

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Studium kształcenia podyplomowego

Wydział Farmaceutyczny

**Klinicznie istotne interakcje leków przeciwbakteryjnych u
pacjentów hospitalizowanych –
przegląd piśmiennictwa i znaczenie dla bezpieczeństwa
farmakoterapii.**

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

mgr farm. Aleksandra Malamis-Stanowska

Kierownik specjalizacji dr n. farm. Monika Gasztych

Spis treści

1. Wstęp
2. Interakcje lekowe – definicja i klasyfikacja
3. Czynniki ryzyka występowania interakcji lekowych
4. Najważniejsze interakcje antybiotyków
 - 4.1. Antybiotyki β -laktamowe
 - 4.2. Makrolidy
 - 4.3. Linkozamidy
 - 4.4. Tetracykliny
 - 4.5. Fluorochinolony
 - 4.6. Aminoglikozydy
 - 4.7. Linezolid
5. Podsumowanie i wnioski
6. Bibliografia

1. Wstęp

Niekorzystne interakcje między jednocześnie stosowanym lekami stanowią istotny problem w opiece nad pacjentami hospitalizowanymi, ponieważ mogą prowadzić do pogorszenia stanu zdrowia, wydłużenia czasu hospitalizacji oraz zwiększenia ryzyka powikłań. Według metaanalizy opublikowanej w 2023 roku potencjalne interakcje lek-lek występowały u 64,9% pacjentów hospitalizowanych, natomiast 17,17% stanowiły interakcje klinicznie jawne, prowadzące do wystąpienia objawów niepożądanych [1]. Szczególne znaczenie w tym kontekście mają antybiotyki, które należą do najczęściej stosowanych grup leków w leczeniu szpitalnym [2]. Są one podstawą terapii zakażeń zarówno w leczeniu empirycznym, jak i celowanym. Z tego względu identyfikacja i monitorowanie potencjalnych interakcji z udziałem leków przeciwbakteryjnych stanowią ważny element zapewnienia skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii u pacjentów hospitalizowanych.

2. Interakcje lekowe – definicja i klasyfikacja

Interakcje lekowe są zjawiskiem polegającym na zmianie działania jednego leku pod wpływem jednoczesnego stosowania innego produktu leczniczego, żywności, suplementu diety lub substancji pochodzenia roślinnego. W wyniku interakcji może dojść do nasilenia lub osłabienia efektu terapeutycznego, a także do zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W kontekście antybiotykoterapii należy pamiętać, że zjawisko to może prowadzić zarówno do nasilenia toksyczności leków przeciwbakteryjnych jak również do obniżenia ich skuteczności w walce z patogenem [3].

Ze względu na mechanizm powstawania interakcje lekowe dzieli się na farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

Interakcje farmakokinetyczne wpływają na losy leków w organizmie poprzez zmianę jego wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu lub wydalania (ADME). Mogą prowadzić zarówno do zwiększenia stężenia leku i ryzyka toksyczności, jak i do zmniejszenia jego skuteczności terapeutycznej. Szczególnie istotne znaczenie mają interakcje wynikające z hamowania lub indukowania enzymów cytochromu P450 [4,5].

Interakcje farmakodynamiczne zachodzą natomiast na poziomie mechanizmu działania leków. Mogą mieć charakter synergistyczny, prowadząc do nasilenia efektu terapeutycznego lub toksycznego, albo antagonistyczny, gdy jeden lek osłabia działanie drugiego [4,5].

3. Czynniki ryzyka występowania interakcji lekowych

Najważniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko interakcji lekowych jest polifarmakoterapia, czyli jednoczesne stosowanie wielu leków. Wraz ze wzrostem liczby przyjmowanych preparatów znacząco rośnie prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych interakcji [6].

Do grup szczególnie narażonych należą osoby w podeszłym wieku. Fizjologiczne zmiany związane ze starzeniem organizmu, zwłaszcza pogorszenie czynności nerek i wątroby oraz współistnienie wielu chorób przewlekłych, wpływają na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków, zwiększając ryzyko działań niepożądanych [6,7].

