

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 29.08.2023 • Zaakceptowano/Accepted: 16.09.2023

© Akademia Medycyny

Bezpieczeństwo stosowania fluorochinolonów w leczeniu pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii, o czym należy pamiętać w praktyce***Safety of the use of fluoroquinolones in the treatment of patients hospitalized in the Intensive Care Unit, which should be remembered in practice*****Jarosław Woron^{1,2}, Tomasz Drygalski^{1,5}, Jarosław Gupał³, Joanna Zorska¹, Jerzy Wordliczek^{1,4}**¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków³ Pharma Consult, Pharmacotherapy Safety Team, Zakopane⁴ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków⁵ Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM Kraków**Streszczenie**

Działania niepożądane leków nadal stanowią narastający problem praktyczny w farmakoterapii. Działania niepożądane mogą wystąpić podczas leczenia na oddziale intensywnej terapii (OIT) lub skutkować przyjęciem do OIT i w tym ostatnim przypadku należy zawsze dokonać modyfikacji farmakoterapii, jeżeli ona stanowi źródło powikłań. Z praktycznego punktu widzenia obserwacje z polskich OIT wskazują na nie zawsze racjonalne stosowanie chemioterapeutyków z grupy fluorochinolonów. Fluorochinolony są lekami przeciwbakteryjnymi o szerokim spektrum działania, także o dobrej biodostępności po podaniu doustnym i optymalnych parametrach dystrybucyjnych. Ich wskazania w OIT obejmują leczenie infekcji dróg moczowych, zapalenia płuc, infekcji układu pokarmowego czy infekcje skóry, tkanki podskórnej i stawów. Fluorochinolony mogą powodować działania niepożądane o różnym obrazie klinicznym, które w większości przypadków są możliwe do przewidzenia i aktywnej prewencji. W pracy omówiono istotne z praktycznego punktu widzenia powikłania jakie mogą wystąpić podczas stosowania fluorochinolonów. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 158-164. doi:10.53139/AIR.20231724*

Słowa kluczowe: fluorochinolony, terapia, działania niepożądane, OIT

Abstract

Adverse drug reactions are still a growing practical problem in pharmacotherapy. Adverse drug reactions may occur during treatment in the intensive care unit (ICU) or result in admission to the ICU, and in the latter case, pharmacotherapy should always be modified if it is a source of complications. From a practical point of view, observations from Polish ICUs indicate that the use of fluoroquinolone chemotherapeutics is not always rational. Fluoroquinolones are broad-spectrum antibacterials, also with good oral bioavailability and optimal distribution parameters. Their indications in the ICU include the treatment of urinary tract infections, pneumonia, gastrointestinal infections, and infections of the skin, subcutaneous tissue and joints. Fluoroquinolones may cause side effects with a different clinical picture, which in most cases are predictable and active prevention. The paper discusses

important from the practical point of view complications that may occur during the use of fluoroquinolones. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 158-164. doi:10.53139/AIR.20231724*

