

# Interakcje farmakokinetyczne antybiotyków beta-laktamowych

## *Pharmacokinetic interactions of beta-lactam antibiotics*

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

### Streszczenie

Oporność na leki przeciwdrobnoustrojowe (AMR, ang. *antimicrobial resistance*) stanowi jedno z ważniejszych wyzwań dla dzisiejszej medycyny, dlatego prowadzenie racjonalnej antybiotykoterapii uwzględnia szereg aspektów, takich jak m.in. ograniczenie stosowania leków z grupy *Reserve* według klasyfikacji AWaRe (ang. *Access, Watch i Reserve*), uwzględnianie właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) poszczególnych antybiotyków, ale także zwracanie uwagi na interakcje lek-lek, lek-dieta, lek-choroba. Interakcje mogą przyczynić się do zniesienia lub spotęgowania działania leków przeciwbakteryjnych (ang. *antibiotics as victims*), jak również do zmiany działania innych równocześnie stosowanych leków pod wpływem antybiotyków (ang. *antibiotics as perpetrators*). Antybiotyki beta-laktamowe są najdłużej i najszerzej stosowaną grupą antybiotyków, co wynika z korzystnego profilu bezpieczeństwa, dobrej tolerancji i stosunkowo niewielkiej liczby interakcji lekowych, szczególnie w porównaniu do makrolidów czy fluorochinolonów. Interakcje na etapie wchłaniania wynikają głównie z przyjmowania leków z grupy *antacida*, inhibitorów pompy protonowej czy H<sub>2</sub>-blokerów, które mogą ograniczać absorpcję niektórych beta-laktamów. W celu uniknięcia interakcji na etapie dystrybucji, należy zwrócić uwagę na wysoki stopień wiązania leku z białkami (np. ceftriaxonu) i możliwej konkurencji o miejsca wiążące. Co istotne przy złożonej farmakoterapii, większość beta-laktamów nie powoduje interakcji na etapie metabolizmu (wyjątki: flukloksacylina oraz nafcylina). Niektóre penicyliny poprzez konkurencję o wydalanie nerkowe mogą zmniejszać klirens nerkowy wybranych leków, dlatego należy monitorować u pacjenta objawy ich toksyczności. (*Farm Współ* 2021; 14: 265-270) doi: 10.53139/FW.20211436

Słowa kluczowe: antybiotyki beta-laktamowe, interakcje, farmakokinetyka

### Abstract

Due to the fact that currently antimicrobial resistance (AMR) is one of major challenges for medicine, a rational antibiotic therapy must take a wide range of aspects into account, e.g. limiting the use of Reserve drugs according to the AWaRe classification (Access, Watch and Reserve), the pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) properties of individual antibiotics as well as drug-drug, drug-diet, and drug-disease interactions. Interactions may contribute to the suppression or potentiation of the effect of antibacterial drugs (antibiotics as victims) and they may change the effect of other concurrently used drugs (antibiotics as perpetrators). Beta-lactam antibiotics have been the longest and most widely used group of antibiotics due to their favourable safety profile, good tolerability and a relatively small number of drug interactions, especially when compared with macrolides or fluoroquinolones. Interactions during absorption result mainly from taking antacids, proton-pump inhibitors or H<sub>2</sub>-blockers, which may limit the absorption of some beta-lactam antibiotics. In order to avoid interactions at the distribution stage, it is necessary to pay attention to the high degree of protein binding of the drug (e.g. ceftriaxone) and the possible competition for binding sites. It is noteworthy that in a complex pharmacotherapy most beta-lactams (except flucloxacillin and nafcillin) do not cause interactions at the stage of metabolism. As some penicillins may compete for renal excretion and reduce the renal clearance of selected drugs, patients should be monitored for symptoms of their toxicity. (*Farm Współ* 2021; 14: 265-270) doi: 10.53139/FW.20211436