Istotnym czynnikiem ryzyka są również niewydolność nerek i wątroby, uwarunkowania genetyczne wpływające na aktywność enzymów metabolizujących leki, a także jednoczesne stosowanie preparatów ziołowych, suplementów diety i produktów spożywczych mogących wpływać na metabolizm leków [8,9].

W warunkach szpitalnych wysokie ryzyko wynika z częstego stosowania terapii skojarzonej oraz ciężkiego stanu pacjenta hospitalizowanego.

4. Najważniejsze interakcje antybiotyków

Znaczenie kliniczne interakcji antybiotyków jest zróżnicowane i zależy zarówno od właściwości konkretnego leku przeciwbakteryjnego, jak i od równocześnie stosowanej farmakoterapii. Do szczególnie ważnych należą interakcje prowadzące do zmiany stężenia leku o wąskim indeksie terapeutycznym we krwi, zaburzeń rytmu serca, krwawień i neurotoksyczności. Klinicznie istotne interakcje opisano między innymi dla beta-laktamów, makrolidów, fluorochinolonów, linezolidu i aminoglikozydów [10].

4.1 Antybiotyki β -laktamowe

Antybiotyki β -laktamowe należą do najczęściej stosowanych leków w terapii zakażeń bakteryjnych. Do tej grupy zalicza się penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy, monobaktamy. Mechanizm działania polega na hamowaniu biosyntezy warstwy peptydoglikanu ściany komórkowej bakterii, co odpowiada za ich właściwości bakteriobójcze. Zakres działania zależy od grupy, do której należą i może być dość szeroki, obejmując bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne oraz drobnoustroje beztlenowe [11].

Jedną z ważniejszych klinicznie grup interakcji antybiotyków β -laktamowych są interakcje z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, szczególnie antagonistami witaminy K, takimi jak warfaryna i acenokumarol. Podczas antybiotykoterapii może dochodzić do zwiększenia wartości INR i nasilenia działania przeciwzakrzepowego, a w konsekwencji do wzrostu ryzyka krwawień. Mechanizm tej interakcji jest złożony. Antybiotykoterapia może prowadzić do zmniejszenia liczebności bakterii jelitowych

uczestniczących w dostarczaniu witaminy K, natomiast infekcja, zmiany sposobu żywienia oraz stan ogólny pacjenta mogą dodatkowo wpływać na odpowiedź na leczenie przeciwzakrzepowe. Znanie są także przypadki zmniejszania wartości INR po jednoczesnym zastosowaniu kloksacyliny i warfaryny[2,3,12].

Z klinicznego punktu widzenia podczas rozpoczynania i kończenia antybiotykoterapii u chorego przyjmującego antagonistę witaminy K wskazane jest częstsze monitorowanie INR oraz obserwacja pod kątem objawów krwawienia

Penicyliny, a w określonych sytuacjach również inne antybiotyki β -laktamowe, mogą wpływać na eliminację metotreksatu. Szczególne znaczenie ma to u pacjentów otrzymujących duże dawki tego leku w leczeniu onkologicznym. Konkurencja o mechanizmy wydzielania kanalikowego w nerkach może prowadzić do zmniejszenia klirensu metotreksatu, wydłużenia ekspozycji na lek i zwiększenia jego toksyczności. Konsekwencjami mogą być m.in. mielosupresja, zapalenie błon śluzowych, hepatotoksyczność oraz nefrotoksyczność. Ryzyko wzrasta dodatkowo u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania leków wymagane może być intensywniejsze monitorowanie stężenia metotreksatu, parametrów nerkowych i morfologii krwi oraz odpowiednie dostosowanie postępowania terapeutycznego [10].

Podczas stosowania cefalosporyn może dochodzić do nasilenia nefrotoksyczności aminoglikozydów i diuretyków pętlowych. Problem dotyczy szczególnie cefalosporyn III generacji [2]. Z kolei kwas acetylosalicylowy, indometacyna, sulfonamidy, diuretyki pętlowe i tiazydowe hamują wydzielanie kanalikowe penicyliny krystalicznej i przedłużają jej okres półtrwania w organizmie [3].

Wchłanianie cefakloru i cefuroksymu jest osłabione przez leki zobojętniające kwas żołądkowy, inhibitory pompy protonowej oraz antagonistów receptora H₂ [2].