Keywords: fluoroquinolones, therapy, side effects, ITU

Wstęp

Działania niepożądane leków (ADR) nadal stanowią narastający problem praktyczny w farmakoterapii. Działania niepożądane mogą wystąpić podczas leczenia na Oddziale Intensywnej Terapii (OIT) lub skutkować przyjęciem do OIT, w praktyce należy zawsze dokonać modyfikacji farmakoterapii, jeżeli ona stanowi źródło powikłań. Metaanaliza 4139 badań wskazuje, że częstość występowania ADR wśród hospitalizowanych pacjentów wynosi 17% [1-3]. Ze względu na niedostateczne zgłaszanie ADR, szczególnie w Polsce, oraz z uwagi na błędną diagnozę częstość występowania ADR może być znacznie wyższa i wynosić nawet 36% [3,4]. Pacjenci w stanie krytycznym są szczególnie narażeni na wysokie ryzyko ze względu na złożoność stanu klinicznego, stosowaną polifarmakoterapię o znacznym ryzyku występowania powikłań, a także zmiany w profilu farmakokinetycznym związane z chorobą. Do tego istotnym elementem wpływającym na profil bezpieczeństwa stosowanej terapii są zewnątrzustrojowe metody terapeutyczne, płynoterapia jak i diuretykoterapia, które muszą być kontekstowe i kompatybilne z całością stosowanej farmakoterapii. Nie wolno zapominać, że działania niepożądane należą do głównych przyczyn zgonów u pacjentów hospitalizowanych. Inne poważne skutki obejmują niepełnosprawność, przedłużoną hospitalizację i zwiększone koszty opieki zdrowotnej. Koszty te są zmienne w zależności od ciężkości, ale każdy ADR może kosztować 6000–9000 USD i wydłużyć długość pobytu o medianę 8,8 dnia. W jednym z badania obserwacyjnym pacjentów OIOM stwierdzono częstość występowania 20,2%, czyli 80,5 zdarzeń na 1000 pacjent/dni, z czego 13% stanowiło zagrożenie życia i/lub zgon [3-5]. Niestety aktualnie nie dysponujemy reprezentatywnymi danymi z Polski w temacie częstości występowania powikłań farmakoterapii w OIT. Z praktycznego punktu widzenia obserwacje z polskich OIT wskazują na nie zawsze racjonalne stosowanie chemioterapeutyków z grupy fluorochinolonów (FQ). Fluorochinolony są lekami przeciwbakteryjnymi o szerokim spektrum działania, o dobrej biodostępności po podaniu doustnym

i optymalnych parametrach dystrybucyjnych. Ich wskazania w OIT obejmują leczenie infekcji dróg moczowych, zapalenia płuc, infekcji układu pokarmowego czy infekcji skóry, tkanki podskórnej i stawów. Wiemy równocześnie, że aktualnie mamy do czynienia z narastającą opornością na tę grupę leków, a także obserwujemy wzrost częstości występowania powikłań w wyniku zastosowania FQ w populacjach pacjentów, którzy a priori, należą do objętych ograniczeniami do ich podawania. Dodatkowo oporność na FQ jest napędzana przez irracjonalnie nierzadko używane leki z tej grupy w leczeniu ambulatoryjnym. W tabeli I zebrano ograniczenia do stosowania FQ wynikające z obowiązujących aktualnie komunikatów bezpieczeństwa wydanych dla tej grupy leków [3-5].

Warto przypomnieć, że istotnymi klinicznie czynnikami ryzyka występowania powikłań są wiek powyżej 60 lat, uszkodzenie nerek, stan po transplantacji narządów, jednoczesne systemowe stosowanie glikokortykosteroidów. W praktyce zaleca się ograniczenie stosowania fluorochinolonów do sytuacji, gdy nie ma możliwości zastosowania leków alternatywnych. W szczególności nie zaleca się ich podawania w przypadku nawracających zakażeń układu moczowego, przewlekłego zapalenia prostaty, profilaktyce biegunki podróży oraz w leczeniu łagodnych i miernie nasilonych zakażeń bakteryjnych, które mogą być leczone innymi lekami przeciwbakteryjnymi. Warto przypomnieć, że w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych podczas stosowania fluorochinolonów takich jak ból lub stan zapalny ścięgien, objawów neuropatii lub osłabienia siły mięśniowej, leczenie fluorochinolonami należy niezwłocznie przerwać z uwagi na potencjalnie nieodwracalny charakter powikłań. Częstym błędem w praktyce jest stosowanie fluorochinolonów u mężczyzn z przewlekłym zapaleniem gruczołu krokowego. Najczęściej w tych przypadkach mamy do czynienia z prostatodynią, kiedy to patomechanizm dolegliwości bólowych ma charakter neuropatyczno-nocyplastyczny, wtedy to fluorochinolony mogą nasilać istniejące już dolegliwości bólowe. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku ordynowania fluorochinolonów w infekcjach

Tabela I. Ograniczenia i przeciwwskazania do stosowania leków przeciwbakteryjnych z grupy fluorochinolonów
Table I. Limitations and contraindications to the use of fluoroquinolone antibacterials

