozycji na doksorubicynę i toksyczności tego leku. Konieczna modyfikacja dawki
	Klozapina	↑ ryzyka i ciężkości toksycznego działania doksorubicyny na układ krwiotwórczy
	Cyklofosfamid	↑ ryzyka kardiotoxyczności i krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego
	Cyklosporyna	Cyklosporyna w dużej dawce powoduje ↑ ekspozycji na doksorubicynę i jej toksycznego działania na szpik kostny
	Inhibitory CYP450: cymetydyna, fluoksetyna	↑ ekspozycji na doksorubicynę, jej skuteczności i toksyczności
	Cytarabina, cisplatyna, cyklofosfamid	↑ toksycznych działań doksorubicyny
	Deksametazon	↓ ekspozycji na doksorubicynę
	Deksrazoksan	Nie podawać razem z doksorubicyną
	Heparyna	↑ szybkości eliminacji doksorubicyny
	Leki hepatotoksyczne: merkaptopuryna, metotreksat	↓ eliminacji wątrobowej i potencjalnie ↑ toksyczności doksorubicyny
	Paklitaksel	↑ ekspozycji na doksorubicynę
	Paroksetyna	↓ ekspozycji na doksorubicynę
	Inhibitory P-gp: azytromycyna, cyklosporyna, ketokonazol	↑ ekspozycji na doksorubicynę
	Wcześniejsze leczenie maksymalnymi łącznymi dawkami doksorubicyny, daunorubicyny, epirubicyny, idarubicyny i/lub innych antracyklin i antrachinonów	Unikać tych połączeń
	Radioterapia	Doksorubicyna jest silnym radiosensybilizatorem (środkiem uwrażliwiającym na działanie promieniowania) i może ↑ kardiotoxyczność/hepatotoksyczność doksorubicyny
	Rytonawir	↑ ekspozycji na doksorubicynę
	Sorafenib	Możliwa akumulacja doksorubicyny
	Silne inhibitory CYP2D6 i CYP3A4: fluoksetyna	↑ ekspozycji na doksorubicynę
Talidomid	↑ ryzyka DVT	



	Trastuzumab	Połączenie trastuzumabu z antracyklinami ↑ ryzyko kardiotoksyczności
	Leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego	Dokсорubicyna może ↑ zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy
	Werapamil	Werapamil hamuje CYP3A4 oraz CYP2D6 i ↑ ekspozycję na dokсорubicynę i jej działanie kliniczne
Enkorafenib	Substraty UGT1A1 (patrz niżej)	Enkorafenib hamuje UGT1A1 i ↑ ekspozycję na jej substraty. Stosować ostrożnie
Enzalutamid	Acenokumarol, leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, klonazepam, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy), bisoprolol, kabazytaksel, antagoniści wapnia, klopidogrel, kларыtromycyna, glikokortykosteroidy, diazepam, digoksyna, doksycyklina, fentanyl, haloperidol, indinawir, lewotyroksyna, midazolam, omeprazol, propranolol, rytonawir, statyny (metabolizowane przez CYP3A4: atorwastatyna, lowastatyna, simwastatyna), takrolimus, tramadol, warfaryna, zolpidem	Enzalutamid jest silnym induktorem CYP3A4 oraz umiarkowanie silnym induktorem CYP2C9, CYP2C19 i UGT. Może ↓ ekspozycję na leki, które są substratami tych izoform Kiedy przerywa się leczenie enzalutamidem, konieczne może być stopniowe zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanego leku, na którego metabolizm wpływał enzalutamid
	Silne inhibitory CYP2C8: gemfibrozyl, montelukast, trimetoprim	↑ ekspozycji na enzalutamid. Łączyć ostrożnie
	Leki z wąskim przedziałem terapeutycznym, które są substratami P-gp: kolchicina, dabigatran, digoksyna	Enzalutamid może być inhibitorem P-gp. Zachowywać ostrożność w przypadku łączenia enzalutamidu z tymi substratami P-gp
Epirubicyna	Kardiotoksyczne leczenie: cisplatyna, cyklofosfamid, fluorouracyl, taksany, trastuzumab, radioterapia. Antagoniści wapnia	Połączenie z antracyklinami ↑ ryzyko kardiotoksyczności
	Cyklosporyna	↑ ekspozycji na epirubicynę
	Interferon alfa-2b	↓ eliminacji epirubicyny
	Docetaksel, paklitaksel	↑ ekspozycji na epirubicynę i jej metabolity
Erybulina	Substraty CYP3A4	Erybulina jest słabym inhibitorem CYP3A4 i ↑ stężenie leków eliminowanych głównie przez CYP3A4
Erlotynib	Inhibitory/induktory CYP3A4	Odpowiednio ↓/↑ ekspozycji na erlotynib
	Inhibitory/induktory CYP1A2	Odpowiednio ↓/↑ ekspozycji na erlotynib
	Leki glukuronidowane przez UGT1A1 (irynotekan)	↑ ekspozycji na irynotekan. Stosować ostrożnie
	Inhibitory P-gp (patrz niżej)	Erlotynib jest substratem P-gp. Stosować ostrożnie
	Osoby palące	Palenie papierosów ↓ ekspozycję na erlotynib. Należy zalecać pacjentom zaprzestanie palenia
Estramustyna	ACEI	↑ ryzyka obrzęku naczynioruchowego
Etopozyd	Cisplatyna	↓ eliminacji etopozydu i ↑ ekspozycji na ten lek
	Cyklosporyna	↑ ekspozycji na etopozyd i jego toksyczności
	Silne inhibitory/induktory CYP3A4	Stosować ostrożnie
Fluorouracyl i tegafur	Allopurynol	↓ skuteczności fluorouracylu. Unikać tego połączenia
	Antracykliny	↑ kardiotoksyczności antracyklin
	Cymetydyna, interferony, metronidazol	↑ toksyczności fluorouracylu
	Cisplatyna w raku jamy ustnej i gardła	↑ częstości występowania zawału mózgu
	Połączenie cyklofosfamidu, metotreksatu, fluorouracylu i tamoksyfenu	↑ ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych
	Fluoropirymidyny: kapecytabina, fluorouracyl lub flucytozyna	Addytywna toksyczność. Unikać tych połączeń. Zaleca się co najmniej 7-dniowy odstęp między podawaniem tegafuru i innych fluoropirymidyn
	Fluoksetyna, gliburyd	Fluorouracyl hamuje CYP2C9 i ↑ ekspozycję na te leki
	Kwas folinowy	↑ skuteczności i toksyczności fluorouracylu
	Lewamizol	Fluorouracyl i lewamizol mogą wywoływać wieloogniskową leukoencefalopatię zapalną. Unikać tego połączenia
	Metronidazol	↑ toksyczności fluorouracylu

→

	Analogi nukleozydów: brywudyna i sorywudyna	Silne inhibitory dehydrogenazy dihidropirymidynowej, które ↑ ekspozycję na fluorouracyl, co prowadzi do śmiertelnej toksyczności. Zachowywać co najmniej 4-tygodniowy odstęp między końcem leczenia brywudyną lub sorywudyną a początkiem leczenia fluorouracylem/tegafurem
	Diuretyki tiazydowe	↑ ryzyka neutropenii
	Winorelbina	Możliwość wystąpienia potencjalnie zagrażającego życiu zapalenia błon śluzowych
Gemcytabina	Związki platyny	Podawanie karboplatyny bezpośrednio po gemcytabinie ↑ ciężkość małopłytkowości
Flutamid	Teofilina	↑ ekspozycji na teofilinę
Gefitynib	Silne inhibitory/induktory CYP3A4	Unikać takiego połączenia
	Metoprolol	Gefitynib może ↑ ekspozycję na metoprolol
	Winorelbina	↑ ryzyka neutropenii. Unikać tego połączenia
Hydroksymocznik	Interferony	↑ ryzyka zapalenia naczyń
	Inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV: didanozyna, stawudyna	Hydroksymocznik ↑ aktywność antyretrowirusową i działania niepożądane (hepatotoksyczność, zapalenie trzustki i neuropatia obwodowa)
	Wcześniejsza lub jednoczesna radioterapia lub leczenie cytotoksyczne	↑ ryzyka zahamowania czynności szpiku kostnego, podrażnienia błony śluzowej żołądka i zapalenia błon śluzowych
Ibrutynib	Podwójne leczenie przeciwpłytkowe	Unikać tego połączenia ze względu na duże ryzyko krwawienia
Idarubicyna	Antracykliny, trastuzumab, antagoniści wapnia (diltiazem, werapamil)	Unikać tego połączenia
	Cyklosporyna	↑ ekspozycji na idarubicynę
	Radioterapia	Możliwość addytywnego zahamowania czynności szpiku kostnego, jeżeli radioterapię stosuje się jednocześnie z leczeniem idarubicyną lub w ciągu 2–3 poprzedzających tygodni
Idelalizyb	Amlodypina, losartan	Unikać jednoczesnego podawania. Rozważyć irbesartan lub walsartan, które nie są metabolizowane przez CYP3A4
	Substraty CYP3A wywołujące poważne i/lub zagrażające życiu działania niepożądane: alfuzosyna, amiodaron, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, ergotamina, dihydroergotamina, kwetiapina, lowastatyna, simwastatyna, sildenafil, midazolam, triazolam	Główny metabolit idelalizybu jest silnym inhibitorem CYP3A. Idelalizyb ↑ systemową ekspozycję na te substraty i ich działania niepożądane
	Fenytoina, warfaryna	Idelalizyb indukuje CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP2B6 i może ↓ skuteczność tych leków
Imatynib	Paracetamol	↑ ryzyka hepatotoksyczności. Monitorować czynność wątroby
	Boceprewir	Unikać tego połączenia
	Lewotyroksyna	↓ ekspozycji na lewotyroksynę
	Substraty CYP3A4 z wąskim przedziałem terapeutycznym (np. alfentanyl, bortezomib, cyklosporyna, diergotamina, docetaksel, ergotamina, fentanyl, pimozyd, sirolimus, statyny, takrolimus)	↑ ekspozycji na te leki
	Silne induktory/inhibitory CYP3A4 (patrz niżej)	Należy unikać takich połączeń
Interferon alfa-2a	Azatiopryna	↑ ryzyka toksycznego wpływu azatiopryny na szpik kostny
	Cyklofosfamid, doksorubicyna, tenipozyd	↑ ryzyka zapalenia błon śluzowych, biegunki, neutropenii, pogorszenia czynności nerek i zaburzeń elektrolitowych
	Didanozyna	Śmiertelna niewydolność wątroby, neuropatia obwodowa, zapalenie trzustki i kwasica mleczanowa. Unikać tego połączenia
	Inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV-1	Przypadki dekompensacji czynności wątroby (niektóre śmiertelne). Pacjenci wymagają ścisłego monitorowania
	Telbiwudyna	↑ ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej. Unikać tego połączenia
	Teofilina	↑ ekspozycji na teofilinę. Monitorować stężenie leku w osoczu
	Zydowudyna	Ciężka neutropenia i niedokrwistość. Rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia

→

Interferon alfa-2b	Cyklofosamid, doksorubicyna, tenipozyd	↑ ryzyko zapalenia błon śluzowych, biegunki, neutropenii, pogorszenia czynności nerek i zaburzeń elektrolitowych	
	Leki hamujące czynność szpiku kostnego	Stosować ostrożnie	
	Leki narkotyczne, nasenne lub sedatywne	Stosować ostrożnie, konieczne ścisłe monitorowanie u pacjentów z uprzednio występującymi zaburzeniami psychiatrycznymi	
Ipilimumab	Leki przeciwkrzepliwe	↑ ryzyka krwawienia	
	Glikokortykosteroidy podawane systemowo	Unikać przed rozpoczęciem podawania ipilimumabu, ponieważ mogą zmniejszać jego aktywność. Glikokortykosteroidy można podawać po rozpoczęciu podawania ipilimumabu	
	Wemurafenib	↑ aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny	
Irynotekan	Atazanawir	↓ metabolizmu irynotekanu	
	Cyklosporyna	↓ eliminacji irynotekanu, powstawania jego aktywnego metabolitu oraz toksyczności leku w przewodzie pokarmowym	
	Gefitynib, imatynib, lapatynib, sorafenib	↑ ekspozycji na irynotekan	
	Ifosfamid	↓ stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu	
	Środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe	Irynotekan wykazuje aktywność antycholinesterazy i może wydłużać blokowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez suksametonium, ale działa antagonistycznie w stosunku do blokady nerwowo-mięśniowej wywoływanej przez niedepolaryzujące środki zwiotczające	
	Silne induktory CYP3A4 i/lub UGT1A1 (patrz niżej)	↓ ekspozycji na irynotekan. Nie zaleca się jednoczesnego podawania	
	Inhibitory UGT1A1 (patrz niżej)	↑ ekspozycji na irynotekan. Unikać tego połączenia	
	Leki przeciwbakteryjne, np. ryfabutyna, ryfampicyna, telitromycyna	Unikać tych połączeń	
	Leki przeciwgrzybicze: ketokonazol, itraconazol, posakonazol i worykonazol	Unikać tych połączeń	
	Substraty CYP2C8: repaglinid	Lapatynib hamuje CYP2C8. Unikać tego połączenia	
Lapatynib	Fentanyl	↑ ekspozycji na fentanyl; ryzyko ciężkiego zahamowania czynności OUN	
	Irynotekan	↑ ekspozycji na irynotekan. Zaleca się ostrożność	
	Midazolam	↑ ekspozycji na midazolam	
	Pimozyd	Unikać tego połączenia	
	Taksany	↑ ekspozycji na taksany i ryzyka neutropenii	
	Substraty P-gp	Lapatynib hamuje P-gp. Stosować ostrożnie	
	Silne inhibitory/induktory CYP3A4 (patrz niżej)	Unikać tego połączenia	
	Lenalidomid	Leki stymulujące erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zakrzepicy (np. hormonalna terapia zastępcza)	Stosować ostrożnie u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym otrzymujących lenalidomid z deksametazonem
	Letrozol	Tamoksyfen, inne leki antyestrogenowe lub środki zawierające estrogeny	Mogą ↓ działanie letrozolu. Tamoksyfen ↓ ekspozycję na letrozol
	Lomustyna	Cymetydyna, teofilina	Możliwy ↑ toksycznego wpływu na szpik kostny
Melfalan	Cyklosporyna	Melfalan może ↑ nefrotoksyczne działanie cyklosporyny	
	Kwas nalidyksowy	Melfalan podawany doustnie w dużej dawce może wywoływać zgony u dzieci z powodu krwotocznego zapalenia jelita cienkiego i grubego	
Merkaptopuryna	Allopuryńol, febuksostat	↓ metabolizmu merkaptopuryny przez oksydazę ksantynową. Należy ↓ dawkę i ostrożnie stosować merkaptopurynę	