Szczególnie istotną i dobrze udokumentowaną interakcją jest jednoczesne stosowanie karbapenemów, takich jak meropenem, imipenem z cylastatyną czy ertapenem, z kwasem walproinowym lub walproinianami. Karbapenemy mogą powodować szybkie i znaczne zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego we krwi, prowadząc do utraty kontroli napadów padaczkowych.

Interakcji obejmuje przede wszystkim zaburzenie krążenia jelitowo-wątrobowego walproinianu i nasilenie jego eliminacji. Za najbardziej prawdopodobny mechanizm uznaje się hamowanie hydralazy acetylopeptydowej, enzymu uczestniczącego w hydrolizie glukuronidu walproinianu do postaci aktywnej. Zahamowanie tego procesu prowadzi do zaniku odzyskiwania leku i gwałtownego spadku jego stężenia w surowicy. Rozważa się również inne mechanizmy, jednak ich rola nie została ostatecznie potwierdzona. Znaczenie kliniczne interakcji jest na tyle duże, że jednoczesnego stosowania karbapenemów i kwasu walproinowego zasadniczo należy unikać. Samo zwiększenie dawki walproinianu często nie pozwala na skuteczne skompensowanie gwałtownego spadku jego stężenia. W przypadku konieczności

zastosowania karbapenemu należy rozważyć alternatywne leczenie przeciwpadaczkowe lub, jeśli jest to możliwe z mikrobiologicznego i klinicznego punktu widzenia, wybór antybiotyku z innej grupy.

4.2 Makrolidy

Makrolidy to grupa antybiotyków, które wiążą się z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego, hamując syntezę białek. Działają przede wszystkim bakteriostatycznie, ograniczając namnażanie się bakterii. Ich spektrum obejmuje głównie bakterie Gram-dodatnie oraz patogeny atypowe, co czyni je przydatnymi zwłaszcza w zakażeniach dróg oddechowych. Do najważniejszych przedstawicieli należą erytromycyna i klarytromycyna oraz azytromycyna. W praktyce klinicznej istotną różnicą między nimi jest potencjał interakcji. Erytromycyna i klarytromycyna silniej hamują izoenzym CYP3A4, natomiast azytromycyna ma pod tym względem znacznie korzystniejszy profil [3].

Hamowanie CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia stężenia leków metabolizowanych tą drogą, takich jak statyny, antagoniści kanału wapniowego, benzodiazepiny, karbamazepina, cyklosporyna, takrolimus. Co może skutkować nasileniem działań niepożądanych. [11]

W tabeli 1 zebrano najważniejsze leki metabolizowane przez CYP3A4 i hamujące jego aktywność, wchodzące w interakcje z opisanymi makrolidami.

Tabela 1. Najważniejsze leki metabolizowane przez CYP3A4 oraz leki i pokarmy hamujące aktywność CYP3A4

Leki metabolizowane przez CYP3A4	Leki i pokarmy hamujące aktywność CYP3A4
amitryptylina fluoksetyna, mirtazapina, trazodon, haloperydol, diazepam, alprazolam, zaleplon, zolpidem, fentanyl, tramadol, azytromycyna, amiodaron, nifedypina, simwastatyna i atorwastatyna, loratadyna, omeprazol i lansoprazol, etynyloestradol, sildenafil	fluoksetyna, sertralina, ketokonazol, itrakonazol, cizapryd, diltiazem, werapamil, kwas walproinowy, sok grejpfrutowy

Zielińska-Borkowska U., Woron J. (red.), *Antybiotykoterapia w intensywnej terapii. Podręcznik dla lekarzy*, s. 333.

Dodatkowo makrolidy, zwłaszcza erytromycyna i klarytromycyna, mogą wydłużać odstęp QT, co w skojarzeniu z innymi lekami o podobnym działaniu zwiększa ryzyko groźnych zaburzeń rytmu serca, w tym *torsade de poites*. Należy uważać więc na jednoczesne stosowanie z lekami przeciwarytmicznymi, przeciwpsychotycznymi oraz lekami indukującymi hipokaliemię (diuretyki pętlowe, glikokortykosteroidy stosowane systemowo, środki przeczyszczające)[2].