Możliwe działania niepożądane	Wnioski terapeutyczne
Kolagenotoksyczność	Mogą powodować artralgię w tym o charakterze przewlekłym, obrzęk i ból stawów, opisywano pęknięcia woreczka żółciowego w przypadku zapalenia z współwystępującą kamicą.
Tendinopatie	Mogą powodować zapalenie ścięgien i zerwanie ścięgien.
Możliwość indukowania neuropatii obwodowej	Fluorochinolony nie są zalecane w przypadku współistniejących objawów bólu neuropatycznego. Nie zaleca się ich stosowania u pacjentów z neuropatią po leczeniu systemowym, w przypadku bolesnej neuropatii cukrzycowej, neuralgii trójdzielnej oraz w przypadku neuralgii popółpaścowej. U pacjentów po amputacji zwiększają ryzyko wystąpienia bólu fantomowego, bólu kikuta.
Objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego	W praktyce najczęstsze objawy niepożądane ze strony OUN to: uczucie zmęczenia, problemy z koncentracją, zaburzenia pamięci, uszkodzenie zmysłu słuchu, smaku i wzroku, zaburzenia snu.
Wzrost ryzyka niedomykalności zastawki	Fluorochinolony mogą 2-krotnie zwiększać ryzyko niedomykalności zastawki mitralnej i aortalnej serca. Ryzyko to dodatkowo potęgują wrodzone wady serca, nadciśnienie tętnicze, RZS czy zespół Turnera.
Możliwość pęknięcia tętniaka podczas stosowania fluorochinolonów	Fluorochinolony podawane ogólnoustrojowo i wziewnie mogą zwiększać ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty, szczególnie u osób starszych i predysponowanych. Czynniki predysponujące do wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty obejmują dodatni wywiad rodzinny w kierunku tętniaka, wcześniejsze występowanie tętniaka lub rozwarstwienia aorty, zespół Marfana, zespół Ehlersa-Danlosa typu naczyniowego, różne postaci zapalenia naczyń, nadciśnienie tętnicze i miażdżyca.

dróg rodnych, kiedy tmogą z kolei jako działanie niepożądane powodować wulwodynię [4-7]. Warto przypomnieć, że badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem FQ, a ryzykiem wystąpienia powikłań w trakcie hospitalizacji w OIT. W warunkach OIT, z grupy FQ, najczęściej stosowane są: ciprofloksacyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna i delafloksacyna. Ciprofloksacyna wykazuje aktywność przeciwbakteryjną przeciwko tlenowym bakteriom Gram-ujemnym, w tym wykazuje aktywność przeciwko *Pseudomonas aeruginosa*. Lewofloksacyna jest zaliczana do oddechowych fluorochinolonów i dodatkowo uzyskuje wysokie stężenie w gruczole krokowym. Z kolei moksyflokscyna wykazuje aktywność przeciwbeztlenowcom, pneumokokom, natomiast nie jest aktywna wobec *P. aeruginosa*. Delafloksacyna została dedykowana do leczenia infekcji skóry i tkanki podskórnej. Fluorochinolony wywierają działanie przeciwdrobnoustrojowe poprzez hamowanie topoizomerazy bakteryjnej II i IV. Zbliżone strukturalnie enzymy są obecne w mitochondriach, dlatego też FQ nie należy stosować u pacjentów z wysoką aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz zwiększonym poziomem mleczanów. W tych grupach pacjentów zwiększa się ryzyko powikłań w mechanizmie indukowania

przez FQ dysfunkcji mitochondriów[7]. Warto przypomnieć, że dysfunkcję mitochondriów w mechanizmie sumowania działań niepożądanych mogą potęgować paracetamol oraz omeprazol [7].