→

Metotreksat	Acytretyna	↑ ryzyka zapalenia wątroby. Unikać tego połączenia
	Amfoterycyna B	↓ eliminacji metotreksatu i ↑ ekspozycji na ten lek
	Antybiotyki: aminoglikozydy, cefalotyna, chloramfenikol, cyprofloksacyna, glikopeptydy, penicyliny, sulfonamidy, tetracykliny oraz antybiotyki o szerokim spectrum działania niewchłaniające się z przewodu pokarmowego	Mogą ↓ wchłanianie metotreksatu w przewodzie pokarmowym lub interferować z jego krążeniem jelitowo-wątrobowym poprzez eliminację flory jelitowej. Penicyliny, sulfonamidy i tetracykliny mogą ↓ nerkowe wydalanie metotreksatu i ↑ ryzyko jego toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy i przewód pokarmowy. Monitorować stężenie metotreksatu
	Leki przeciwcukrzycowe, barbiturany, chloramfenikol, diuretyki, doksorubicyna, fenytoina, salicylany, sulfonamidy, leki uspokajające, tetracykliny	Wypierają metotreksat z połączeń z białkami osocza i ↑ ekspozycję na ten lek oraz ryzyko jego toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy i przewód pokarmowy
	Azatiopryna, leflunomid, retinoidy, sulfasalazyna	↑ częstości występowania pancytopenii
	Napoje zawierające kofeinę lub teofilinę	Interakcja między metotreksatem a metyloksantynami na poziomie receptorów adenozyliny. Unikać tego połączenia
	Cisplatyna	↑ działania nefrotoksycznego
	Cholestyramina	↓ wchłaniania i skuteczności metotreksatu
	Cyklosporyna	↑ ryzyka toksycznego działania metotreksatu
	Antagoniści kwasu foliowego: kotrimoksazol, sulfonamidy	↑ toksycznego działania metotreksatu (pancytopenia w przebiegu niedokrwistości megaloblastycznej). Prawdopodobnie należy unikać jednoczesnego stosowania
	Fluorouracyl	Sekwencyjne stosowanie metotreksatu i fluorouracylu może prowadzić do synergistycznych działań cytotoksycznych
	Leki hepatotoksyczne: alkohol, azatiopryna, leflunomid, retinoidy, sulfasalazyna	Połączenie ↑ ryzyko hepatotoksyczności
	L-asparaginaza	Działa antagonistycznie w stosunku do metotreksatu
	Leflunomid	↑ ryzyka pancytopenii
	Diuretyki pętłowe	↓ eliminacji metotreksatu i ↑ ekspozycji na ten lek i jego toksyczności
	Merkaptopuryna	↑ ekspozycji na merkaptopurynę i jej toksyczności
	Duże dawki NLPZ	↓ eliminacji metotreksatu prowadzące do potencjalnie śmiertelnej toksyczności. Monitorować stężenie metotreksatu. Unikać tego połączenia u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek
	Prokarbazyna	Duże dawki metotreksatu ↑ ryzyko upośledzenia czynności nerek
	Produkty zawierające kwas foliowy, kwas foliowy lub ich pochodne	Mogą ↓ skuteczność metotreksatu
	Retinoidy	↑ ryzyka hepatotoksyczności
Teofilina	Metotreksat ↓ eliminację teofiliny. Monitorować stężenie teofiliny	
Midostauryna	Tyzanidyna (substrat CYP1A2), kodeina (substrat CYP2D6), paklitaksel (substrat CYP2C8 i P-gp), warfaryna (substrat CYP2C9), omeprazol (substrat CYP2C19), chlorzoksazon (substrat CYP2E1), takrolimus (substrat CYP3A4/5), efawirenz (substrat CYP2B6), atorwastatyna (substrat BCRP) lub digoksyna (substrat OATP1B1)	Midostauryna i jej metabolity hamują wiele izoform CYP i mogą ↑ ekspozycję na te leki. Należy zachowywać ostrożność, łącząc midostaurynę z tymi lekami
Mifamurtyd	Cyklosporyna i inne inhibitory kalcyneuryny są przeciwwskazane podczas leczenia mifamurtydem	Unikać jednoczesnego podawania
	Glikokortykosteroidy	Unikać ich stosowania podczas leczenia mifamurtydem
	Doksorubicyna	Należy rozdzielać moment podawania mifamurtydu i doksorubicyny
	Duże dawki NLPZ lub inhibitorów cyklooksygenazy typu 2	NLPZ blokują działanie mifamurtydu polegające na aktywacji makrofagów i są przeciwwskazane podczas leczenia mifamurtydem

→

Mitomycyna	Dokсорubicyna	↑ kardiotoksyczności dokсорubicyny
	Fluorouracyl lub tamoksyfen	↑ ryzyka zespołu hemolityczno-mocznicowego
	Alkaloidy Vinca	↑ toksycznego wpływu na płuca
Mitotan	Leki metabolizowane przez izoformy CYP	Mitotan indukuje enzymy CYP i może ↓ ekspozycję na leki metabolizowane tym szlakiem
	Spironolakton	Hamuje działanie mitotanu. Unikać tego połączenia
Mitoksantron	Substancje kardiotoksyczne (np. antracykliny)	↑ ryzyka toksycznego wpływu na serce
	Cyklosporyna	↓ eliminacji mitoksantronu
	Inhibitory transportera BCRP: eltrombopag, gefitynib	Mitoksantron jest substratem BCRP i te leki ↑ dostępność biologiczną mitoksantronu
	Inne leki przeciwnowotworowe i/lub radioterapia	↑ ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego
Nintedanib	Induktory P-gp i CYP3A4 (patrz niżej)	Należy unikać podawania tych leków, ponieważ mogą one ↓ ekspozycję na nintedanib
	Silne inhibitory P-gp	Mogą ↑ ekspozycję na nintedanib
Pochodne nitrozo-mocznika	Cymetydyna	Cymetydyna ↑ hamujący wpływ karmustyny i lomustyny na czynność szpiku kostnego
Niwolumab	Glikokortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne	Nie należy ich stosować przed rozpoczęciem podawania niwolumabu, ale mogą być stosowane po rozpoczęciu leczenia niwolumabem
Obinutuzumab	Bendamustyna, cyklofosfamid, fludarabina	Połączenie ↑ ryzyko neutropenii
Olaparyb	Inhibitory/induktory CYP3A4 (patrz niżej)	Odpowiednio ↑/↓ ekspozycji na olaparyb. Unikać łączenia z inhibitorami/induktorami CYP2C8
Oksaliplatyna	Cetuksymab	↑ częstości występowania ciężkiej biegunki
	Silne inhibitory CYP3A4 i P-gp	↑ ekspozycji na pazopanib. Unikać takich połączeń
Palbocyklib	Substraty CYP3A z wąskim przedziałem terapeutycznym (patrz niżej)	Palbocyklib jest słabym inhibitorem CYP3A. Konieczne może być zmniejszenie dawek substratów CYP3A
Panitumumab	Midazolam	↑ ekspozycji na midazolam
	Chemioterapia obejmująca oksaliplatynę	Unikać u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i mutacjami genów wirusa mięsaka szczurzego lub nieznanym statusem pod względem mutacji genów wirusa mięsaka szczurzego
	W połączeniu z irynotekaniem, fluorouracylem lub chemioterapią obejmującą leukoworynę bądź bewacyzumab	Unikać tych połączeń ze względu na dużą częstość występowania ciężkiej biegunki
Panobinostat	Substraty CYP2D6 (atomoksetyna, dezypramina, dekstrometorfan, metoprolol, nebiwolol, perfenazyna, tolterodyna i wenlafaksyna) lub substraty CYP2D6 z wąskim przedziałem terapeutycznym (tj. tiorydazyna, pimozyd)	Unikać takich połączeń
	Silne inhibitory CYP3A i/lub P-gp (patrz niżej)	Mogą ↑ ekspozycję na panobinostat. U pacjentów przyjmujących te leki należy ↓ dawkę panobinostatu
Pazopanib	Lapatynib	↑ ekspozycji na pazopanib
	Induktory CYP3A4, P-gp, BCRP	Mogą ↓ ekspozycję na pazopanib
	Silne inhibitory P-gp	Mogą ↑ ekspozycję na pazopanib. Stosować ostrożnie
Pegaspargaza	Kumaryna, heparyna, dipirydamol, kwas acetylosalicylowy, NLPZ	Pegaspargaza powoduje wahania czynników krzepnięcia i może wywoływać krwawienia lub zakrzepicę. Stosować ostrożnie
	Cytarabina, metotreksat	Ich wcześniejsze podanie może ↑ działanie pegaspargazy, natomiast ich późniejsze podanie może ↓ działanie pegaspargazy
	Glikokortykosteroidy	Zmiany parametrów czynności krzepnięcia (np. spadek stężenia fibrynogenu i niedobór antytrombiny)
Pembrolizumab	Glikokortykosteroidy podawane systemowo lub leki immunosupresyjne	Unikać ich stosowania przed rozpoczęciem podawania pembrolizumabu ze względu na potencjalną interferencję z aktywnością tego leku. Można łączyć po rozpoczęciu leczenia pembrolizumabem

→

Pemetreksed	Duże dawki NLPZ	↓ eliminacji pemetreksedu i ↑ ryzyka jego działań niepożądanych. Unikać podawania NLPZ w ciągu 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania tego leku oraz w ciągu 2 dni po jego podaniu
	Leki nefrotoksyczne (patrz niżej)	Pemetreksed jest eliminowany w niezmienionej postaci poprzez filtrację kłębuszkową i wydalanie w cewkach nerkowych. Stosowanie razem z lekami nefrotoksycznymi może być przyczyną opóźnienia eliminacji pemetreksedu
Pentostatyna	Allopyrynol	Połączenie wywołuje wysypkę
	Karmustyna, etopozyd i cyklofosfamid w dużej dawce	Śmiertelne przypadki ostrego obrzęku płuc i hipotensji
	Fludarabina	↑ ryzyka śmiertelnego toksycznego wpływu na płuca. Unikać tego połączenia
	Widarabina	Pentostatyna ↑ działania niepożądane widarabiny
Piksantron	Induktory CYP: ryfampicyna, karbamazepina i glikokortykosteroidy	↓ ekspozycji na piksantron
	Substraty CYP1A2 (patrz niżej)	Piksantron może ↑ ekspozycję na te leki. Monitorować ich działanie (i stężenie teofiliny)
	Substraty CYP2C8 (patrz niżej)	Uważne monitorowanie w kierunku działań niepożądanych tych leków
Związki platyny	Allopyrynol i inne leki wpływające na stężenie kwasu moczowego w surowicy (kolchicina, sulfinpirazon)	Modyfikacja dawki, ponieważ cisplatyna może ↑ stężenie kwasu moczowego w surowicy
	Aminoglikozydy, polimiksyne	↑ ryzyka nefrotoksyczności
	Fluorouracyl	Może ↑ ryzyko kardiotoxyczności
	Lit	↓ ekspozycji na lit; monitorować stężenie litu w osoczu
	Diuretyki pętłowe	↑ ryzyka skumulowanej nefro- i ototoksyczności
	Metotreksat	↑ ryzyka toksycznego wpływu na płuca
	Środki nefrotoksyczne: aminoglikozydy, amfoterycyna B, cefalosporyny, radiologiczne środki kontrastowe, metotreksat, pentamidyna, takrolimus, foskarnet	↑ ryzyka nefrotoksyczności cisplatyny, zwłaszcza u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek
	Leki ototoksyczne: aminoglikozydy, diuretyki pętłowe	↑ ryzyka skumulowanej ototoksyczności
	Winblastyna	↑ ekspozycji na winblastynę, może prowadzić do występowania objawu Raynauda
	Pomalidomid	Silne inhibitory CYP1A2: fluwoksamina
Ponatyrib	Silne inhibitory CYP3A4 i P-gp	↑ ekspozycji na ponatyrib. Unikać tego połączenia
Prokarbazyna	Środki działające hamująco na czynność OUN: alkohol, środki znieczulające, barbiturany, narkotyczne leki przeciwbólowe, leki o działaniu antycholinergicznym (pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne)	↑ hamowania czynności OUN poprzez addytywne mechanizmy. Leki te należy podawać razem ostrożnie i w małych dawkach
Raltitrexed	Leukoworyna (kwas folinowy), kwas foliowy lub preparaty witaminowe	Unikać bezpośrednio przed podaniem lub w trakcie podawania raltitrexedu, ponieważ mogą interferować z jego działaniem
Regorafenib	Silne inhibitory/induktory CYP3A4	Unikać jednoczesnego stosowania
	Substraty UGT1A1 i UGT1A9	Regorafenib hamuje UGT1A1 oraz UGT1A9 i może ↑ systemową ekspozycję na substraty UGT1A1 i UGT1A9
Rybocyklib	Tamoksyfen	↑ ekspozycji na tamoksyfen
Rytuksymab	Pacjenci z ludzkim przeciwciałami przeciwko białkom mysim lub przeciwciałami przeciwleukowymi	Reakcje alergiczne (z nadwrażliwości) po podaniu innych diagnostycznych lub terapeutycznych przeciwciał monoklonalnych
Romidpsyna	Inhibitory/induktory CYP3A4	Odpowiednio ↑/↓ ekspozycji na romidpsynę
Ruksolitynib	Inhibitory CYP3A4	↑ ekspozycji na ruksolitynib
	Flukonazol	↑ ekspozycji na ruksolitynib. Należy ↓ dawkę o 50%
	Substraty P-gp i BCRP (dabigatran, cyklosporyna, rosuwastatyna)	Ruksolitynib może hamować P-gp oraz BCRP i ↑ systemową ekspozycję na te substraty