Jednoczesne stosowanie makrolidów i digoksyny może zwiększać jej stężenie w surowicy i prowadzić do poważnych działań niepożądanych dotyczących serca. Podczas terapii skojarzonej zaleca się monitorowanie digoksyny w krwi. Główny mechanizm tej interakcji dotyczy glikoproteiny P. Digoksyna jest jej substratem, natomiast klarytromycyna hamuje P-gp [14].

W praktyce klinicznej nie zaleca się łączenia klarytromycyny z fentanylem (zwiększone ryzyko depresji oddechowej), dihydropirydonowymi antagonistami wapnia (ryzyko ostrej niezapalnej niewydolności nerek), dabigatranem i rywaroksabanem (wzrost ryzyka krwawień) [2]. Dlatego przed włączeniem makrolidu wskazana jest

dokładna analiza całej farmakoterapii oraz rozważnie wyboru azytromycyny, jeśli jest to możliwe klinicznie.

4.3 Linkozamidy

Do linkozamidów zaliczamy linkomycynę i jej pochodną – klindamycynę, która wiąże się z podjednostką 50S rybosomu, hamując syntezę białek bakteryjnych przez co działa głównie bakteriostatycznie. Wykazują aktywność przede wszystkim wobec bakterii Gram-dodatnich i beztlenowych, co warunkuje ich zastosowanie w zakażeniach skóry, tkanek miękkich, kości oraz zakażeniach zębopochodnych. W kontekście interakcji istotne są interakcje farmakodynamiczne, w tym nasilenie i wydłużenie blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej lekami zwiotczającymi mięśnie, takimi jak wekuronium, rokuronium czy atrakurium, co zwiększa ryzyko przedłużonej depresji oddechowej. Opisywano również antagonizm z erytromycyną i chloramfenikolem na poziomie wiązania z podjednostką 50S, co uzasadnia unikanie takich skojarzeń. W zakresie farmakokinetyki klindamycyna jest metabolizowana głównie przez CYP3A4, dlatego ryfampicyna jako silny induktor może obniżać jej stężenia i skuteczność kliniczną; natomiast inhibitory CYP3A4 potencjalnie mogą zwiększać ekspozycję na lek. Dodatkowo opisywano przypadki wzrostu INR i ryzyka krwawień przy jednoczesnym stosowaniu z antagonistami witaminy K, co uzasadnia monitorowanie parametrów krzepnięcia [15,16]

4.4 Tetracykliny

Do grupy tetracyklin należą m.in. tetracyklina, doksycyklina i minocyklina, a także nowsze pochodne, takie jak tigecyklina, erawacyklina. Tetracykliny wykazują głównie działanie bakteriostatyczne poprzez wiązanie się z podjednostką 30S rybosomu bakteryjnego. Istotne klinicznie interakcje dotyczą przede wszystkim tetracyklin stosowanych doustnie. Leki te mogą tworzyć kompleksy z wielowartościowymi kationami, m.in. wapnia, magnezu, żelaza, glinu i cynku, co prowadzi do zmniejszenia ich wchłaniania z przewodu pokarmowego. Z tego względu jednoczesne stosowanie preparatów żelaza, suplementów mineralnych lub leków zobojętniających zawierających te pierwiastki może obniżać biodostępność antybiotyku. Ponadto opisano możliwość nasilenia działania przeciwkrzepliwego warfaryny przez doksycyklinę która wykazuje zdolność hamowania wytwarzania protrombiny. Prowadzi do wzrostu INR i zwiększenia ryzyka krwawienia, dlatego podczas takiego leczenia skojarzonego wskazane jest uważniejsze monitorowanie INR [2, 17,18].