Z istotnych powikłań jakie powinny być szczególnie brane pod uwagę u pacjentów hospitalizowanych w OIT warto pamiętać o takich jak [8-13]:

Neuropatia obwodowa

Tabela II. czynniki ryzyka wystąpienia neuropatii podczas stosowania FQ

Table II. Risk factors for neuropathy with FQ

zwiększony wskaźnik masy ciała wiek powyżej 60 roku życia jednoczesne stosowanie innych leków, które jako działanie niepożądane mogą indukować neuropatię amyloidoza nadużywanie alkoholu półpasiec zespół Sjögrena.
--

Leki z grupy FQ mogą powodować wystąpienie lub nasilenie objawów neuropatii obwodowej, która powoduje wystąpienie lub nasilenie bólu neuropatycznego oraz zaburzeń czucia, w tym bólu i czucia

fantomowego u pacjentów po amputacji, szczególnie urazowej kończyny. Ryzyko to wzrasta 1,5 – 5 razy w zależności od populacji jak i współistniejących czynników ryzyka [11-13].

W tabeli II zebrano czynniki ryzyka indukowania przez FQ neuropatii.

Mechanizm indukowania neuropatii pozostaje nie wyjaśniony do końca. Bierze się pod uwagę neuropatię małych włókien, a także bezpośrednie uszkodzenie nerwów przez FQ. Warto przypomnieć, że objawy neuropatii nie muszą ustępować po odstawieniu FQ. Z uwagi na konieczność prewencji występowania neuropatii należy wskazać populacje pacjentów, u których należy ograniczyć w miarę możliwości stosowanie tej grupy leków przeciwbakteryjnych, z uwagi na istotne ryzyko eskalacji objawów neuropatii. Populacje te zebrano w tabeli III, natomiast leki, które mogą indukować obwodową neuropatię z wyłączeniem leków onkologicznych zebrano w tabeli IV [11-13].

Tabela III. Populacje pacjentów, u których należy ograniczyć stosowanie leków z grupy FQ
Table III. Patient populations in which the use of FQ drugs should be restricted

Pacjenci z objawową neuropatią cukrzycową.
Neuropatia popółpaścowa.
Neuralgia trójdzielną.
Neuropatia indukowana przez leczenie onkologiczne.
Amputacja urazowa kończyny.
Jednoczesne stosowanie leków o wysokim ryzyku indukowania neuropatii.

Tabela IV. Leki indukujące obwodową neuropatię z wyłączeniem leków stosowanych w systemowym leczeniu nowotworów
Table IV. Drugs inducing peripheral neuropathy, excluding drugs used in systemic cancer treatment

fluorochinolony
metronidazol
nitrofurantoina i furazydyna
sulfonamidy, w szczególności sulfasalazyna
amiodaron
enalapril
statyny
amitryptylina
chlorprotiksen
sole litu
takrolimus
allopurinol
kolchicyna
disulfiram

Ból indukowany przez leki z grupy FQ

Parametry farmakokinetyczne fluorochinolonów, a przede wszystkim dobra penetracja tkankowa powodują, że może to być jedna z ważniejszych cech indukowania dolegliwości bólowych przez fluorochinolony. Jednym z efektów niepożądanych terapii tą grupą leków jest mialgia. To działanie niepożądane może wystąpić w każdym wieku jednak najczęściej dotyczy pacjentów pomiędzy 44 a 65 rokiem życia. Postuluje się, że najbardziej prawdopodobne mechanizmy indukowania dolegliwości bólowych przez fluorochinolony to bezpośredni wpływ cytotoksyczny tej grupy leków, upośledzenie funkcji mitochondriów, a także możliwość występowania mechanizmów autoimmunologicznych. Najczęściej indukowane przez fluorochinolony objawy bólowe zebrano w tabeli V [10,12,13].

Tabela V. Objawy bólowe indukowane przez fluorochinolony

Table V. Pain symptoms induced by fluoroquinolones

Nasilenie objawów bólu neuropatycznego.
Wzrost ryzyka wystąpienia bólu fantomowego, bólu kikuta po amputacji.
Mialgia.
Ból stawów.
Zapalenie ścięgien.
Bóle kończyn.
Ból ścięgna.
Ból mięśniowo-szkieletowy.
Artromialgia.
Sztynność mięśni.
Napięcie mięśni.
Miopatie polekowe.