Sorafenib	Kapecytabina, docetaksel, doksorubicyna, irynotekan	Sorafenib ↑ ekspozycję na te leki
	Neomycyna	↓ ekspozycji na sorafenib
Tamoksyfen	Induktory CYP3A4	Tamoksyfen jest metabolizowany przez CYP3A4. Monitorować odpowiedź na lek, jeżeli stosuje się go razem z induktorami CYP3A4
	Leki cytotoksyczne	↑ ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych. Należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową
	Silne inhibitory CYP2D6: bupropion, fluoksetyna, paroksetyna	↓ stężenia endoksyfenu, aktywnego metabolitu tamoksyfenu. W miarę możliwości unikać takich połączeń
Taksany (kabazytaksel, docetaksel, paklitaksel)	Antracykliny (daunorubicyna, epirubicyna, idarubicyna), cisplatyna, cyklofosfamid, cyklosporyna, cytarabina, dakarbazyna, daktynomycyna, fluorouracyl, mitomycyna C, inny taksan (docetaksel, paklitaksel), trastuzumab	Połączenia ↑ ryzyko kardiotoksyczności
Kabazytaksel	Silne inhibitory/induktory CYP3A4	Odpowiednio ↑/↓ ekspozycji na taksany i ich toksyczności
	Substraty OATP1B1: statyny, walsartan, repaglinid	Kabazytaksel hamuje OATP1B1. Substraty OATP1B1 podawać 12 godz. przed wlewem oraz co najmniej 3 godz. po zakończeniu wlewu
Docetaksel	Karboplatyna	↑ eliminacji karboplatyny i ↓ ryzyka małopłytkowości
	Lapatynib	↑ ryzyka neutropenii
	Sorafenib	↑ ekspozycji na docetaksel i ryzyka jego działań niepożądanych
Paklitaksel	Induktory CYP2C8 lub CYP3A4: ryfampicyna, karbamazepina, efawirenz, newirapina, fenobarbital, fenytoina	↓ ekspozycji na paklitaksel. Nie zaleca się takich połączeń
	Inhibitory CYP2C8 lub CYP3A4: imidazolowe leki przeciwgrzybicze, efawirenz, erytromycyna, fluoksetyna, gemfibrozyl, klopidogrel, cymetydyna, rytonawir, sakwinawir, indinawir, nelfinawir	↑ ekspozycji na paklitaksel i jego toksyczności. Stosować ostrożnie lub unikać takich połączeń
	Substraty CYP3A4 (np. midazolam, buspiron, felodypina, lowastatyna, eletryptan, sildenafil, simwastatyna i triazolam) i inhibitory CYP3A4 (np. atazanawir, klarytromycyna, indinawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i telitromycyna)	Stosować ostrożnie
	Substraty CYP2C8 (np. repaglinid, rozyglitazon)	Zachowywać ostrożność, kiedy paklitaksel podaje się razem z tymi lekami
	Karboplatyna, cisplatyna	↓ eliminacji paklitakselu i ↑ ryzyka neurotoksyczności. Połączenie karboplatyny i paklitakselu jest bardziej neurotoksyczne niż połączenie karboplatyny i docetakselu
	Klarytromycyna	↑ ekspozycji na paklitaksel
	Cyklosporyna	↑ ekspozycji na docetaksel and paklitaksel
	Induktory/inhibitory CYP2C8 i CYP3A4	Stosować ostrożnie
	Doksorubicyna	↓ eliminacji doksorubicyny i jej aktywnych metabolitów oraz ↑ ryzyka kardiotoksyczności, neutropenii i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Paklitaksel należy podawać 24 godz. po doksorubicynie
	Lapatynib	↑ ryzyka neutropenii
	Nelfinawir i rytonawir	↓ eliminacji paklitakselu i ↑ jego toksyczności
	Trastuzumab	↑ ekspozycji na trastuzumab oraz częstości występowania i ciężkości dysfunkcji serca
	Temozolomid	Sunitynib

→

Temsirolimus	ACEI i/lub antagoniści wapnia	U pacjentów leczonych temsirolimusem w połączeniu z ramiprylem lub amlodypiną opisywano reakcje typu obrzęku naczynioruchowego
	Sunitynib	Ryzyko rumieniowatej wysypki plamkowo-grudkowej, dny moczanowej/zapalenia tkanki podskórnej z koniecznością hospitalizacji
Talidomid	Alkohol, anksjolityki, barbiturany, leki nasenne, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H1, opioidy	Talidomid ma właściwości sedatywne i może ↑ sedację wywołaną przez te leki
	Leki wywołujące neuropatię obwodową: bortezumib, winkrystyna	Stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących talidomid
	Epoetyny	↑ ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych
	W połączeniu z melfalanem i glikokortykosteroidami	Poważne niepożądane reakcje polekowe: ryzyko DVT i PE, neuropatii obwodowej i ciężkich reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka)
Tiwozanib	Silne induktory CYP3A4	Leki te ↓ ekspozycję na tiwozanib i należy zachować ostrożność, stosując takie połączenia
Topotekan	Cisplatyna	↑ ryzyka neutropenii
	Cyklosporyna	Może ↑ ekspozycję na topotekan
	Fenytoina	↑ eliminacji topotekanu
Trabectedyna	Inhibitory/induktory CYP3A4	Rozważyć alternatywny lek. Jeżeli jednocześnie podaje się silny inhibitor CYP3A4, pacjenci wymagają ścisłego monitorowania w kierunku niepożądanych reakcji polekowych
Trametynib	Dabrafenib	↑ ryzyka krwawienia
	Silne inhibitory P-gp: cyklosporyna, itraconazol, rytonawir, werapamil	Mogą ↑ ekspozycję na trametynib
Trastuzumab	Antracykliny	Połączenie ↑ ryzyko kardiotoxyczności
	Kapecytabina	↑ stężenia kapecytabiny
	Paklitaksel, docetaksel	↑ ryzyka kardiotoxyczności. Paklitaksel ↑ ekspozycję na trastuzumab
Trastuzumab emtanzyna	Silne inhibitory CYP3A4/5	Należy unikać silnych inhibitorów ze względu na potencjał wzrostu ekspozycji na mertanzynę (inhibitor mikrotubul) i jej toksyczności
Tretynoina	Leki antyfibrynolityczne: kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy i aprotynina	Opisywano przypadki śmiertelnych powikłań zakrzepowych
	Tetracykliny	↑ ryzyka nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Unikać takich połączeń
Tryptorelina	Leki zwiększające stężenie prolaktyny	Powodują ↓ receptorów GnRH w przysadce mózgowej. Unikać takich połączeń
TKI	Induktory CYP3A4 (patrz niżej)	↓ ekspozycji na TKI
	Inhibitory proteazy HIV	↓ metabolizmu i ↑ ekspozycji na dazatynib, erlotynib, lapatynib, nilotynib, pazopanib, sunitynib, wandetanib
	Makrolidy (inhibitory CYP3A4)	↑ ekspozycji na TKI
Wandetanib	Substraty OCT2: metformina	Wandetanib hamuje transporter OCT2 i ↑ ekspozycję na metforminę i ryzyko kwasicy metabolicznej
Wemurafenib	Substraty CYP1A2 z wąskim przedziałem terapeutycznym: agomelatyna, alosetron, duloksetyna, melatonina, ramelteon, takryna, tyzanidyna, teofilina	Wemurafenib jest umiarkowanie silnym inhibitorem CYP1A2. Nie zaleca się jego jednoczesnego podawania z tymi lekami
	Digoksyna	↑ ekspozycji na digoksynę
	Ipilimumab	↑ aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny
	Midazolam	↑ ekspozycji na midazolam
	Substraty P-gp (patrz niżej)	Łączyć ostrożnie. Należy ↓ dawkę tych leków
Wenetoklaks	inhibitory/induktory CYP3A4 (patrz niżej)	Jeżeli jednocześnie podaje się silne inhibitory CYP3A4, pacjenci wymagają ścisłego monitorowania w kierunku niepożądanych reakcji polekowych. Rozważyć alternatywny lek
	Substraty P-gp lub BCRP z wąskim przedziałem terapeutycznym: digoksyna, dabigatran, ewerolimus, sirolimus	Wenetoklaks hamuje P-gp oraz BCRP i ↑ ekspozycję na te leki



	Inhibitory P-gp i BCRP (patrz niżej)	Wenetoklaks jest substratem P-gp i BCRP. Unikać takich połączeń. Jeżeli się je stosuje, pacjenci wymagają ścisłego monitorowania w kierunku objawów toksyczności
	Statyny (substraty OATP)	Wenetoklaks hamuje OATP1B1. Zaleca się ścisłe monitorowanie w kierunku niepożądanych działań statyn
Winblastyna	Bleomycyna	Objaw Raynauda i zgorzel w następstwie ich jednoczesnego podawania
	Cisplatyna	↑ ekspozycji na winblastynę
	Erytromycyna	Może ↑ toksyczność winblastyny
	Rytonawir	↑ ekspozycji na winblastynę
Winkrystyna	Daktynomycyna	Ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności, w tym choroby zarostowej żył
	Deksametazon	↓ ekspozycji na winkrystynę
	Izoniazyd	Addytywna neurotoksyczność
	L-asparaginaza	L-asparaginaza ↓ wątrobową eliminację winkrystyny; winkrystynę należy podawać 12–24 godz. przed podaniem L-asparaginazy
	Radioterapia	Winblastynę należy stosować dopiero po zakończeniu radioterapii
Winblastyna, winkrystyna	Leki przeciwgrzybicze: itraconazol, flukonazol	↓ metabolizmu winblastyny i winkrystyny, co prowadzi do ↑ toksyczności nerwowo-mięśniowej
Winflunina	Doksorubicyna	↑ ryzyka toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy
	Opioidy	↑ ryzyka zapaść
	Pegylowana/liposomalna doksorubicyna	↑ ekspozycji na winfluninę. Należy zachowywać ostrożność, kiedy stosuje się to połączenie
Alkaloidy Vinca	Cyklosporyna	↑ ryzyka immunosupresji i limfoproliferacji
	Mitomycyna	Połączenie może być przyczyną ostrej niewydolności oddechowej z naciekami śródmiąższowymi w płucach
	Radioterapia	Alkaloidy Vinca należy stosować dopiero po zakończeniu radioterapii
Wismodegib	Substraty OATP1B1: bozentan, ezetymib, glibenklamid, repaglinid, walsartan i statyny	Wismodegib hamuje OATP1B1 i może ↑ ekspozycję na te substraty

Piśmiennictwo: [109–112]

Skróty: 5-FU, 5-fluorouracyl; ACEI, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę; BCRP, białko oporności raka piersi; CHF, zastoinowa niewydolność serca; CYP, cytochrom P450; DVT, zakrzepica żył głębokich; G-CSF, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; GM-CSF, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; GnRH, gonadoliberyna; GVHD, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; HF, niewydolność serca; HIV, ludzki wirus niedoboru odporności; LMWH, heparyny drobnocząsteczkowe; MI, zawał serca; MRP2, białko oporności wielolekowej typu 2; NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne; OAT3, transporter anionów organicznych typu 3; OATP, białka transporterów anionów organicznych; OATP1B1, polipeptyd 1B1 transportujący aniony organiczne; OCT1, transporter kationów organicznych typu 1; OCT2, transporter kationów organicznych typu 2; OUN, ośrodkowy układ nerwowy; PDE, fosfodiesteraza; PE, zatorowość płucna; P-gp, glikoproteina P; SSRI, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; TKI, inhibitor kinazy tyrozynowej; UGT, glukuronylotransferaza difosforanu urydyny