4.5 Fluorochinolony

Fluorochinolony są syntetycznymi lekami przeciwbakteryjnymi o działaniu bakteriobójczym. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu bakteryjnych

topoizomerazy typu II oraz topoizomerazy IV, co prowadzi do zaburzenia syntezy DNA i w konsekwencji do śmierci komórki bakteryjnej. Do fluorochinolonów stosowanych w praktyce klinicznej należą przede wszystkim ciprofloksacyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna, ofloksacyna i norfloksacyna, przy czym poszczególne leki różnią się zakresem aktywności przeciwbakteryjnej, właściwościami farmakokinetycznymi oraz wskazaniami klinicznymi [18,19]

Jedną z najważniejszych interakcji farmakokinetycznych fluorochinolonów jest ich jednoczesne stosowanie z preparatami zawierającymi wielowartościowe kationy. Jony glinu, magnezu, wapnia, żelaza czy cynku mogą tworzyć z fluorochinolonami kompleksy w przewodzie pokarmowym, ograniczając wchłanianie antybiotyku po podaniu doustnym. Interakcja dotyczy m.in. leków zobojętniających sok żołądkowy, preparatów żelaza i cynku. Zmniejszenie biodostępności fluorochinolonu może prowadzić do obniżenia ekspozycji na antybiotyk, a w konsekwencji do nieskuteczności terapii [18]

Kolejnym mechanizmem interakcji jest wpływ niektórych fluorochinolonów na enzymy cytochromu P450. W badaniu wykazano, że podczas stosowania ciprofloksacyny klirens teofiliny ulegał zmniejszeniu, co wskazuje na możliwość zwiększenia jej ekspozycji i wystąpienia toksyczności. Potencjał poszczególnych fluorochinolonów do wywoływania tej interakcji nie jest jednakowy – lewofloksacyna i moksyflokscyna wykazują znacznie mniejszy wpływ na metabolizm teofiliny [20].

Fluorochinolony mogą wydłużać odstęp QT, dlatego ich jednoczesne stosowanie z innymi lekami o takim działaniu może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca. Ryzyko nie jest jednakowe dla całej grupy – spośród powszechnie stosowanych fluorochinolonów największy potencjał wydłużania QT przypisuje się moksyflokscynie. W praktyce szpitalnej szczególnej ostrożności wymagają pacjenci z dodatkowymi czynnikami predysponującymi do zaburzeń rytmu, w tym z zaburzeniami elektrolitowymi oraz otrzymujący równocześnie inne leki wydłużające odstęp QT.

Według najnowszych badań fluorochinolony i DOAC (bezpośrednie doustne leki przeciwkrzepliwne) mogą umiarkowanie zwiększać ryzyko krwawienia poprzez zwiększenie ogólnoustrojowego stężenia DOAC [22].

4.6 Aminoglikozydy

Aminoglikozydy są grupą antybiotyków o działaniu bakteriobójczym, wykazujących aktywność przede wszystkim wobec tlenowych bakterii Gram-ujemnych. Mechanizm ich działania polega na nieodwracalnym wiązaniu z podjednostką 30S rybosomu bakteryjnego. Do najczęściej stosowanych aminoglikozydów należą gentamycyna, amikacyna i tobramycyna, natomiast do tej grupy zalicza się również m.in. streptomycynę i plazomycynę [18]

Najważniejsze interakcje aminoglikozydów wynikają przede wszystkim z nasilenia ich działania nefrotoksycznego i ototoksycznego. Jednoczesne stosowanie

aminoglikozydów z innymi lekami o potencjale nefrotoksycznym, w szczególności z wankomycyną, może zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek. Ryzyko ototoksyczności może natomiast wzrastać podczas skojarzenia aminoglikozydów z diuretykami pętlowymi (furosemid, torasemid), a także innymi lekami o potencjale ototoksycznym. Aminoglikozydy mogą również nasilać blokadę nerwowo-mięśniową, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania z lekami zwiotczającymi mięśnie (wekuronium, atracurium), zwłaszcza w okresie okołoperacyjnym, ze względu na możliwość wystąpienia przedłużonej blokady i depresji oddechowej [11,24].

4.7 Linezolid

Linezolid jest syntetycznym antybiotykiem z grupy oksazolidynonów, wykazującym aktywność przede wszystkim wobec bakterii Gram-dodatnich, w tym szczepów MRSA oraz VRE. Mechanizm jego działania polega na wiązaniu z podjednostką 50S rybosomu co prowadzi do zahamowania syntezy białek bakteryjnych [18].