Keywords: beta-lactam antibiotics, interactions, pharmacokinetics

Oporność na leki przeciwdrobnoustrojowe (AMR, ang. *antimicrobial resistance*) jest coraz istotniejszym problemem współczesnej farmakoterapii i stanowi – wg WHO (ang. *World Health Organization*) – jedno z ważniejszych wyzwań dla dzisiejszej medycyny. AMR, wynikająca głównie z nadużywania oraz błędnego stosowania tej grupy leków, stanowi poważne ryzyko wzrostu liczby zakażeń, ciężkiego przebiegu chorób i zgonów. Jednym z rozwiązań na poprawę sytuacji związanej z rosnącą antybiotykoopornością i brakiem nowych leków przeciwbakteryjnych jest racjonalne wykorzystywanie leków, którymi już dysponujemy. Na ten aspekt zwracają uwagę m.in. eksperci WHO, wprowadzając w 2019 roku praktyczną klasyfikację AWARe (ang. *Access, Watch and Reserve*), która grupuje aż 180 antybiotyków, o zastosowaniu od najłżejszych do najcięższych infekcji. Szczególną ochroną powinny być objęte antybiotyki z grupy *Reserve*, ale także określonej jako *Watch*, których podanie powinno być ograniczone do minimum. Według tych rekomendacji, ponad 60% przypadków chorób infekcyjnych o podłożu bakteryjnym powinno być leczonych antybiotykami z listy *Access*, która obejmuje aż 52 pozycje i dotyczy zarówno pojedynczych substancji (np. amoksycylina), jak i połączeń dwóch substancji o działaniu synergistycznym (np. amoksycylina z kwasem klawulanowym). Listy leków, których przykłady podano w tabeli I, zostały

opracowane na podstawie rekomendacji *WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines* [1].

Grupowanie leków przeciwbakteryjnych w zależności od ich zastosowania jest jednym ze sposobów prowadzenia racjonalnej antybiotykoterapii. Dodatkowym działaniem, które ma ograniczyć narastanie oporności drobnoustrojów jest stosowanie antybiotyków zgodnie z ich właściwościami farmakokinetyczno-farmakodynamicznymi (PK/PD). Aktualnie wyróżnia się trzy wskaźniki PK/PD charakteryzujące aktywność antybiotyków:  $fT_{>MIC}$  – czas, jako procent przedziału dawkowania, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej MIC,  $fC_{max}/MIC$  – iloraz stężenia maksymalnego leku  $C_{max}$  do minimalnego stężenia hamującego MIC i  $fAUC_{24}/MIC$  – iloraz wartości pola pod krzywą  $c=f(t)$  w ciągu 24 godzin ( $AUC_{24}$ ) do MIC. Aktywność antybiotyków beta-laktamowych dobrze charakteryzuje wskaźnik  $fT_{>MIC}$  [2]. W celu prowadzenia terapii w oparciu o analizę PK/PD niezbędna jest identyfikacja patogenu i badanie wrażliwości na antybiotyki. Prawdopodobnie uzyskany wynik antybiogramu niewątpliwie ułatwia prowadzenie terapii celowanej czy deeskalacyjnej, w której leczenie zaczyna się od antybiotyku o szerokim spektrum, a po otrzymaniu antybiogramu – leczenie kontynuuje się antybiotykami celowanymi. Wskaźnikiem, który

Tabela I. Przykłady leków przeciwbakteryjnych znajdujących się na listach WHO: *Access, Watch i Reserve* [1]  
Table I. Examples of antibacterial drugs from WHO Access, Watch and Reserve lists [1]

lek przeciwbakteryjny	klasa	klasyfikacja WHO AWARe
amoksycylina	penicyliny	<i>Access</i>
amoksycylina z kwasem klawulanowym	penicylina + inhibitor beta-laktamaz	<i>Access</i>
cefaleksyna	cefalosporyny I generacji	<i>Access</i>
amikacyna	aminoglikozydy	<i>Access</i>
klindamycyna	linkozamidy	<i>Access</i>
doksycyklina	tetracykliny	<i>Access</i>
azytromycyna	makrolidy	<i>Watch</i>
klarytromycyna	makrolidy	<i>Watch</i>
ciprofloksacyna	fluorochinolony	<i>Watch</i>
meropenem	karbapenemy	<i>Watch</i>
cefaklor	cefalosporyny II generacji	<i>Watch</i>
cefiksym	cefalosporyny III generacji	<i>Watch</i>
aztreonam	monobaktamy	<i>Reserve</i>
linezolid	oksazolidynony	<i>Reserve</i>
kolistyna	polimyksyny	<i>Reserve</i>