Tabela S16. Interakcje leków przeciwnowotworowych z innymi lekami i żywnością

Leki/żywność	Leki wchodzące w interakcje	Konsekwencje kliniczne
Leki przeciwpadaczkowe		
Karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon, kwas walproinowy	Busulfan, karboplatyna, cisplatyna, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, merkaptopuryna, paklitaksel, alkaloidy Vinca	↓ wchłaniania leków przeciwpadaczkowych, które może sprzyjać występowaniu drgawek. Należy ściśle monitorować stężenie leków przeciwpadaczkowych w surowicy. Leki przeciwpadaczkowe ↑ eliminację etopozydu i zmniejszają jego skuteczność. Fenytoina ↑ eliminację busulfanu i karboplatyny, zmniejszając ich skuteczność. Alkaloidy Vinca ↓ wchłanianie i ↑ eliminację fenytoiny
	Bleomycyna, irynotekan, winblastyna, winkrystyna	↓ ekspozycji na fenytoinę i ↑ ryzyka nasilenia drgawek
	Etopozyd	Fenytoina ↑ eliminację etopozydu i ↓ jego skuteczność. Etopozyd może ↓ skuteczność leczenia przeciwdrgawkowego
	Fluoropirymidyny: kapecytabina, floksurydyna, fluorouracyl, tegafur	Mogą ↑ ekspozycję na fenytoinę, prowadząc do jej toksycznego działania
	Gefitynib, lapatynib	Unikać stosowania jednocześnie z fenytoiną i karbamazepiną
	Prednizon, merkaptopuryna, metotreksat w dużej dawce	↓ ekspozycji na fenytoinę
Kwas walproinowy	Temozolomid	↓ eliminacji temozolomidu
Leki przeciwpyschotyczne		
Klozapina	Bleomycyna, bortezomib, busulfan, kapecytabina, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, erybulina, etopozyd, fludarabina, gefitynib, gemcytabina, imatynib, irynotekan, lapatynib, lomustyna, melfalan, metotreksat, paklitaksel, pemetreksed, związki platyny, prokarbazyna, alkaloidy Vinca	↑ ryzyka agranulocytozy
Substraty/inhibitory BCRP		
Substraty: Cymetydyna, dabigatran, digoksyna, dipirydamol, gliburyd, imatynib, irynotekan, lamiwudyna, leflunomid, metotreksat, mitoksantron, nitrofurantoina, prazosyna, rosuwastatyna, sulfasalazyna, topotekan	Inhibitory: Alektynib, cyklosporyna A, darolutamid, eltrombopag, gefitynib, regorafenib, niektóre inhibitory proteazy HIV	Inhibitory ↑ ekspozycję na substraty i ich toksyczność
Leki wiążące kwasy żółciowe		
Cholestyramina, cholestagel	Karbozantynib, regorafenib, wenetoklaks	↓ wchłaniania i ekspozycji na te leki. Należy je podawać co najmniej 4–6 godz. po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe

→

Leki powodujące zwolnienie czynności serca

Inhibitory cholinesterazy, beta-adrenolityki, klonidyna, digoksylna, diltiazem, iwabradyna, meflochina, werapamil	Afatynib, aldesleukina, alemtuzumab, amskryna, tritlenek arsenu, bozutylinib, brygatynib, kapecytabina, cerytynib, kladrybina, kryzotynib, cytarabina, dabrafenib, daunorubicyna, doksorubicyna, epirubicyna, erybulina, ibrutynib, idarubicyna, ifosfamid, imatynib, interferony, lenalidomid, lenwatynib, metotreksat, mitoksantron, nilotynib, nintedanib, ofatumumab, ozymertynib, paklitaksel, pazopanib, pentostatina, związki platyny, pomalidomid, ponatynib, rytuksymab, sorafenib, sunitynib, talidomid, toremifen, trametylinib, trastuzumab, wandetanib, winkrystyna, winblastyna	Addytywne zwolnienie czynności serca. Zmniejszyć dawkę i monitorować EKG. Kryzotynib ↑ ryzyko nadmiernej bradykardii
---	---	---

Czynniki stymulujące tworzenie kolonii komórek

Cytotoksyczne leki przeciwnowotworowe	Filgrastym, lenograstym, pegfilgrastym	Nie należy podawać jednocześnie ze względu na ↑ ryzyka zahamowania czynności szpiku
Bleomycyna	G-CSF, GM-CSF	↑ toksycznego wpływu bleomycyny na płuca

Substraty, induktory i inhibitory CYP

Inhibitory CYP1A1/2 Silne: cyprofloksacyna, enrofloksacyna, erlotynib, fluwoksamina Umiarkowanie silne: amiodaron, cymetydyna, erytromycyna, norfloksacyna, ofloksacyna, wemurafenib, zileuton	Substraty CYP1A2: Abirateron, anagrelid, aktytynib, bendamustyna, bortezomib, klozapina, dakarbazyna, etopozyd, imatynib, pazopanib, prokarbazyna, pomalidomid, tamoksyfen, tegafur, toremifen. Substraty z wąskim przedziałem terapeutycznym: agomelatyna, alosetron, duloksetyna, flutamid, fluwoksamina, ondansetron, propranolol, ramelteon, takryna, tyzanidyna, teofilina	Inhibitory ↑ ekspozycję na substraty i ich działania niepożądane. Rozważyć zmniejszenie dawek substratów. W przypadku leków z wąskim przedziałem terapeutycznym unikać jednoczesnego stosowania
Induktory CYP1A1/2: Karbamazepina, ryfampicyna	Substraty CYP1A2	↑ ekspozycji na substraty, ich działania oraz toksyczności. Monitorować odpowiedź kliniczną i odpowiednio dostosowywać dawkę
Inhibitory CYP1B1: Amiodaron, cymetydyna, cyprofloksacyna, fluwoksamina, propafenon	Substraty: Docetaksel, ifosfamid, mitoksantron, tamoksyfen, tiotepa	Inhibitory ↑ ekspozycję na substraty i ich działania niepożądane. Należy rozważyć zmniejszenie dawek substratów. Monitorować odpowiedź kliniczną w celu unikania toksyczności
Inhibitory CYP2A6: Amiodaron, amlodypina, gabapentyna, letrozol, mikonazol, pregabalina	Substraty: Letrozol, tegafur	Inhibitory ↑ ekspozycję na substraty i ich działania niepożądane. Należy rozważyć zmniejszenie dawek substratów. Monitorować odpowiedź kliniczną
Inhibitory CYP2B6: Klopidogrel, kryzotynib, fluoksetyna, fluwoksamina, itrakonazol, paroksetyna, raloksyfen, tiotepa	Substraty: Bupropion, kryzotynib, cyklofosfamid, efawirenz, ifosfamid, paklitaksel, prokarbazyna, PI, tamoksyfen, tiotepa	Inhibitory ↑ ekspozycję na te leki przeciwnowotworowe i ich działania niepożądane. Należy rozważyć zmniejszenie dawek substratów. Monitorować odpowiedź kliniczną

→

Silne inhibitory CYP3A4:

Aprepitant, azolowe leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol, posakonazol, worykonazol), boceprewir, inhibitory proteazy HIV (indinawir, nelfinawir, lopinawir/rytonawir, sakwinawir), makrolidy (klarytromycyna, erytromycyna, troleandomycyna), nefazodon, telaprewir, telitromycyna

Umiarkowanie silne inhibitory:

Amiodaron, aprepitant, atazanawir, bicalutamid, cymetydyna, cyprofloksacyna, cyklosporyna, delawirdyna, diltiazem, dronedaron, erlotynib, erytromycyna, flukonazol, produkty z grejfrutów, inhibitory proteazy HIV (amprenawir, atazanawir, fosamprenawir), imatynib, palbocyklid, werapamil

Słabe inhibitory:

Azytromycyna i fluwoksamina

Leki przeciwnowotworowe:

Abirateron, anastrozol, bicalutamid, kryzotynib, cyklofosfamid, doksorubicyna, enkorafenib, erybulina, etopozyd, fosaprepitant, idarubicyna, idelalizy, ifosfamid, imatynib, lomustyna, nilotynib, rybocyklid, sirolimus, sorafenib, takrolimus, tamoksyfen, temsirolimus

Żywność:

Produkty z grejfrutów, pomarańcza gorzka i karambola zawierają inhibitory CYP3A

Leki przeciwnowotworowe będące substratami CYP3A4:

Abemacyklid, abirateron, akalabrutynib, alektynib, apalutamid, aksytynib, beksaroten, bicalutamid, bortezomib, bozutynib, brentuksymab wedotin, brygatynib, busulfan, kabazytaksel, kabozantynib, cerytynib, kobimetynib, kryzotynib, cyklofosfamid, cytarabina, dabrafenib, darolutamid, dazatynib, daunorubicyna, docetaksel, doksorubicyna, dutasteryd, duwelizy, enkorafenib, enzalutamid, erybulina, erlotynib, etopozyd, ewerolimus, eksemestan, fulwestrant, gefitynib, ibrutynib, idelalizy, ifosfamid, imatynib, irynotekan, iwozydenib, iksazomib, lapatynib, letrozol, lomustyna, lorlatynib, midostauryna, mitoksantron, neratynib, nilotynib, nintedanib, niraparyb, olaparyb, ozymertynib, paklitaksel, palbocyklid, panobinostat, pazopanib, pomalidomid, ponatynib, regorafenib, rybocyklid, romidepsyna, ruksolitynib, sonidegib, sorafenib, sunitynib, tamoksyfen, temsirolimus, tenipozyd, tiotepa, tiwozanib, topotekan, toremifen, trabektedyndyna, trametynib, trastuzumab emtanzyna, tretynoina, wandetanib, wemurafenib, wenetoklaks, winflunina, winblastyna, winkrystyna, winorelbina

Substraty CYP3A4 z wąskim przedziałem terapeutycznym:

Alfuzosyna, leki przeciwbólowe (fentanyl, alfentanyl, metadon, buprenorfina/nalokson), leki antyarytmiczne (amiodaron, lidokaina, chinidyna), azolowe leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol, posakonazol, worykonazol), bozentan, antagoniści wapnia, karbamazepina, cyzapryd, kolchicina, glikokortykosteroidy, alkaloidy sporyszu (dihydroergotamina, ergotamina), ewerolimus, inhibitory proteazy HCV (boceprewir, telaprewir), leki nasenne (buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam, zolpidem), leki immunosupresyjne (cyklosporyna, sirolimus, takrolimus), makrolidy (klarytromycyna, telitromycyna), neuroleptyki (pimozyd, kwetiapina), inhibitory PDE (sildenafil, tadalafil), ryfabutyna, sirolimus, statyny (atorwastatyna, lowastatyna, simwastatyna), salmeterol, trazodon, inhibitory kinaz tyrozynowych (dazatynib, nilotynib), winkrystyna, winblastyna

Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 ↑ ekspozycję na leki przeciwnowotworowe będące substratami CYP3A4, ich skuteczność kliniczną oraz ryzyko niepożądanych reakcji polekowych. Należy więc unikać jednoczesnego stosowania. Jeżeli konieczne jest jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę substratów CYP3A4, a pacjenci powinni być ściśle monitorowani w kierunku objawów toksyczności. Unikać spożywania grejfrutów i soku grejfrutowego.

Nie ma potrzeby modyfikacji dawek u pacjentów leczonych umiarkowanie silnymi lub słabymi inhibitorami CYP3A4, ale pacjenci powinni być monitorowani w kierunku objawów toksyczności



<p>Silne induktory CYP3A4: Apalutamid, karbamazepina, dabrafenib, darolutamid, deksametazon, efawirenz, enkorafenib, enzalutamid, mitotan, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, dziurawiec Umiarkowanie silne induktory: Bozentan, efawirenz, etrawiryna, modafinil</p>	Substraty CYP3A4 (patrz wyżej)	<p>↑ metabolizmu substratów i powstawania aktywnych metabolitów, ale ↓ stężenia w osoczu i skuteczności macierzystych leków przeciwnowotworowych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ze względu na możliwość istotnego zmniejszenia skuteczności substratów CYP3A4. Zaleca się, aby do jednoczesnego stosowania wybierać produkty bez lub z minimalnym potencjałem indukcji CYP3A4/5</p>
<p>Inhibitory CYP2C8: Abirateron, klopidogrel, erlotynib, gemfibrozyl, lapatynib, montelukast, trimetoprim</p>	<p>Substraty: dabrafenib, enzalutamid, lapatynib, nilotynib, paklitaksel, pazopanib, pioglitazon, ponatynib, prokarbazyna, repaglinid, tamoksyfen, tegafur, tretynoina</p>	<p>Inhibitory ↑ ekspozycję na substraty. Monitorować odpowiedź kliniczną i rozważyć zmniejszenie dawki substratów w celu ↓ ryzyka niepożądanych reakcji polekowych</p>
<p>Inhibitory CYP2C9: Amiodaron, flukonazol, fluorouracyl, fluwoksamina, fenofibrat, mikonazol, sertralina, tenipozyd</p>	<p>Substraty: beksaroten, kabozantynib, idarubicyna, ifosfamid, imatynib, paklitaksel, ruksolitynib, tamoksyfen, tretynoina</p>	<p>Inhibitory ↑ ekspozycję na substraty i ich działania niepożądane. Monitorować odpowiedź kliniczną i rozważyć zmniejszenie dawki substratów w celu ↓ ryzyka niepożądanych reakcji polekowych</p>
<p>Inhibitory CYP2C19: cymetydyna, esomeprazol, flukonazol, fluoksetyna, fluwoksamina, felbamat, PPI, sorafenib, topiramid</p>	<p>Substraty: aksytynib, bortezomib, cyklofosfamid, ifosfamid, imatynib, lapatynib, tamoksyfen, talidomid</p>	<p>Inhibitory ↑ ekspozycję na substraty i ich działania niepożądane. Monitorować odpowiedź kliniczną i rozważyć zmniejszenie dawki substratów w celu ↓ ryzyka niepożądanych reakcji polekowych</p>
<p>Inhibitory CYP2D6: Abirateron, amiodaron, leki przeciwpsychotyczne, bupropion, cymetydyna, citalopram, doksorubicyna, dronedaron, duloksetyna, escitalopram, indinawir, fluoksetyna, większość SSRI, rytonawir</p>	<p>Substraty: abirateron, doksorubicyna, gefitynib, ibrutynib, idarubicyna, imatynib, ponatynib, tamoksyfen Inne: arypirazol, atomoksetyna, karwedilol, dezypramina, dekstrometorfan, doksepina, flekainid, metoprolol, nebiwolol, pimozyd, propranolol, propafenon, tiorydazyna, tramadol, trazodon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, wenlafaksyna</p>	<p>Inhibitory ↑ ekspozycję na substraty i ich działania niepożądane. Należy rozważyć zmniejszenie dawki substratów. Monitorować odpowiedź kliniczną. Inhibitory zapobiegają bioaktywacji tamoksyfenu</p>
<p>Inhibitor CYP2E1: Izoniazyd</p>	<p>Substraty: dakarbazyna, halotan, paracetamol, tretynoina</p>	<p>Inhibitory ↑ ekspozycję na substraty i ich działania niepożądane. Monitorować odpowiedź kliniczną</p>
<p>Substraty BCRP: Atorwastatyna, pochodne kamptotecyny, kanagliflozyna, cymetydyna, fluwastatyna, gefitynib, imatynib, irynotekan, lapatynib, metotreksat, mitoksantron, nilotynib, piksantron, rosuwastatyna, sulfasalazyna, topotekan</p>	<p>Inhibitory BCRP: alektynib, azolowe leki przeciwgrzybicze, antagoniści wapnia, cyklosporyna, erlotynib, gefitynib, inhibitory proteazy HIV i HCV, lapatynib, nilotynib, regorafenib, sirolimus, takrolimus, tamoksyfen</p>	<p>Inhibitory ↑ ekspozycję na substraty. Monitorować odpowiedź kliniczną w celu unikania toksyczności. Należy rozważyć zmniejszenie dawki substratów</p>
<p>Induktory różnych izoform CYP: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ryfabutyna, dziurawiec</p>	Substraty CYP (patrz wyżej)	<p>↑ metabolizmu oraz ↓ ekspozycji na związki macierzyste i ich skuteczności. Dochodzi natomiast do ↑ powstawania aktywnych metabolitów. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania, ponieważ skuteczność substratów może być istotnie zmniejszona</p>