Drgawki indukowane przez FQ

Z uwagi na aktywność ośrodkową FQ jednym z działań niepożądanych mogą być drgawki. Ryzyko występuje szczególnie w przypadku stosowania ciprofloksacyny z uwagi na fakt, że lek wykazuje aktywność agonisty w miejscu pikrotoksynowym receptora GABA. W tabeli VI zebrano leki oraz stany kliniczne, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek. Z obserwacji farmakoepidemiologicznych wynika, że drgawki są najczęściej konsekwencją interakcji farmakokinetycznych oraz interakcji związanych z sumowaniem działań niepożądanych jednoczesowo stosowanych leków [12,13].

Tabela VI. Leki oraz stany kliniczne, które zwiększają ryzyko wystąpienia drgawek podczas stosowania FQ
Table VI. Drugs and clinical conditions that increase the risk of seizures when using FQ

Leki (grupy leków), które jako działanie niepożądane mogą indukować drgawki.	Leki przeciwbakteryjne i przeciwgruźlicze, które mogą jako działanie niepożądane indukować drgawki.	Stany kliniczne, które mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek.
Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) Bupropion Tramadol Difenhydramina Doksylamina Doksepina Amitryptylina Klomidipramina Klozapina Glikokortykosteroidy stosowane systemowo Cyklosporyna Takrolimus Teofilina	Penicylina Cefalosporyny Aztreonam Fluorochinolony Izoniazyd	Choroby OUN Urazy głowy Infekcje OUN Zespół serotoninowy Zespoły z odstawienia – alkohol i substancje psychoaktywne Niewydolność nerek

Niepożądane objawy FQ ze strony OUN

Fluorochinolony coraz częściej są także przyczyną występowania objawów niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Najczęściej występujące w praktyce zebrano w tabeli VII [11-13].

Tabela VII. Niepożądane działania fluorochinolonów ze strony ośrodkowego układu nerwowego
Table VII. Adverse effects of fluoroquinolones on the central nervous system

Bezsennaść, halucynacje, dezorientacja czasowo-przestrzenna, niepokój, drażliwość, ostra psychoza, lęk, dyssomnia, zaburzenia nastroju, halucynacje słuchowe i smakowe, jakościowe zaburzenia świadomości, ból głowy, parestezje.

Szczególnie narażeni na te powikłania są pacjenci należący do populacji senioralnej, a także pacjenci z współwystępującymi zaburzeniami psychicznymi.

Odwarstwienie siatkówki podczas stosowania leków z grupy FQ

Dowody na związek między fluorochinolonem a używanie i odwarstwienie siatkówki są sprzeczne.

W niektórych badaniach wykazano nawet 4,5-krotny wzrost ryzyka wystąpienia tego powikłania. W praktyce należy zwracać uwagę na pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia, u których podczas stosowania leków z grupy FQ występują okulistyczne objawy działań niepożądanych o różnym obrazie klinicznym [10].

Wydłużenie odstępu QTc i zaburzenia rytmu serca

Bezwzględne ryzyko torsades de pointes związane z użyciem FQ jest niskie, co w praktyce odpowiada 160 dodatkowym zaburzeniom rytmu serca 1 000 000 terapii lekami z grupy FQ. Wzrasta znacząco w przypadku jednoczasowego podawania innych leków wykazujących zdolność do wydłużenia QTc w zapisie EKG, jak i w przypadku współwystępowania hipokaliemii oraz hipomagnezemu. W zakresie ryzyka występowania torsadogenności istnieje szczególne ryzyko związane ze stosowaniem moksyflokscyny. Moksyflokscyna zwiększa ryzyko torsadogenności 2-6 razy częściej niż cipro- i lewoflokscyna. To działanie niepożądane wynika z wpływu FQ na kanały potasowe mięśnia sercowego [10].