wskazuje na największą oczekiwaną skuteczność terapii jest MBQ, czyli iloraz *breakpoint*/MIC. *Breakpoint* stanowi wartość graniczną, publikowaną w wytycznych EUCAST (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), których implementację w Polsce koordynuje Krajowy Ośrodek Referencyjny do spraw Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD). MIC to minimalne stężenie hamujące – najmniejsze stężenie antybiotyku lub chemioterapeutyku hamujące wzrost bakterii lub grzybów w warunkach *in vitro*.

Zakażenia układu oddechowego stanowią obecnie 50-60% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych i bardzo często wymagają podania antybiotyku. Etiologia tych zakażeń jest najczęściej wirusowa, jednak zakażenia wirusowe przyczyniają się do osłabienia nabłonka dróg oddechowych, wzrostu przepuszczalności naczyń krwionośnych, powstania stanu zapalnego i w konsekwencji prowadzą do rozwoju infekcji bakteryjnej. Wśród pacjentów dorosłych, doświadczających infekcji bakteryjnych górnych i dolnych dróg oddechowych, należy wyszczególnić osoby starsze, u których występowanie infekcji jest często konsekwencją występowania chorób towarzyszących, takich jak cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), niewydolność krążenia, choroby nowotworowe, ale także przebyte zabiegi operacyjne (np. resekcja żołądka) [3]. Konieczność stosowania wielu leków równocześnie stwarza istotne ryzyko interakcji, które mogą prowadzić do zniesienia lub wzmoczenia działania nawet prawidłowo dobranego antybiotyku. W prawidłowo zaplanowanej antybiotykoterapii nie należy też zapominać o wpływie diety pacjenta na farmakokinetykę leku przeciwbakteryjnego, która może prowadzić do niemal całkowitego zaburzenia procesu wchłaniania. Istotność interakcji można określić matematycznie uwzględniając zmianę ekspozycji na lek, który określimy jako *victim*, z podaniem i bez podania inhibitora/induktora enzymatycznego (ang. *perpetrator*) wg poniższego wzoru [4]:

$$\frac{AUC_{\text{in the presence of perpetrator}}}{AUC_{\text{in the absence of perpetrator}}}$$

Silny, umiarkowany i słaby inhibitor wywołuje zmiany w powyższym stosunku AUC odpowiednio:  $\geq 5$ , 2-5, 1,25-2. Zmiany te dla silnego, umiarkowanego i słabego induktora wynoszą natomiast:  $\leq 2$ , 0,2-0,5 – 0,5-0,8 [5]. Poniżej przedstawiono interakcje farmakokinetyczne najczęściej stosowanych antybiotyków, czyli antybiotyków beta-laktamowych, z uwzględnieniem

etapu ich wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Mimo że jest to grupa antybiotyków najdłużej i najszerzej stosowana, brakuje w piśmiennictwie dokładnych badań klinicznych uwzględniających interakcje lekowe penicylin, cefalosporyn, karbapenemów czy monobaktamów.