→

Leki zwiększające pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego

Środki zobojętniające kwas żołądkowy H2RA PPI	Akalabrutynib	H2RA: akalabrutynib można podawać 10 godz. po lub 2 godz. przed podaniem H2RA Środki zobojętniające kwas żołądkowy: podawać 2 godz. przed lub po podaniu akalabrutynibu PPI: nie należy stosować jednocześnie
	Bozutynib	PPI ↓ ekspozycję na lek. Jako alternatywne należy rozważyć krótko działające środki zobojętniające kwas żołądkowy, ale należy rozdzielać moment podania bozutynibu i środków zobojętniających kwas żołądkowy
	Dakomitynib	H2RA można podawać 6 godz. po lub 10 godz. przed podaniem dakomitynibu PPI: unikać tego połączenia
	Dazatynib	H2RA: można stosować 2 godz. po podaniu dazatynibu Środki zobojętniające kwas żołądkowy: 2 godz. przed lub 2 godz. po podaniu dazatynibu PPI: nie należy stosować jednocześnie
	Erlotynib	H2RA: można stosować 10 godz. po lub 2 godz. przed H2RA. Ranitydyna: 150 mg 2 × dziennie Środki zobojętniające kwas żołądkowy: 4 godz. przed lub 2 godz. po podaniu erlotynibu PPI: nie należy stosować jednocześnie
	Epirubicyna	Cymetydyna ↑ ekspozycję na epirubicynę. Unikać stosowania cymetydyny
	Gefitynib	H2RA: nie należy stosować jednocześnie z gefitynibem Środki zobojętniające kwas żołądkowy: można stosować 2 godz. przed lub po podaniu gefitynibu PPI: nie należy stosować jednocześnie
	Lapatynib	H2RA: nie należy stosować jednocześnie Środki zobojętniające kwas żołądkowy: można stosować 2 godz. przed lub po podaniu lapatynibu PPI: nie należy stosować jednocześnie
	Metotreksat	PPI: ↓ eliminację nerkową i ↑ ekspozycję na metotreksat Stosować H2RA
	Neratynib	Nie zaleca się stosowania razem ze środkami zobojętniającymi kwas żołądkowy, H2RA ani PPI
	Nilotynib	H2RA: nilotynib można podawać 10 godz. przed lub 2 godz. po podaniu H2RA Środki zobojętniające kwas żołądkowy: można stosować 2 godz. przed lub po podaniu nilotynibu PPI: można stosować razem z nilotynibem

→

	Pazopanib	H2RA: pazopanib należy przyjmować co najmniej 2 godz. przed lub 10 godz. po H2RA Środki zobojętniające kwas żołądkowy: można stosować 4 godz. przed lub 2 godz. po podaniu pazopanibu PPI: dawkę pazopanibu przyjmuje się raz na dobę wieczorem, razem z PPI
	Ponatyrib	Środki zobojętniające kwas żołądkowy: 2 godz. przed lub 2 godz. po podaniu ponatyribu
	Imatynib, ruksolitynib, sorafenib, sunitynib, wandetanib, wemurafenib	Można jednocześnie stosować H2RA, PPI i środki zobojętniające kwas żołądkowy
Środki zobojętniające kwas żołądkowy (dostępne bez recepty lekarskiej)	Akalabrutynib, dazatynib, erlotynib, gefitynib, bozutynib, nilotynib, ponatyrib	Środki zobojętniające kwas żołądkowy: 2 godz. przed lub 3 godz. po podaniu neratynibu
Cymetydyna	Ibrutynib, melfalan	Cymetydyna ↓ wchłanianie ibrutynibu i melfalanu oraz ekspozycję na te leki
	Imatynib, sunitynib	Cymetydyna ↑ ekspozycję na imatynib i sunitynib

Leki stymulujące erytropoezę

Leki stymulujące erytropoezę	Inhibitory angiogenezy (lenalidomid, pomalidomid, talidomid) Hormonalna terapia zastępcza	↑ ryzyka zakrzepicy
------------------------------	--	---------------------

Żywność

Żywność	Abirateron	↑ wchłaniania abirateronu
	Afatynib	Nie należy niczego jeść co najmniej 3 godz. przed oraz co najmniej 1 godz. po przyjęciu leku
	Beksaroten	W próbach klinicznych pacjentów instruowano, aby przyjmowali beksaroten z posiłkiem lub bezpośrednio po nim
	Dabrafenib	Lek należy przyjmować co najmniej 1 godz. przed lub co najmniej 2 godz. po posiłku
	Dakarbazylna	↓ ekspozycji na dakarbazylnę. Lek podawać co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku
	Erlotynib, nilotynib, pazopanib, sonidegib, sorafenib	Żywność ↑ ich dostępność biologiczną. Nie należy niczego jeść co najmniej 2 godz. przed i co najmniej 1–2 godz. po przyjęciu dawki leku
	Estramustyna	Mleko, produkty mleczne oraz leki zawierające wapń, magnez lub glin mogą zmniejszać wchłanianie estramustyny
	Lapatynib	Mniej więcej czterokrotny ↑ dostępności biologicznej lapatynibu
	Mitotan	Posiłki o dużej zawartości tłuszczu ↑ wchłanianie leku
	Trametynib	Lek należy przyjmować bez pożywienia, co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku

→

Leki hepatotoksyczne**Leki przeciwnowotworowe:**

Abirateron, alektynib, tritlenek arsenu, L-asparaginaza, azatiopryna, brentuksymab wedotin, busulfan, karboplatyna, karmustyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna, etopozyd, flutamid, gemcytabina, gemtuzumab ozogamicyna, idelalizyb, imatynib, interferon alfa, lapatynib, lenalidomid, leflunomid, lomustyna, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, mitoksantron, oksaliplatyna, paklitaksel, pazopanib, ponatynib, regorafenib, retinoidy, inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV, rybocyklib, romidepsyna, sunitynib, tamoksyfen, temozolomid, trabektedyna

Inne leki: paracetamol, agomelatyna, allopurinol, amiodaron, amoksycylina z kwasem klawulanowym, leki antyretrowirusowe, bozentan, karbamazepina, klarytromycyna, diklofenak, disulfiram, erytromycyna, estrogeny, flukloksacylina, fibraty, flutamid, halotan, ibuprofen, ipilimumab, izoniazyd, leflunomid, lamotrygina, minocyklina, newirapina, nimesulid, nitrofurantoina, fenytoina, pioglitazon, piroksykam, pirazynamid, ryfampicyna, statyny, sulfametoksazol/trimetoprim, sulfasalazyna, tamoksyfen, kwas walproinowy, wildagliptyna

Połączenie ↑ ryzyko hepatotoksyczności. Należy ściśle monitorować czynność wątroby

Leki hamujące czynność szpiku kostnego**Leki hamujące czynność szpiku kostnego:**

Leki antyretrowirusowe, chloramfenikol, kolchicyna, NLPZ, fenotiazyny, fenytoina, sulfonamidy, takrolimus

Leki przeciwnowotworowe: leki alkilujące, antymetabolity, antracykliny, bleomycyna, cyklosporyna, etopozyd, L-asparaginaza, olaparyb, paklitaksel, takrolimus, temozolomid, alkaloidy Vinca

↑ ryzyko zahamowania czynności szpiku i zespołu limfoproliferacyjnego

Leki nefrotoksyczne**Leki nefrotoksyczne:**

Antybiotyki aminoglikozydowe, amfoterycyna B, antybiotyki β-laktamowe, radiologiczne środki kontrastowe, foskarnet, inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV, indometacyna, diuretyki pętlowe, metotreksat, pentamidyna, związki platyny, sirolimus, takrolimus, wankomycyna

Nefrotoksyczne leki przeciwnowotworowe: cisplatyna, cyklosporyna, ifosfamid, metotreksat, pemetreksed, związki platyny, raltitreksed, takrolimus

Połączenie ↑ ryzyko nefrotoksyczności. Należy ściśle monitorować czynność nerek
Amfoterycyna ↓ eliminację nerkową metotreksatu; stosować liposomalną amfoterycynę B

Leki neurotoksyczne**Leki neurotoksyczne:**

Amiodaron, hydralazyna, infliksymab, kolchicyna, dapson, didanozyna, disulfiram, fluorochinolony, sole złota, izoniazyd, leflunomid, metronidazol/mizonidazol, nitrofurantoina, furadantyna, stawudyna, suramina, zalcytabina

Neurotoksyczne leki przeciwnowotworowe:

Ośrodkowe działanie neurotoksyczne: aldesleukina, cytarabina, fluorouracyl, ifosfamid, lewamizol, metotreksat, mitotan

Neuropatia obwodowa: trójtlenek arsenu, bortezomib, brentuksymab wedotin, busulfan, kapecytabina, karboplatyna, karmustyna, cetuksymab, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, daunorubicyna, erybulina, etopozyd, fludarabina, fluorouracyl, gemcytabina, ipilimumab, iksabepilon, lenalidomid, niwolumab, oksaliplatyna, pembrolizumab, pomalidomid, prokarbazyna, taksole (kabazytaksel, docetaksel, paklitaksel), telbiwudyna, talidomid, tiotepa, tretynoina, winkrystyna, winorelbina

Jednoczesne podawanie z innymi neurotoksycznymi lekami ↑ ryzyko neurotoksyczności. Aldesleukina może zmieniać odpowiedź pacjenta na leki psychotropowe



Inhibitory/substraty OATP1B1		
Substraty: Bozentan, ezetymib, glibenklamid, repaglinid, statyny, walsartan	Inhibitory: Kabazytaksel, wenetoklaks, wismodegib	Podawać substraty OATP1B1 12 godz. przed wlewem oraz co najmniej 3 godz. po zakończeniu wlewu inhibitorów
Doustne środki antykoncepcyjne		
Wszystkie doustne środki antykoncepcyjne	Beksaroten, olaparyb	↓ skuteczności antykoncepcyjnej
	Anagrelid	Anagrelid ↓ wchłanianie jelitowe i działanie doustnych środków antykoncepcyjnych
	Aprepitant, lenwatinib, romidepsyna	Mogą ↓ skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych
	Enkorafenib	Utrata skuteczności środków antykoncepcyjnych
Substraty, inhibitory i induktory P-gp		
Inhibitory P-gp: Abirateron, afatynib, alektynib, amprenawir, kabozantynib, kryzotynib, imatynib, enzalutamid, lapatynib, neratynib, nilotynib, ruksolitynib, sirolimus, sunitynib, takrolimus, tamoksyfen, temsirolimus, wandetanib, wemurafenib Amiodaron, azolowe leki przeciwgrzybicze (itakonazol, ketokonazol), cyklosporyna, diltiazem, dronedaron, makrolidy (azytromycyna, klarytromycyna, erytromycyna, troleandomycyna), inhibitory proteazy HIV (fosamprenawir, lopinawir/rytonawir), werapamil	Substraty P-gp: 1. Leki przeciwnowotworowe: abemacyklid, afatynib, bleomycyna, bortezomib, kobimetynib, daktynomycyna, daunorubicyna, deksametazon, docetaksel, doksorubicyna, erlotynib, etopozyd, ewerolimus, gefitynib, imatynib, irynotekan, lapatynib, letrozol, metotreksat, mitoksantron, nilotynib, nintedanib, olaparyb, palbocyklid, pazopanib, rybocyklid, sirolimus, sorafenib, sunitynib, tamoksyfen, tenipozyd, topotekan, trabektedyna, wenetoklaks, winblastyna, winkrystyna 2. Inne leki: aliskiren, ambrisentan, kolchicyna, dabigatran, digoksyna, ewerolimus, feksofenadyna, marawirok, posakonazol, prawastatyna, ranolazyna, saksagliptyna, simwastatyna, sirolimus, sitagliptyna, talinolol, tolwaptan, topotekan	↑ ekspozycji na substraty P-gp. Należy zmniejszyć dobową dawkę substratów, a w niektórych przypadkach unikać takich połączeń
Silne induktory P-gp: karbamazepina, darolutamid, deksametazon, doksorubicyna, fenytoina, ryfampicyna, dziurawiec	Substraty P-gp	Induktory P-gp ↓ ekspozycję na substraty P-gp i ich działanie
Inhibitory receptora płytkowego P2Y12		
Klopidogrel, prasugrel, tikagrelor	Dazatynib, ibrutynib, ibrytumomab, idelalicyz, nintedanib, obinutuzumab, olaparyb, rybocyklid	Efekt addytywny: ↑ ryzyka zakrzepicy i ryzyka krwawienia. Rozważyć stosunek korzyści do ryzyka w związku z leczeniem przeciwzakrzepowym. Takie połączenia należy stosować ostrożnie i monitorować pacjentów w kierunku incydentów krwawień
Tikagrelor	Apalutamid, dabrafenib, enzalutamid, iwozidenib (induktory CYP3A4)	↓ ekspozycji na tikagrelor. Rozważyć inne leki przeciwplatekcyjne
	Doksorubicyna (hamuje P-gp i CYP3A4)	↑ ekspozycji na doksorubicynę. Rozważyć alternatywny lek przeciwplatekcyjny