Linezolid wykazuje właściwości odwracalnego, nieselektywnego inhibitora monoaminooksydazy (MAO). Taki mechanizm działania wiąże się z licznymi interakcjami w połączeniu z SSRI (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) oraz innymi lekami przeciwdepresyjnymi a także z lekami opioidowymi wykazującymi aktywność serotonergiczną (tramadol, metadon czy fentanyl)[25].

Stosowanie linezolidu z ryfampicyną może obniżać stężenie linezolidu w surowicy do poziomu poniżej terapeutycznego. Jest to jednak dobre połączenie w leczeniu wielolekoopornych bakterii Gram-dodatnich, dlatego terapia skojarzona jest możliwa, ale wymaga monitorowania stężenia leków [11].

5. Podsumowanie i wnioski

Interakcje leków przeciwbakteryjnych stanowią istotny problem kliniczny, szczególnie u pacjentów hospitalizowanych, u których antybiotykoterapia często prowadzona jest równocześnie z leczeniem wielu chorób współistniejących. Przeprowadzony przegląd piśmiennictwa wskazuje, że poszczególne grupy antybiotyków różnią się zarówno mechanizmem powstawania interakcji, jak i ich potencjalnymi konsekwencjami klinicznymi. Interakcje te mogą mieć charakter farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny i prowadzić zarówno do zmniejszenia skuteczności leczenia przeciwbakteryjnego, jak i zwiększenia ryzyka działań niepożądanych oraz toksyczności stosowanej farmakoterapii.

Szczególnego znaczenia nabierają interakcje mogące prowadzić do poważnych następstw klinicznych, takich jak zaburzenia rytmu serca związane z wydłużeniem odstępu QT, nefro- i ototoksyczność, zaburzenia krzepnięcia, zespół serotoninowy czy zmiany stężenia leków o wąskim indeksie terapeutycznym. Ryzyko wystąpienia takich

powikłań zależy nie tylko od właściwości zastosowanego antybiotyku, ale również od wieku pacjenta, czynności nerek i wątroby, chorób współistniejących, zaburzeń elektrolitowych oraz liczby i rodzaju jednocześnie stosowanych leków. Z tego względu szczególną grupę ryzyka stanowią pacjenci starsi, wielochorobowi oraz poddawani polifarmakoterapii.

Identyfikacja potencjalnej interakcji nie zawsze oznacza konieczność rezygnacji z określonego połączenia leków. Kluczowe znaczenie ma przede wszystkim ocena jej rzeczywistego znaczenia klinicznego dla konkretnego pacjenta. W zależności od rodzaju interakcji postępowanie może obejmować wybór alternatywnego antybiotyku, modyfikację dawkowania lub czasu podawania leków, monitorowanie parametrów laboratoryjnych, stężeń leków, czynności nerek, zapisu EKG bądź uważną obserwację stanu klinicznego pacjenta.

Bezpieczeństwo antybiotykoterapii wymaga zatem kompleksowej analizy całej farmakoterapii chorego już na etapie rozpoczynania leczenia przeciwbakteryjnego, a następnie ponownej jej oceny w przypadku każdej istotnej zmiany leczenia. Ważną rolę w tym procesie może pełnić farmaceuta kliniczny, którego udział w interdyscyplinarnym zespole terapeutycznym pozwala na identyfikację potencjalnie niebezpiecznych połączeń lekowych, ocenę ich znaczenia klinicznego oraz zaproponowanie odpowiednich działań minimalizujących ryzyko. Świadome zarządzanie interakcjami leków przeciwbakteryjnych powinno być zatem traktowane jako jeden z istotnych elementów racjonalnej antybiotykoterapii i poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii pacjentów hospitalizowanych.

Bibliografia

- [1] Aksoy N, Ozturk N. A meta-analysis assessing the prevalence of drug-drug interaction among hospitalized patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023; 32 (12): 1319-1330 doi: 10.1002/pds.5691
- [2] Zielińska-Borkowska U, Woron J, red. *Antybiotykoterapia w intensywnej terapii: podręcznik dla lekarzy.* 2. wyd. popr. Warszawa;2018
- [3] Kostka-Trąbka E, Woron J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej.* 2. wyd. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2014
- [4] Brianna M McQuade et al. *Drug Prescribing: Drug-Drug Interaction.* FP Essent. 2021 Sep.
- [5] Arthur G Roberts et al. Mechanism and the clinical relevance of complex drug-drug interaction. *Clin Pharmacol* 2018; 104950: 940-946. Doi10/cpt.1146
- [6] Kratz T, Diefenbacher A. Psychopharmacological treatment in older people: avoiding drug interactions and polypharmacy. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(29–30):508–518. doi:10.3238/arztebl.2019.0508.