Z interakcji na etapie **wchłaniania** warto wspomnieć o ograniczonym wchłanianiu aksetylu cefuroksymu przy łącznym podaniu z lekami zwiększającymi pH żołądka, tj. inhibitorami pompy protonowej (IPP) czy H<sub>2</sub>-blokerami [6,7]. Także leki z grupy *antacida* (sole magnezu, glinu i wapnia) mogą zmniejszać wchłanianie cefakloru, cefuroksymu czy cefpodoksymu [6-9]. W przypadku terapii lekami prowadzącymi do wzrostu pH w żołądku biodostępność cefpodoksymu, po podaniu na czczo, spadała nawet o 30% [9]. Interakcje na etapie wchłaniania mogą rzutować na szybkość, z jaką lek pojawia się we krwi, ale także na ułamek dawki, który osiągnie krążenie ogólne. W przypadku wymienionych powyżej interakcji na etapie wchłaniania antybiotyków beta-laktamowych największe znaczenie odgrywa redukcja absorpcji, co w efekcie może prowadzić do stężeń subterapeutycznych. Ominięcie interakcji na tym etapie jest najczęściej możliwe poprzez zachowanie odstępów 2-4 godzinnych między przyjmowanymi lekami bądź pożywieniem. Inną kwestią, którą należy wziąć pod uwagę, jest zweryfikowanie konieczności przyjmowania niektórych leków, np. IPP. Ocenia się, że ok. 60-70% pacjentów przyjmuje je bez wskazań [10]. W ocenie interakcji na etapie wchłaniania należy uwzględnić wpływ zmiany pH treści żołądkowo-jelitowej, możliwe procesy adsorpcji, chelatowania, zmiany motoryki przewodu pokarmowego w wyniku chorób współistniejących bądź przyjmowanych leków, procesy indukcji bądź inhibicji białek transportujących leki. W procesie wchłaniania cefalosporyn takich jak ceftibuten i cefradyna bierze udział m.in. transporter PEPT1, którego ekspresja może się zmieniać pod wpływem chorób (cukrzyca, choroby zapalne jelit), jak również pod wpływem stosowanych leków (np. 5-fluorouracyl, klopidyna). Nie wskazuje się natomiast na istotny udział glikoproteiny P w procesie wchłaniania beta-laktamów, co istotnie zmniejsza ich ryzyko interakcji z innymi równocześnie przyjmowanymi lekami [11,12].

Interakcje na etapie **dystrybucji** leku mogą wynikać przede wszystkim z konkurencji o wiązanie z białkami. Przykładem takiej interakcji jest połączenie ceftriaksonu z werapamilem. Ceftriakson wiąże się

w dużym stopniu z białkiem (ok. 95%) i może wypierać werapamil, ostatecznie zwiększając ryzyko jego działań niepożądanych [13]. Konkurencja o wiązanie z białkiem i wypieranie z miejsc wiążących były prawdopodobnie także przyczynami hipotensji rejestrowanej po haloperidolu i łącznym podaniu z imipenemem [14]. Do podobnej konkurencji może dochodzić między fenytoiną i oksacyliną [15]. Penicyliny, za wyjątkiem kloksacyliny i dikloksacyliny, nie wiążą się w dużym stopniu z białkiem (tabela II). Cefalosporyny charakteryzują się bardzo zróżnicowanym stopniem wiązania z białkiem, od 6% dla cefradyny do 92% dla cefazoliny. W grupie karbapenemów tylko ertapenem wiąże się aż w 92-95% z białkiem (tabela II) [12].

Najwięcej informacji na temat interakcji na etapie **metabolizmu** dotyczy flukloksacyliny oraz nafcyliny, które są induktorami enzymu CYP3A4. Znacząca indukcja metabolizmu warfaryny przez flukloksacylinę może prowadzić do nieskutecznej terapii, dlatego jednoczesna terapia tymi lekami może wymagać kontroli INR (ang. *International Normalized Ratio*) oraz korekty dawki leku przeciwzakrzepowego [16]. Warfaryna jest racemiczną mieszaniną (S)-warfaryny i (R)-warfaryny