Toksyczny wpływ na płuca**Leki działające toksycznie na płuca:**

Amiodaron, amfoterycyna B, karbamazepina, cefalosporyny, cyprofloksacyna, klarytromycyna, epoprostenol, etanercept, erytromycyna, hydralazyna, imipramina, infliksymab, izoniazyd, metadon, minocyklina, morfina, nitrofurantoina, NLPZ, pamidronian, penicyliny, fenytoina, ryzedronian, sulfasalazyna, sulfonamidy

Adalimumab, azatiopryna, bleomycyna, brentuksymab wedotin, busulfan, karmustyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, imatynib, interferon alfa, irynotekan, lenalidomid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, mitomycyna, pochodne nitrozomocznika, paklitaksel, prokarbazyna, sirolimus, tamoksyfen, tenipozyd, talidomid, topotekan, trastuzumab, tretynoina, alkaloidy Vinca, winorelbina

↑ ryzyka toksycznego wpływu na płuca. Konieczne ścisłe monitorowanie pacjenta. Cisplatynę należy podawać po bleomycynie

Chinolony

Cyprofloksacyna, ofloksacyna

Cyklofosfamid, cytarabina, daunorubicyna, doksorubicyna, mitoksantron, winkrystyna

↓ wchłaniania chinolonów jelicie cienkim i ich aktywności

Leki wydłużające odstępn QT**Leki wydłużające odstępn QT:**

Patrz <https://crediblemeds.org/pdf/temp/pdf/CombinedList.pdf>

Leki przeciwnowotworowe wydłużające odstępn QT:

Abirateron, amsakryna, aprepitant, tritlenek arsenu, aksytynib, belinostat, bortezomib, bozutynib, brygatynib, kabozantynib, kapecytabina, karfilzomib, cerytynib, kryzotynib, cyklofosfamid, dabrafenib, dazatynib, doksorubicyna, enkorafenib, entrektytib, epirubicyna, erybulina, fluorouracyl, gilteritytib, ibrutynib, imatynib, lapatynib, lenwatynib, melfalan, midostauryna, nilotynib, ozymertytib, oksaliplatyna, panobinostat, pazopanib, ponatynib, rybocyklib, romidepsyna, sorafenib, sunitynib, takrolimus, tamoksyfen, toremifen, tretynoina, wandetanib, wemurafenib, winflunina, worynostat

Leczenie antyandrogenne, które może wydłużać odstępn QT/QTc: a) antagoniści receptora androgenowego: apalutamid, bicalutamid, enzalutamid, flutamid, nilutamid; b) analogi GnRH (buserelina, gosereлина, leuprolid, tryptorelina); c) antagoniści GnRH: degarelik

Połączenie ↑ ryzyko wydłużenia QTc i wystąpienia TdP. Jeżeli takie leki są stosowane razem, należy monitorować odstępn QT. W miarę możliwości należy unikać takich połączeń. Unikać leków, które wywołują zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemię lub hipomagnezemię)

UGT1A1

Inhibitory UGT1A1: atazanawir, kryzotynib, enkorafenib, indinawir, ketokonazol, regorafenib, sorafenib

Induktory UGT1A1: ryfampicyna, fenobarbital

Substraty UGT1A1:

Atorwastatyna, binimetynib, dolutegrawir, irynotekan, raltegrawir, zidowudyna

Inhibitory ↑, a induktory ↓ ekspozycję na substraty UGT1A1



VKA (acenokumarol, warfaryna)

Leki zwiększające działanie VKA	Hamują metabolizm warfaryny (CYP2C9): bikalutamid, kapecytabina, kabozantynib, certynib, fluorouracyl, ifosfamid, imatynib, regorafenib, rukaparyb, wemurafenib	↑ INR. Ściśle monitorować INR i objawy podmiotowe/przedmiotowe krwawienia. Odpowiednio dostosowywać dawkę acenokumarolu i warfaryny. Unikać połączenia z kapecytabiną, fluorouracylem lub imatynibem; stosować LMWH lub heparynę niefrakcjonowaną
	Abirateron, karboplatyna, cisplatyna, dazoty-nib, doksorubicyna, erlotynib, etopozyd, gefi-tynib, gemcytabina, ibrutynib, ibrytumomab, ifosfamid, lapatynib, mesna, metotreksat, nintedanib, obinutuzumab, peginterferon alfa 2a, prokarbazyna, regorafenib, romidepsyna, rukaparyb, sorafenib, tamoksyfen, trastazu-mab, winkrystyna, windezyna, worynostat	Addytywny efekt kliniczny spowodowany wypieraniem warfaryny z połączeń z białkami osocza i/lub hamowaniem jej metabolizmu (CYP2C9), a w związku z tym ↑ ryzyka krwa-wienia. Rozważyć stosunek korzyści do ryzyka w zwią-zku z leczeniem przeciwniekrzepliwym. Monitorować INR i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę warfaryny lub unikać takich połączeń
	Tamoksyfen	Tamoksyfen jest przeciwwskazany u kobiet z grupy dużego ryzyka
	Temsirolimus	↑ ryzyka krwawienia śródczaszkowego
Leki zmniejszające działanie warfaryny	Induktory CYP2C9: apalutamid, aprepitant, doksorubicyna, merkaptopuryna, enzalutamid, estrogeny, idelalazyb, iwozydenib, lorlatynib, merkaptopuryna, mitotan, peginterferon alfa 2b Inne mechanizmy: nilotynib Dabrafenib, iwozydenib	↑ metabolizmu warfaryny (i ↓ ekspozycji na warfarynę). Należy ↑ dawkę warfaryny i moni-torować INR lub zamienić warfarynę na LMWH lub heparynę niefrakcjonowaną Unikać takich połączeń. Jeżeli się je stosuje, monitorować INR

Inhibitory oksydazy ksantynowej

Allopurynol, febuksostat	Merkaptopuryna	↑ ryzyka toksyczności hematologicznej. Pa-cjenci powinni otrzymywać tylko 25% zwykłej dawki merkaptopuryny
--------------------------	----------------	--

Piśmiennictwo [109–122]

Skróty: BCRP, białko oporności raka piersi; CYP, cytochrom P450; EKG, elektrokardiogram; G-CSF, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; GM-CSF, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; GnRH, gonadoliberyna; H2RA, antagonist receptoru histaminowego H2; HCV, wirus zapalenia wątroby typu C; HIV, ludzki wirus niedoboru odporności; INR, międzynarodowy współczynnik znormalizowany czasu protrombinowego; LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; NLPZ, nie-steroidowe leki przeciwzapalne; OATP1B1, polipeptyd 1B1 transportujący aniony organiczne; PDE, fosfodiesteraza; P-gp, glikoproteina P; PI, inhibitory proteasomu; PPI, inhibitory pompy protonowej; QTc, skorygowany odstęp QT; SSRI, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; TdP, *torsade de pointes*; UGT, glukuronylotransferaza difosforanu urydyny; VKA, antagonist witaminy K

4. ROZPOZNAWANIE I LECZENIE OSTREJ I PODOSTREJ TOKSYCZNOŚCI SERCOWO-NACZYNIOWEJ U PACJENTÓW OTRZYMUJĄCYCH LECZENIE ONKOLOGICZNE

Tabela S17. Interakcje leków sercowo-naczyniowych z lekami przeciwnowotworowymi

Leki sercowo-naczyniowe	Leki wchodzące z nimi w interakcje	Konsekwencje kliniczne
ACEI/ARB		
Irbesartan	Cerytynib	↑ ekspozycji na irbesartan
Losartan	Cerytynib, idelalizyb	↑ ekspozycji na losartan
	Dabrafenib (induktor CYP2C9)	↓ stężenia losartanu
Leki antyarytmiczne		
Amiodaron, dronedaron	Cerytynib, kryzotynib, imatynib, palbocyklib, ibrutynib	Te umiarkowane inhibitory CYP3A4 ↑ ekspozycję na amiodaron i dronedaron
	Afatynib, doksorubicyna, nilotynib, paklitaksel, pazopanib, winkrystyna, winblastyna	↑ ekspozycji na te leki przeciwnowotworowe
	Brentuksymab	↑ ekspozycji na brentuksymab
Dronedaron	bozutynib, kobimetynib, ibrutynib	Dronedaron (umiarkowany inhibitor CYP3A4 i CYP2D6, silny inhibitor P-gp) ↑ ekspozycję na te leki. Unikać tego połączenia
Flekainid	Imatynib, panobinostat	Hamują CYP2D6 i ↑ ekspozycję na flekainid
Amiodaron, dofetylid, dronedaron, flekainid, ibutyliid, sotalol	Leki przeciwnowotworowe wydłużające QTc (patrz https://credible-meds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf)	Addytywne wydłużenie QTc
Beta-adrenolityki		
Wszystkie	Cerytynib	Addytywne zwolnienie czynności serca i ryzyko objawowej bradykardii. Unikać tego połączenia
Karwedilol	Afatynib, kryzotynib, doksorubicyna, nilotynib, paklitaksel, pazopanib, winkrystyna, winblastyna	Karwedilol jest umiarkowanym inhibitorem P-gp i ↑ ekspozycję na te leki. Monitorować częstość rytmu serca ze względu na ryzyko bradykardii
Karwedilol, metoprolol	Umiarkowane inhibitory CYP2D6: imatynib, panobinostat	↑ ekspozycji na karwedilol i metoprolol. Monitorować częstość rytmu serca i ciśnienie tętnicze
Antagoniści wapnia		
Diltiazem, werapamil	Abemacyklib, akalabrutynib, cerytynib, kobimetynib, kryzotynib, doksorubicyna, enkorafenib, ibrutynib, imatynib, iwosydenib, neratynib, nilotynib, olaparyb, sonidegib, fluoropirydyna	Diltiazem i werapamil hamują CYP3A4 i ↑ ekspozycję na te leki przeciwnowotworowe. Monitorować EKG i ryzyko bradykardii
	Bozutynib	↑ ekspozycji na bozutynib. Unikać tego połączenia
Amlodypina	Umiarkowane inhibitory CYP3A4: cerytynib, kryzotynib, imatynib, palbocyklib	↑ stężenia amlodypiny. Bez istotnego znaczenia klinicznego
	Silny inhibitor CYP3A4: idelalizyb	Unikać tego połączenia
Digoksyna		
Digoksyna	Bleomycyna, kapecytabina, cyklofosfamid, doksorubicyna, lomustyna, melfalan, paklitaksel, pemetreksed, prokarbazyna, winkrystyna	Te leki mogą ↓ wchłanianie digoksyny. Monitorować stężenie digoksyny w surowicy
	Kryzotynib	Addytywne działanie kliniczne
	Cytarabina, ibrutynib, lapatynib, lenalidomid, neratynib, ozymertynib, wandetanib	Hamują P-gp i ↑ ekspozycję na digoksynę oraz zwolnienie czynności serca pod wpływem digoksyny
	Cerytynib, wemurafenib	Addytywne bradykardia. Unikać tego połączenia
Metformina		
Metformina	Kryzotynib, wandetanib	↑ ryzyka kwasicy metabolicznej