- [7] Ngcobo NN. Influence of ageing on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of chronically administered medicines in geriatric patients: a review. *Clin Pharmacokinet*. 2025;64(3):335–367. doi:10.1007/s40262-024-01466-0.
- [8] Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol*. 2020;94(11):3671–3722. doi:10.1007/s00204-020-02936-7.
- [9] Papotti B, Marchi C, Adorni MP, Potì F. Drug-drug interactions in polypharmacy patients: the impact of renal impairment. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021;2:100020. doi:10.1016/j.crphar.2021.100020.
- [10] Torrent Rodriguez A. i wsp. Clinically important Pharmacokinetic drug-drug interactions with antibacterial agents. *Rev Esp Quimioter*. 2024.
- [11] Radkowski P, Derkaczew M, Mazuchowski M, Moussa A, Podhorodecka K, Dawidowska-Fidrych J, et al. Antibiotic–drug interactions in the intensive care unit: a literature review. *Antibiotics*. 2024;13(6):503. doi:10.3390/antibiotics13060503.
- [12] Khalili H, Dashti-Khavidaki S, et al. A probable clinically significant interaction between warfarin and cloxacillin: three case reports. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):721–724.
- [13] Al-Quteimat O, Laila A. Valproate interaction with carbapenems: Review and recommendations. *Hosp Pharm*. 2020;55(3):181-187.
- [14] Bizjak ED, Mauro VF. Digoxin-macrolide drug interaction. *Ann Pharmacother*. 1997;31:1077–1079.
- [15] Dalacin C 300 mg, kapsułki twarde, charakterystyka produktu leczniczego. Pfizer Europe MA EEIG. Dostępne z: rejestry.ezdrowie.gov.pl
- [16] Mori T, Abe I. Lincosamide antibiotics: structure, activity, and biosynthesis. *ChemBioChem*. 2024;25(6):e202300840. doi:10.1002/cbic.202300840.
- [17] Ansong S, Doad J, Igweonu-Nwakile EO, Okafor C. Drug-drug interaction of warfarin and doxycycline leading to a large rectus sheath hematoma. *Cureus*. 2025;17(3):e81312. doi:10.7759/cureus.81312.
- [18] Dzierżanowska D. Antybiotykoterapia praktyczna. Wyd. 6. Bielsko-Biała: Alfa-Medica Press; 2018.
- [19] Fukuda D, Powell D, Mulgirigama A, et al. Bacterial DNA topoisomerase IV and DNA gyrase inhibitors: history of the quinolones, their clinical usage and potential alternatives for the future. *J Antimicrob Chemother*. 2026;81(3):dkag054. doi:10.1093/jac/dkag054.
- [20] Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Ciprofloxacin-induced theophylline toxicity: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(5):521-6. doi:10.1007/s00228-010-0985-0.

- [21] Khan F, Ismail M, Khan Q, Ali Z. Moxifloxacin-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(10):1029-1039. doi:10.1080/14740338.2018.1520837.
- [22] Yagi T, Mannheimer B, Reutfors J et al. Bleeding Events among Patients Concomitantly Treated with Direct Oral Anticoagulants and Macrolide or Fluoroquinolone Antibiotics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2023, 89, 887-897.
- [23] Jiang M, Karasawa T, Steyger PS. Aminoglycoside-induced cochleotoxicity: a review. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:308. doi:10.3389/fncel.2017.00308.
- [24] Dotan ZA, et al. Atracurium and vecuronium interaction with gentamicin and tobramycin. *Can J Anaesth.* 1989;36(4):407-10.
- [25] Gatti M, Raschi E, De Ponti F. Serotonin syndrome by drug interactions with linezolid: clues from pharmacovigilance-pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(2):233-239. doi:10.1007/s00228-020-02990-1.