i przez swój złożony metabolizm może wchodzić w liczne interakcje. (R)-warfaryna jest metabolizowana m.in. przez CYP1A2, CYP3A4 (ale także w niewielkim stopniu przez CYP1A1, CYP2C8, CYP2C18, CYP2C19 i CYP3A5), natomiast (S)-warfaryna (o silniejszym działaniu przeciwzakrzepowym) głównie przez CYP2C9, ale także CYP2C8, CYP2C18 i CYP2C19 [17]. Antybiotyki, które także mogą powodować wzrost INR podczas równoczesnej terapii warfaryną czy acenokumarolem, to amoksycylina, cefaleksyna, a spoza beta-laktamów także azytromycyna, czy fluorochinolony: ciprofloksacyna, lewofloksacyna i moksyflokscyna [18]. Mechanizm tej nefarmakokinetycznej interakcji wiąże się z redukcją bakterii jelitowych odpowiedzialnych za produkcję witaminy K<sub>2</sub> (np. *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium lentum*, *Lactococcus ssp.*) [19], co może prowadzić do jej deficytu, chociaż trudno ocenić faktyczne znaczenie tego procesu. Zhang i wsp. nie wykazali wpływu amoksycyliny z kwasem klawulanowym na wzrost INR u 12 chorych na stabilnej terapii warfaryną [20]. Niemniej producenci leków informują w charakterystykach produktów leczniczych, że jeśli jednoczesne leczenie jest konieczne, należy monito-

Tabela II. Wiązanie z białkiem i objętość dystrybucji antybiotyków beta-laktamowych [12].

Table II. Protein binding and volume of distribution of beta-lactam antibiotics [12].

lek	wiązanie z białkiem %	V <sub>d</sub> [L/kg]
penicyliny		
penicylina G	20-30	0,17-0,21
kloksacylina	>90	-
dikloksacylina	97	-
ampicylina	28	0,32
amoksycylina	20	0,43
piperacylina	30	0,23-0,27
karbapenemy		
imipenem	20	0,2-0,23
meropenem	2	0,18-0,30
doripenem	9	0,24
ertapenem	92-95	0,11-0,12
cefalosporyny		
cefaleksyna	6-15	0,18-0,25
ceftriakson	85-95	0,13
cefepim	16-20	0,2-0,28
cefaklor	25	0,25-0,36
cefpodoksym	18-33	0,6-1,2
ceftibutem	65-77	0,21
monobaktamy		
aztreonam	56-71	0,18

rować czas protrombinowy lub wartość INR. Innym przykładem interakcji na etapie metabolizmu jest połączenie nafcyliny, induktora CYP3A4, oraz leków hipotensyjnych z grupy antagonistów wapnia, jak nifedypina. Takie połączenie lekowe prowadziło do wzrostu klirensu nifedypiny o 245% i spadku AUC o ok. 63% [21]. Jako potencjalny mechanizm interakcji pomiędzy meropenemem a kwasem walproinowym podaje się nasilenie procesu glukuronidacji leku przeciwpadaczkowego, co w konsekwencji prowadziło do jego stężeń subterapeutycznych i nasilenia napadów padaczkowych [22].

Interakcje na etapie **wydalania** mogą dotyczyć procesu filtracji kłębuszkowej, aktywnej sekrecji kanalikowej oraz resorpcji kanalikowej. Na skutek wypierania leku z połączeń z białkami może dochodzić do jego zwiększonej eliminacji na etapie filtracji kłębuszkowej, natomiast konkurencja leków o białka transportowe wpływa na aktywne wydalanie kanalikowe leku. Proces resorpcji zwrotnej substancji może ulegać zmianie pod wpływem pH moczu. Najwięcej interakcji farmakokinetycznych związanych z antybiotykami beta-laktamowymi dotyczy etapu, w którym biorą udział białka transportowe SLC22 (ang. *solute carrier transporters*). Do białek tych należy zaliczyć transportery anionów organicznych (OAT), które zaangażowane są w transport substancji o charakterze słabych kwasów i transportery kationów organicznych (OCT), uczestniczące w transporcie leków będących słabymi zasadami. Transportery te odpowiadają za proces przenoszenia leków do komórek nabłonka nerkowego i ich sekrecję do światła kanalika. Jedną z lepiej opisanych interakcji na etapie wydalania dotyczy metotreksatu (MTX). Niemal 90% dawki MTX jest eliminowane drogą nerkową w postaci niezmienionej. Penicyliny, poprzez hamujący wpływ na transporter OAT (ang. *organic anion transporter*), biorący udział w eliminacji MTX, oraz poprzez konkurencję o wydalanie nerkowe mogą zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, powodując zwiększenie jego stężenia w surowicy i toksyczne działanie na układ krwiotwórczy i pokarmowy [23]. Dotyczy to penicyliny, oksacyliny, piperacyliny czy amoksycyliny [23-25]. Nie obserwowano natomiast wpływu na klirens MTX ceftriaksonu i cefepimu [26]. Podobny mechanizm interakcji sugeruje Jayasagar i wsp. dla cefaleksyny i metforminy. W badaniu u ochotników wykazano, że AUC i  $C_{max}$  leku przeciwcukrzycowego wzrosło przy łącznym podaniu z cefaleksyną odpowiednio o 24%