→

Statyny		
Wszystkie statyny	Pazopaniab	Statyny mogą ↑ hepatoksyczość pazopaniabu. Unikać tego połączenia
Lowastatyna, pitawastatyna, simwastatyna	Cerytynib, kryzotynib, imatynib, palbocyklid	Są to umiarkowane inhibitory CYP3A4, które ↑ ekspozycję na te statyny
	Cyklosporyna, ewerolimus, serolimus, takrolimus	↑ ekspozycji na statyny. Ograniczać dawkę dobową: atorwastatyna 10 mg, fluwastatyna 20 mg 2 x dziennie, prawastatyna 40 mg, rosuwastatyna 5 mg
	Erlotynib, lenalidomid	↑ ryzyka miopatii wywołanej przez statynę
	Imatynib	↑ ekspozycji na simwastatynę
	Silne inhibitory CYP3A4	↑ ekspozycję na statyny oraz ryzyko miopatii i rabdomiolizy. Unikać tego połączenia
	Wenetoklaks	Wenetoklaks hamuje OATP1B1. Zaleca się ściśle monitorowanie toksyczności statyn
Rosuwastatyna	Tiwozanib	Konieczna ostrożność. Zastosować inną statynę
LMWH		
LMWH	Kapecytabina	Unikać tego połączenia
NOAC		
Apiksaban	Akalabrutynib, bemurafenib, dazatynib, ibrytumomab, ibrutynib, nintedanib, obinutuzumab, pazopaniab, rybocyklid, wemurafenib	Addytywne działanie: ↑ ryzyka krwawienia. Monitorować liczbę płytek i incydenty krwawień
	Abirateron, kryzotynib, doksorubicyna, enzalutamid, idelalizyby, imatynib, nilotynib, sunitynib, wandetanib, winblastyna	Silne inhibitory CYP3A4 i/lub P-gp: ↑ ekspozycji na apiksaban. Unikać tego połączenia
	Bikalutamid, cyklofosfamid, cyklosporyna, dazatynib, docetaksel, enkorafenib, etopozyd, idarubicyna, ifosfamid, lomustyna, paklitaksel, rybocyklid, rukaparyb, sirolimus, takrolimus, tamoksyfen, temsirolimus, repotynib, wemurafenib, alkaloidy <i>Vinca</i>	Słabe induktory lub inhibitory CYP3A4 i/lub P-gp. Konieczna ostrożność w przypadku łączenia takich leków lub obecności ≥2 czynników ryzyka krwawienia
Dabigatran	Akalabrutynib, bemurafenib, dazatynib, ibrytumomab, nintedanib, obinutuzumab, pazopaniab, rybocyklid, wemurafenib	Addytywne działanie: ↑ ryzyka krwawienia. Monitorować liczbę płytek i incydenty krwawień
	Abirateron, kryzotynib, cyklosporyna, doksorubicyna, enzalutamid, idelalizyby, ibrutynib, imatynib, neratynib, nilotynib, paliperidon, sunitynib, takrolimus, tepotynib, wandetanib, wemurafenib, winblastyna	Inhibitory CYP3A4 i/lub P-gp: ↑ ekspozycji na dabigatran i działania przeciwkrzepliwego. Unikać tego połączenia
Edoksaban	Akalabrutynib, bemurafenib, dazatynib, ibrytumomab, ibrutynib, nintedanib, obinutuzumab, pazopaniab, rybocyklid, wemurafenib	Addytywne działanie: ↑ ryzyka krwawienia. Monitorować liczbę płytek i incydenty krwawień
	Abirateron, kryzotynib, doksorubicyna, enzalutamid, erdafitynib, idelalizyby, imatynib, lapatynib, nilotynib, sunitynib, tamoksyfen, takrolimus, wandetanib, winblastyna	Silne inhibitory CYP3A4 i/lub P-gp. Unikać tego połączenia
Rywaroksaban	Bemurafenib, dazatynib, ibrytumomab, ibrutynib, nintedanib, obinutuzumab, pazopaniab, rybocyklid, wemurafenib, zanobrutynib	Addytywne działanie: ↑ ryzyka krwawienia. Monitorować liczbę płytek i incydenty krwawień
	Abirateron, doksorubicyna, idelalizyby, imatynib, nilotynib, sunitynib, wandetanib	Silne inhibitory CYP3A4 i/lub P-gp. Unikać tego połączenia
	Akalabrutynib, bikalutamid, kryzotynib, cyklofosfamid, cyklosporyna, dazatynib, docetaksel, enzalutamid, etopozyd, idarubicyna, ifosfamid, lapatynib, paklitaksel, sirolimus, takrolimus, tamoksyfen, temsirolimus, alkaloidy <i>Vinca</i>	Słabe inhibitory CYP3A4 i/lub P-gp, ↑ ryzyka krwawienia. Konieczna ostrożność w przypadku łączenia takich leków lub obecności ≥2 czynników ryzyka krwawienia
	Apalutamid, lorlatynib	↓ ekspozycji na rywaroksaban. Unikać jednoczesnego podawania

Piśmiennictwo [109–122]

Skróty: ACEI, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagoniści receptora angiotensynowego; CYP, cytochrom P450; EKG, elektrokardiogram; LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie nienależące do grupy antagonistów witaminy K; OATP1B1, polipeptyd 1B1 transportujący aniony organiczne; P-gp, glikoproteina P; QTc, skorygowany odstępek QT

4.1. Zaburzenia rytmu serca

4.1.1. Migotanie przedsionków

Tabela S18. Leki przeciwnowotworowe, które mogą wywołać migotanie przedsionków

Klasa leków	Leki
Inhibitory syntezy androgenów	Abirateron
Leki alkilujące	Bendamustyna, busulfan, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, ifosfamid, melphalan
Antymetabolity	Azacytydyna, kapecytabina, klofarabina, cytarabina, fluorouracyl, gemcytabina, pentostatyna
Antracykliny	Dokсорubicyna, mitoksantron, idarubicyna
Inhibitory CD20	Obinutuzumab, rytuksymab
Inhibitory CD38	Daratumumab
Inhibitory CD52	Alemtuzumab
Antagoniści GnRH	Degarelik
Inhibitory deacetylazy histonów	Panobinostat
ICI	Ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, awelumab, durwalumab
IMiD	Lenalidomid, pomalidomid, talidomid
PI	Bortezomib, karfilzomib
TKI	Inhibitory BCR-ABL: bozutyńib, dazatyńib, imatynyńib, nilotyńib, ponatynyńib BTK: akalabrutynyńib, ibrutynyńib Inhibitory VEGF: sorafenib, sunitynyńib, aksytyńib, pazopanib, kabozantynyńib, tiwozanib, lenwatynyńib, wandetanib Wielocelowe inhibitory kinaz: midostauryna
Taksany	Docetaksel, paklitaksel
Inne	Mitotan Aldesleukina

Piśmiennictwo [113]

Skróty: BCR-ABL, *breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus*; BTK, kinaza tyrozynowa Brutona; CD, antygen różnicowania komórkowego; GnRH, gonadoliberyna; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; IMiD, leki immunomodulujące; PI, inhibitory proteasomu; TKI, inhibitor kinazy tyrozynowej; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

5. SZCZEGÓLNE POPULACJE

5.1. Ciężarne pacjentki z chorobą nowotworową

Tabela S19. Leczenie systemowe i leki wspomagające u ciężarnych pacjentek z chorobą nowotworową

Chemioterapia jest przeciwwskazana w pierwszym trymestrze ciąży
Dawkowanie chemioterapeutyków podczas ciąży powinno być oparte na aktualnej masie ciała
Po 14 tygodniach ciąży możliwe jest podawanie niektórych leków przeciwnowotworowych, w tym taksanów, związków platyny, antracyklin, etopozydu i bleomycyny
Do czasu uzyskania danych na temat bezpieczeństwa należy unikać stosowania leków celowanych podczas ciąży
Inhibitory VEGF i leki antyangiogenne są przeciwwskazane podczas ciąży
W razie potrzeby można stosować metoklopramid, antagonistów receptora 5-hydroksytryptaminy, ranitydynę, PPI, metylprednizolon, prednizolon oraz hydrokortyzon
Nie zaleca się chemioterapii po upływie 34 tygodni ciąży, aby można było uzyskać 3-tygodniowe okno między ostatnim cyklem chemioterapii a rozwiązaniem ciąży

Piśmiennictwo [114]

Skróty: PPI, inhibitory pompy protonowej; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

Piśmiennictwo

- Reeh J, Thering CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019; 40(18): 1426–1435, doi: [10.1093/eurheartj/ehy806](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy806), indexed in Pubmed: 30561616.
- Aboyans V, Criqui M, Abraham P, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126(24): 2890–2909, doi: [10.1161/cir.0b013e318276fbc](https://doi.org/10.1161/cir.0b013e318276fbc), indexed in Pubmed: 23159553.
- Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al. PROG-IMT and the Proof-ATHERO Study Groups. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: meta-analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients. *Circulation*. 2020; 142(7): 621–642, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361), indexed in Pubmed: 32546049.
- Hijmering ML, Stroes ES, Pasterkamp G, et al. Variability of flow mediated dilation: consequences for clinical application. *Atherosclerosis*. 2001; 157(2): 369–373, doi: [10.1016/s0021-9150\(00\)00748-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(00)00748-6), indexed in Pubmed: 11472736.
- De Roos NM, Bots ML, Schouten EG, et al. Within-subject variability of flow-mediated vasodilation of the brachial artery in healthy men and women: implications for experimental studies. *Ultrasound Med Biol*. 2003; 29(3): 401–406, doi: [10.1016/s0301-5629\(02\)00709-3](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(02)00709-3), indexed in Pubmed: 12706191.
- Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, et al. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J*. 2005; 26(4): 363–368, doi: [10.1093/eurheartj/ehi017](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi017), indexed in Pubmed: 15618057.
- Moerland M, Kales AJ, Schrier L, et al. Evaluation of the EndoPAT as a tool to assess endothelial function. *Int J Vasc Med*. 2012; 2012: 904141, doi: [10.1155/2012/904141](https://doi.org/10.1155/2012/904141), indexed in Pubmed: 22500237.
- Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J*. 2012; 33(22): 2771–2782b, doi: [10.1093/eurheartj/ehs246](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs246), indexed in Pubmed: 22915165.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Association. *Stroke*. 2018; 49(3): e46–e110, doi: [10.1161/STR.0000000000000158](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158), indexed in Pubmed: 29367334.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(7): 2064–2089, doi: [10.1161/STR.0b013e318296aeca](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca), indexed in Pubmed: 23652265.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(18): 2231–2264, doi: [10.1016/j.jacc.2018.08.1038](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038), indexed in Pubmed: 30153967.
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021; 42(14): 1289–1367, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa575](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575), indexed in Pubmed: 32860058.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393), indexed in Pubmed: 28886621.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the task force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020; 41(3): 407–477, doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425), indexed in Pubmed: 31504439.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 763–816, doi: [10.1093/eurheartj/ehx095](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095), indexed in Pubmed: 28886620.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: 30165516.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227–3337, doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484), indexed in Pubmed: 34458905.
- van den Born BJH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019; 5(1): 37–46, doi: [10.1093/ehjcvp/pyy032](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pyy032), indexed in Pubmed: 30165588.
- Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(6), doi: [10.1161/JAHA.116.003264](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003264), indexed in Pubmed: 27317349.
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021; 42(35): 3427–3520, doi: [10.1093/eurheartj/ehab364](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364), indexed in Pubmed: 34455430.
- Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia: the task force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020; 41(5): 655–720, doi: [10.1093/eurheartj/ehz467](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467), indexed in Pubmed: 31504425.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022; 43(40): 3997–4126, doi: [10.1093/eurheartj/ehac262](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262), indexed in Pubmed: 36017572.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373–498, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612), indexed in Pubmed: 32860505.
- Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J*. 2022; 43(4): 280–299, doi: [10.1093/eurheartj/ehab674](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674), indexed in Pubmed: 34904661.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–3726, doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368), indexed in Pubmed: 34447992.
- Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, et al. Diseased skeletal muscle: a non-cardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(17): 1819–1824, doi: [10.1016/j.jacc.2011.08.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.026), indexed in Pubmed: 21962825.
- Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(14): 1540–1549, doi: [10.1016/j.jacc.2018.01.070](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.070), indexed in Pubmed: 29622161.
- Delombaerde D, Vervloet D, Franssen C, et al. Clinical implications of isolated troponinemia following immune checkpoint inhibitor therapy. *ESMO Open*. 2021; 6(4): 100216, doi: [10.1016/j.esmoop.2021.100216](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100216), indexed in Pubmed: 34271309.
- Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(24): 3158–3176, doi: [10.1016/j.jacc.2018.09.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072), indexed in Pubmed: 30545455.
- Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(11): 1945–1960, doi: [10.1002/ehjhf.1920](https://doi.org/10.1002/ehjhf.1920), indexed in Pubmed: 32463967.
- Armenian SH, Lacchetti C, Lenihan D, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017; 35(8): 893–911, doi: [10.1200/JCO.2016.70.5400](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400), indexed in Pubmed: 27918725.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020; 31(2): 171–190, doi: [10.1016/j.annonc.2019.10.023](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023), indexed in Pubmed: 31959335.
- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*.