i 34% [27]. Jednak wydalanie antybiotyków beta-laktamowych także może być ograniczone po podaniu z innymi lekami, np. po równoczesnym podaniu probenecydu. Wydłuża on biologiczny okres półtrwania cefalosporyn: cefradyny, cefakloru, cefuroksymu oraz cefazolinu [6]. Zmniejsza on także nerkowe wydalanie kanalikowe amoksycyliny, jednak nie wpływa na kwas klawulanowy [28]. Aztreonam, który w swoim spektrum aktywności obejmuje jedynie tlenowe bakterie G(-) i jest dobrą alternatywą wobec nefrotoksycznych aminoglikozydów, jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki, jednak sam nie powoduje potwierdzonych interakcji na etapie wydalania [29]. W badaniu farmakokinetycznym po podaniu jednorazowym nie wykazano interakcji aztreonamu z gentamycyną, cefradyną, klindamycyną i metronidazolem. Podwyższone stężenie aztreonamu obserwuje się jednak po podaniu probenecydu i furosemidu [30].

Antybiotyki beta-laktamowe są najdłużej i najszerzej stosowaną grupą antybiotyków, co wynika z korzystnego profilu bezpieczeństwa, dobrej tolerancji i stosunkowo niewielkiej liczby interakcji lekowych, szczególnie w porównaniu do makrolidów czy fluorochinolonów. Wyniki dostępnych badań klinicznych potwierdzają marginalne znaczenie interakcji na etapie wchłaniania, a proces dystrybucji może być zakłócony jedynie w przypadku leków o wysokim stopniu wiązania z białkami. Większość beta-laktamów nie powoduje także interakcji na etapie metabolizmu. Ostrożność na pewno należy zachować w przypadku farmakoterapii złożonej, jeśli stosowane leki mogą wykazywać konkurencję o transportery nerkowe, co może wpływać na zmiany w ich eliminacji i w efekcie na działania niepożądane.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Współpraca z firmą Sandoz.