- 2022; 43(38): 3618–3731, doi: [10.1093/eurheartj/ehac237](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237), indexed in Pubmed: [36017548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017548/).
34. Zamorano J, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016; 37(36): 2768–2801, doi: [10.1093/eurheartj/ehw211](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211), indexed in Pubmed: [27567406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567406/).
 35. Salz T, Zabor EC, de Nully Brown P, et al. Preexisting cardiovascular risk and subsequent heart failure among non-Hodgkin lymphoma survivors. *J Clin Oncol*. 2017; 35(34): 3837–3843, doi: [10.1200/JCO.2017.72.4211](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.4211), indexed in Pubmed: [28922087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922087/).
 36. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015; 131(22): 1981–1988, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777), indexed in Pubmed: [25948538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25948538/).
 37. Thavendirathan P, Abdel-Qadir H, Fischer HD, et al. Risk-imaging mismatch in cardiac imaging practices for women receiving systemic therapy for early-stage breast cancer: a population-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2018; 36(30): 2980–2987, doi: [10.1200/JCO.2018.77.9736](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.9736), indexed in Pubmed: [29791284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791284/).
 38. Florido R, Smith KL, Cuomo KK, et al. Cardiotoxicity from human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) targeted therapies. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9): e006915, doi: [10.1161/JAHA.117.006915](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006915), indexed in Pubmed: [28939718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939718/).
 39. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3859–3865, doi: [10.1200/JCO.2006.09.1611](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1611), indexed in Pubmed: [17646669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17646669/).
 40. Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy. *NPJ Precis Oncol*. 2018; 2: 13, doi: [10.1038/s41698-018-0056-z](https://doi.org/10.1038/s41698-018-0056-z), indexed in Pubmed: [30202791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30202791/).
 41. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2015; 33(35): 4210–4218, doi: [10.1200/JCO.2015.62.4718](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4718), indexed in Pubmed: [26371140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371140/).
 42. Hamnvik OPR, Chouei TK, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer*. 2015; 121(2): 311–319, doi: [10.1002/cncr.28972](https://doi.org/10.1002/cncr.28972), indexed in Pubmed: [25236375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25236375/).
 43. Aghel N, Lipton JH, Atenafu EG, et al. Cardiovascular events after exposure to nilotinib in chronic myeloid leukemia: long-term follow-up. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(12): 870–878.e1, doi: [10.1016/j.clml.2017.07.006](https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.07.006), indexed in Pubmed: [28803825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803825/).
 44. Dahlén T, Edgren G, Lambe M, et al. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2016; 165(3): 161–166, doi: [10.7326/M15-2306](https://doi.org/10.7326/M15-2306), indexed in Pubmed: [27295519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295519/).
 45. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(5): 612–621, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00080-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00080-2), indexed in Pubmed: [27083332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27083332/).
 46. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017; 102(10): 1796–1805, doi: [10.3324/haematol.2017.171041](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.171041), indexed in Pubmed: [28751558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751558/).
 47. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(8): e198890, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2019.8890](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8890), indexed in Pubmed: [31397860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31397860/).
 48. Chen JH, Lenihan DJ, Phillips SE, et al. Cardiac events during treatment with proteasome inhibitor therapy for multiple myeloma. *Cardiooncology*. 2017; 3: 4, doi: [10.1186/s40959-017-0023-9](https://doi.org/10.1186/s40959-017-0023-9), indexed in Pubmed: [32154000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154000/).
 49. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2019; 37(22): 1946–1955, doi: [10.1200/JCO.19.00231](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00231), indexed in Pubmed: [31188726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31188726/).
 50. Li W, Garcia D, Cornell RF, et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review. *JAMA Oncol*. 2017; 3(7): 980–988, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.3350](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3350), indexed in Pubmed: [27632640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27632640/).
 51. Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(13): 1714–1727, doi: [10.1016/j.jacc.2019.07.079](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.079), indexed in Pubmed: [31558256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558256/).
 52. Awadalla M, Golden DL, Mahmood SS, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(16): 1755–1764, doi: [10.1016/j.jacc.2018.02.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037), indexed in Pubmed: [29567210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567210/).
 53. Alibhai SMH, Duong-Hua M, Sutradhar R, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol*. 2009; 27(21): 3452–3458, doi: [10.1200/JCO.2008.20.0923](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.0923), indexed in Pubmed: [19506162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506162/).
 54. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol*. 2015; 68(3): 386–396, doi: [10.1016/j.eururo.2014.11.039](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.039), indexed in Pubmed: [25484142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25484142/).
 55. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018; 36(24): 2465–2472, doi: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909), indexed in Pubmed: [29860922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860922/).
 56. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor t-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(25): 3099–3108, doi: [10.1016/j.jacc.2019.10.038](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.038), indexed in Pubmed: [31856966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31856966/).
 57. Lefebvre B, Kang Yu, Smith AM, et al. Cardiovascular effects of CARR cell therapy: a retrospective study. *JACC CardioOncol*. 2020; 2(2): 193–203, doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.012), indexed in Pubmed: [32776016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32776016/).
 58. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, et al. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(23): 2319–2328, doi: [10.1016/j.jacc.2013.01.090](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.090), indexed in Pubmed: [23583253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583253/).
 59. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(6): 1007–1017, doi: [10.1001/jamainternmed.2015.1180](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1180), indexed in Pubmed: [25915855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25915855/).
 60. Armenian SH, Sun CL, Vase T, et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood*. 2012; 120(23): 4505–4512, doi: [10.1182/blood-2012-06-437178](https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-437178), indexed in Pubmed: [23034279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23034279/).
 61. Chow EJ, Baker KS, Lee SJ, et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014; 32(3): 191–198, doi: [10.1200/JCO.2013.52.6582](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.6582), indexed in Pubmed: [24297944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24297944/).
 62. Bhatia S. Genetics of anthracycline cardiomyopathy in cancer survivors. *JACC CardioOncol*. 2020; 2(4): 539–552, doi: [10.1016/j.jacc.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.006), indexed in Pubmed: [33364618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33364618/).
 63. Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, et al. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat Genet*. 2015; 47(9): 1079–1084, doi: [10.1038/ng.3374](https://doi.org/10.1038/ng.3374), indexed in Pubmed: [26237429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26237429/).
 64. Blanco JG, Sun CL, Landier W, et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes—a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(13): 1415–1421, doi: [10.1200/JCO.2011.34.8987](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8987), indexed in Pubmed: [22124095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22124095/).
 65. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2019; 140(1): 31–41, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934), indexed in Pubmed: [30987448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987448/).
 66. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*. 2005; 112(24): 3754–3762, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576850](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576850), indexed in Pubmed: [16330681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330681/).
 67. Kattih B, Shirvani A, Klement P, et al. IDH1/2 mutations in acute myeloid leukemia patients and risk of coronary artery disease and cardiac

- dysfunction-a retrospective propensity score analysis. *Leukemia*. 2021; 35(5): 1301–1316, doi: [10.1038/s41375-020-01043-x](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01043-x), indexed in Pubmed: 32948843.
68. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(23): 2355–2362, doi: [10.1016/j.jacc.2013.02.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.072), indexed in Pubmed: 23583763.
 69. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(20): 2281–2290, doi: [10.1016/j.jacc.2018.02.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.049), indexed in Pubmed: 29540327.
 70. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018; 94: 126–137, doi: [10.1016/j.ejca.2018.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.005), indexed in Pubmed: 29567630.
 71. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(1): 81–89, doi: [10.1002/ehf.196](https://doi.org/10.1002/ehf.196), indexed in Pubmed: 25410653.
 72. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(9): 988–989, doi: [10.1016/j.jacc.2011.05.025](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.025), indexed in Pubmed: 21851890.
 73. Gulati G, Heck S, Ree A, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016; 37(21): 1671–1680, doi: [10.1093/eurheartj/ehw022](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw022), indexed in Pubmed: 26903532.
 74. Gulati G, Heck SL, Røsjø H, et al. Neurohormonal blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in breast cancer patients: results from the PRADA (prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy) study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(11): e006513, doi: [10.1161/JAHA.117.006513](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006513), indexed in Pubmed: 29118031.
 75. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction during Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): extended follow-up of a 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Circulation*. 2021; 143(25): 2431–2440, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698), indexed in Pubmed: 33993702.
 76. Guglin M, Krischer J, Tamura R, et al. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(22): 2859–2868, doi: [10.1016/j.jacc.2019.03.495](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.495), indexed in Pubmed: 31171092.
 77. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017; 35(8): 870–877, doi: [10.1200/JCO.2016.68.7830](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.7830), indexed in Pubmed: 27893331.
 78. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016; 2(8): 1030–1037, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.1726](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1726), indexed in Pubmed: 27348762.
 79. Huang S, Zhao Q, Yang ZG, et al. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity-a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev*. 2019; 24(3): 325–333, doi: [10.1007/s10741-018-9755-3](https://doi.org/10.1007/s10741-018-9755-3), indexed in Pubmed: 30523513.
 80. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC CardioOncol*. 2019; 1(1): 54–65, doi: [10.1016/j.jacc.2019.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.006), indexed in Pubmed: 33083790.
 81. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, et al. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021; 16(2): 477–486, doi: [10.1007/s11739-020-02508-8](https://doi.org/10.1007/s11739-020-02508-8), indexed in Pubmed: 33011930.
 82. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC CardioOncol*. 2019; 1(1): 68–79, doi: [10.1016/j.jacc.2019.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.003), indexed in Pubmed: 34396164.
 83. Li X, Li Y, Zhang T, et al. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2020; 151: 104577, doi: [10.1016/j.phrs.2019.104577](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104577), indexed in Pubmed: 31790821.
 84. Fang K, Zhang Y, Liu W, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2021; 26(1): 101–109, doi: [10.1007/s10741-019-09906-x](https://doi.org/10.1007/s10741-019-09906-x), indexed in Pubmed: 31900787.
 85. Alberts DS, Muggia FM, Carmichael J, et al. Efficacy and safety of liposomal anthracyclines in phase I/II clinical trials. *Semin Oncol*. 2004; 31(6 Suppl 13): 53–90, doi: [10.1053/j.seminoncol.2004.08.010](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2004.08.010), indexed in Pubmed: 15717738.
 86. Gabizon AA, Patil Y, La-Beck NM. New insights and evolving role of pegylated liposomal doxorubicin in cancer therapy. *Drug Resist Updat*. 2016; 29: 90–106, doi: [10.1016/j.drug.2016.10.003](https://doi.org/10.1016/j.drug.2016.10.003), indexed in Pubmed: 27912846.
 87. BC Cancer. DRUG NAME: doxorubicin pegylated liposomal. BC Cancer Drug Manual 2020. http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/DrugIndex/Doxorubicinpegylatedliposomal_monograph.pdf.
 88. Chemocare. Doxorubicin Liposomal – Drug Information n.d.
 89. O'Brien MER, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004; 15(3): 440–449, doi: [10.1093/annonc/mdh097](https://doi.org/10.1093/annonc/mdh097), indexed in Pubmed: 14998846.
 90. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19(5): 1444–1454, doi: [10.1200/JCO.2001.19.5.1444](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.5.1444), indexed in Pubmed: 11230490.
 91. Safra T, Muggia F, Jeffers S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol*. 2000; 11(8): 1029–1033, doi: [10.1023/a:1008365716693](https://doi.org/10.1023/a:1008365716693), indexed in Pubmed: 11038041.
 92. Skubitz KM, Blaes AH, Konety SH, et al. Cardiac safety profile of patients receiving high cumulative doses of pegylated-liposomal doxorubicin: use of left ventricular ejection fraction is of unproven value. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017; 80(4): 787–798, doi: [10.1007/s00280-017-3420-8](https://doi.org/10.1007/s00280-017-3420-8), indexed in Pubmed: 28856562.
 93. Blank N, Laskov I, Kessous R, et al. Absence of cardiotoxicity with prolonged treatment and large accumulating doses of pegylated liposomal doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017; 80(4): 737–743, doi: [10.1007/s00280-017-3412-8](https://doi.org/10.1007/s00280-017-3412-8), indexed in Pubmed: 28801766.
 94. Yildirim Y, Gultekin E, Avcı ME, et al. Cardiac safety profile of pegylated liposomal doxorubicin reaching or exceeding lifetime cumulative doses of 550 mg/m² in patients with recurrent ovarian and peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008; 18(2): 223–227, doi: [10.1111/j.1525-1438.2007.00992.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00992.x), indexed in Pubmed: 17511800.
 95. Gabizon AA, Lyass O, Berry GJ, et al. Cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil/Caelyx) demonstrated by endomyocardial biopsy in patients with advanced malignancies. *Cancer Invest*. 2004; 22(5): 663–669, doi: [10.1081/cnv-200032899](https://doi.org/10.1081/cnv-200032899), indexed in Pubmed: 15581046.
 96. Kesterson JP, Odunsi K, Lele S. High cumulative doses of pegylated liposomal doxorubicin are not associated with cardiac toxicity in patients with gynecologic malignancies. *Chemotherapy*. 2010; 56(2): 108–111, doi: [10.1159/000312644](https://doi.org/10.1159/000312644), indexed in Pubmed: 20407236.
 97. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021; 14(3): e000082, doi: [10.1161/HCG.0000000000000082](https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000082), indexed in Pubmed: 33896190.

98. Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, et al. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res.* 2019; 115(5): 878–894, doi: [10.1093/cvr/cvz020](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz020), indexed in Pubmed: [30698686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30698686/).
99. Salem JE, Nguyen LS, Moslehi JJ, et al. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *Eur Heart J.* 2021; 42(38): 3915–3928, doi: [10.1093/eurheartj/ehab362](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab362), indexed in Pubmed: [34370839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34370839/).
100. AZCERT. [CredibleMeds.org](https://crediblemeds.org) n.d.
101. FDA. [Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs](https://www.fda.gov/drugs). US Food and Drug Administration, n.d.
102. EMA. [Medicines | European Medicines Agency](https://www.ema.europa.eu). European Medicines Agency Science Medicines Health, n.d.
103. Alblooshi R, Kanfar S, Lord B, et al. Clinical prevalence and outcome of cardiovascular events in the first 100 days postallogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Eur J Haematol.* 2021; 106(1): 32–39, doi: [10.1111/ejh.13482](https://doi.org/10.1111/ejh.13482), indexed in Pubmed: [32599663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599663/).
104. Rotz SJ, Ryan TD, Hayek SS. Cardiovascular disease and its management in children and adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 51(4): 854–869, doi: [10.1007/s11239-020-02344-9](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02344-9), indexed in Pubmed: [33230704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230704/).
105. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Guha A, et al. Cardiovascular risk assessment and management of patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(3): 544–551, doi: [10.1038/s41409-020-01080-1](https://doi.org/10.1038/s41409-020-01080-1), indexed in Pubmed: [33130819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33130819/).
106. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood.* 2007; 110(9): 3463–3471, doi: [10.1182/blood-2006-10-054080](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-054080), indexed in Pubmed: [17664354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17664354/).
107. López-Fernández T, Vadillo IS, de la Guía AL, et al. Cardiovascular issues in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Curr Treat Options Oncol.* 2021; 22(6): 51, doi: [10.1007/s11864-021-00850-3](https://doi.org/10.1007/s11864-021-00850-3), indexed in Pubmed: [33939030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33939030/).
108. Ohmoto A, Fuji S. Cardiac complications associated with hematopoietic stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(11): 2637–2643, doi: [10.1038/s41409-021-01427-2](https://doi.org/10.1038/s41409-021-01427-2), indexed in Pubmed: [34381168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34381168/).
109. Tamargo J. Cardiovascular drugs — from A to Z. In: Kaski JC, Kjeldsen KP. ed. *The ESC Handbook on Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford 2019: 413–812.
110. Preston CL. *Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. 12th ed. Pharmaceutical Press, London 2020.
111. Kaski JK, Haywood C, Mahida S, Baker S, Khong T, Tamargo J. *Drugs in cardiology*. Oxford University Press, Oxford 2010.
112. Brunton L, Knollmann B, Dandan RH. *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw - H Hill Education, New York 2018.
113. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021; 7(4): 312–320, doi: [10.1093/ehjcvp/pvaa037](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa037), indexed in Pubmed: [32353110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353110/).
114. Amant F, Berveiller P, Boere IA, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol.* 2019; 30(10): 1601–1612, doi: [10.1093/annonc/mdz228](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz228), indexed in Pubmed: [31435648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435648/).