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 57

✉ szalekedyta@wp.pl



**Piśmiennictwo/References**

1. <https://www.who.int/news/item/01-10-2019-who-releases-the-2019-aware-classification-antibiotics> (data wejścia 11.11.2021.)
2. Rodríguez-Gascón A, Solinís MA, Isla A. The Role of PK/PD Analysis in the Development and Evaluation of Antimicrobials. *Pharmaceutics*. 2021;13(6):833.
3. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. 2016.
4. Choi YH. Interpretation of Drug Interaction Using Systemic and Local Tissue Exposure Changes. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):417.
5. Yu J, Zhou Z, Tay-Sontheimer J, et al. Risk of Clinically Relevant Pharmacokinetic-Based Drug-Drug Interactions with Drugs Approved by the U.S. Food and Drug Administration Between 2013 and 2016. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(6):835-45.
6. Woroiń J, Lorkowska-Zawicka B, Dobrowolska E i wsp. Praktyczne aspekty interakcji leków w farmakoterapii otolaryngologicznej, czyli 7 grzechów głównych leczenia farmakologicznego w praktyce lekarza otolaryngologa. *Otolaryngol Pol*. 2016;70(4):1-5.
7. Zinnat, tabletki powlekane. Charakterystyka produktu leczniczego (data wejścia 13.12.2021).
8. Ceclor MR, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu (data wejścia 13.12.2021).
9. Cefpodoxime-Lupin 40 mg/5 mL powder for oral suspension. Summary of product characteristics (data wejścia 13.12.2021).
10. Woroiń J, Kutaj-Wąsikowska H. Mechanizmy interakcji leków. Czynniki modyfikujące ryzyko wystąpienia interakcji leków w praktyce klinicznej. <https://podyplomie.pl> (data wejścia 13.12.2021).
11. Wang Ch-Y, Liu S, Xie X-N, et al. Regulation profile of the intestinal peptide transporter 1 (PepT1). *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3511-7.
12. Baietto L, Corcione S, Pacini G, Di Perri, et al. 30-years Review on Pharmacokinetics of Antibiotics: Is the Right Time for Pharmacogenetics? *Curr Drug Metab.*, 2014;15(6):581-98.
13. Kishore K, Raina A, Misra, et al. Acute verapamil toxicity in a patient with chronic toxicity: possible interaction with ceftriaxone and clindamycin. *Ann Pharmacother*. 1993;27(7-8):877-80.
14. Franco-Bronson, K, Gajwani, P. Hypotension associated with intravenous haloperidol and imipenem. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(5):480-1.
15. Dasgupta, A, Sperelakis A, Mason A, et al. Phenytoin-oxacillin interactions in normal and uremic sera. *Pharmacotherapy* 1997;17(2),375-8.
16. Chaudhuri A, Wade SL. Flucloxacillin-warfarin interaction: an under-appreciated phenomenon. *Intern Med J*. 2018;48(7):860-3.
17. Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J*. 2007;7(2):99-111.
18. Ghaswalla PK, Harpe SE, Tassone D, et al. Warfarin-antibiotic interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(6):352-60.
19. Kucharz EJ, Stajszczyk M, Kotulska A i wsp. Rola witaminy K2 w metabolizmie kości i innych procesach patofizjologicznych – znaczenie profilaktyczne i terapeutyczne. *Forum Reumatologiczne* 2018;4(2):71-86.
20. Zhang Q, Simoneau G, Verstuft C, et al. Amoxicillin/clavulanic acid-warfarin drug interaction: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(2):232-6.
21. Lang CC, Jamal SK, Mohamed Z, et al. Evidence of an interaction between nifedipine and nafcillin in humans. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(6):588-90.
22. Spriet I, Meersseman W, De Troy E, et al. Meropenem-valproic acid interaction in patients with cefepime-associated status epilepticus. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(1):54-8.
23. Zarychanski R, Włodarczyk K, Ariano R, et al. Pharmacokinetic interaction between methotrexate and piperacillin/tazobactam resulting in prolonged toxic concentrations of methotrexate. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(1):228-30.
24. Titier K, Lagrange, F, Pehourcq F, et al. Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and oxacillin. *Ther Drug Monit*. 2002;24(4):570-2.
25. Landersdorfer CB, Kirkpatrick CM, Kinzig M, et al. Inhibition of flucloxacillin tubular renal secretion by piperacillin. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(5):648-59.
26. Tran HX, Herrington JD. Effect of ceftriaxone and cefepime on high-dose methotrexate clearance. *J Oncol Pharm Pract*. 2016 Dec;22(6):801-5.
27. Jayasagar G, Kumar KM, Chandrasekhar K, et al. Effect of cephalixin on the pharmacokinetics of metformin in healthy human volunteers. *Drug Metabol Drug Interact*. 2002;19(1):41-8.
28. Amoksilav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Charakterystyka produktu leczniczego (data wejścia: 07.12.2021).
29. <https://www.mp.pl/artykuly/9139,karbapenemy-i-monobaktamy-imipenem-meropenem-i-aztreonam#187> (data wejścia 15.12.2021).
30. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3773/smpc#INTERACTIONS> (data wejścia 15.12.2021)