Zaburzenia i żołądkowo-jelitowe

Nudności, wymioty, biegunka i zaburzenia smaku występują nawet u ponad 20% leczonych fluorochinolonami. Leki te zwiększają także ryzyko wystąpienia infekcji o etiologii *C. difficile*. Ryzyko to rośnie gdy

FQ są stosowane jednocześnie z lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej. W trakcie terapii FQ obserwowano także hepatopatie, z podwyższoną aktywnością aminotransferaz. Działanie to wydaje się być efektem klasy w grupie FQ, warto pamiętać, że piorunujące zapalenie wątroby może jako powikłanie wystąpić podczas stosowania moksyflokscyny [10].

Ryzyko wystąpienia hiperglikemii i hipoglikemii

Powikłania te występują szczególnie podczas stosowania ciprofloksacyny i moksyflokscyny. Przyczyną wystąpienia dysglikemii jest działanie podobne do pochodnych sulfonilomocznika na wrażliwe na ATP kanały potasowe komórek wysp trzustkowych [10,12].

Najczęstsze interakcje fluorochinolonów w praktyce klinicznej

W praktyce warto pamiętać o interakcjach fluorochinolonów u pacjentów, którzy otrzymują polifarmakoterapię [11]. Warto pamiętać, że największe ryzyko interakcji farmakokinetycznych występuje w trakcie stosowania ciprofloksacyny oraz norfloksacyny, najmniejsze w przypadku stosowania lewofloksacyny i moksyflokscyny. Ciprofloksacyna i norfloksacyna wykazują zdolność do inhibicji aktywności izoenzymów CYP1A2 oraz CYP3A4. Najistotniejsze interakcje fluorochinolonów zebrano w tabeli VIII.

Stosowanie FQ w OIT wymaga zawsze określenia stosunku korzyści do ryzyka takiego postępowania. Bezwzględnie należy uwzględnić ograniczenia i przeciwwskazania tej grupy leków, jak i adekwatnie

Tabela VIII. Najistotniejsze interakcje fluorochinolonów występujące w praktyce klinicznej

Table VIII. Most significant interactions of fluoroquinolones in clinical practice

Fluorochinolony	Jednocześnie stosowane leki	Praktyczne wnioski terapeutyczne
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Leki metabolizowane przez CYP3A4 o dużym potencjale interakcji z fluorochinolonami – ciprofloksacyna i norfloksacyna hamują metabolizm.	Wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Leki metabolizowane przez CYP1A2 o dużym potencjale interakcji z fluorochinolonami – ciprofloksacyna i norfloksacyna hamują metabolizm.	Wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, nie stosować jednocześnie z amiodaronem, duloksetyną, omeprazolem, tamoksyfenem, tyzanidyną.
Ciprofloksacyna	diklofenak	Z uwagi na fakt, że diklofenak jest antagonistą receptora NMDA, wzrasta ryzyko wystąpienia drgawek, szczególnie u pacjentów w populacji geriatrycznej.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Teofilina	Wzrost toksyczności teofiliny, wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Metotreksat	Zwiększenie toksyczności metotreksatu.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Benzodiazepiny o klirensie CYP3A4 np. diazepam, klorazepan, midazolam	Nasilenie objawów niepożądanych benzodiazepin.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Doustna hormonalna antykoncepcja	Możliwe zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Furazydyna	Antagonizm farmakodynamiczny, nie stosować jednocześnie.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Leki z grupy antacida	Możliwe zmniejszenie wchłaniania fluorochinolonów z przewodu pokarmowego.
Ciprofloksacyna	Leki obniżające próg drgawkowy np. leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, SNRI, bupropion, tramadol, winpocetyna	Wzrost ryzyka wystąpienia drgawek
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Warfaryna	Nasilenie działania przeciwzakrzepowego, wzrost ryzyka krwawień.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna Lewofloksacyna Moksyflokscyna	Glikokortykosteroidy	Wzrost ryzyka wystąpienia tendinopatii i kolagenotoksyczności.

reagować na pojawiające się działania niepożądane, które wystąpią w trakcie ich stosowania. Trzeba także uwzględnić inne jednocześnie stosowane leki, tak aby ograniczyć ryzyko powikłań występujących z interakcji farmakokinetycznych, jak i interakcji związanych z sumowaniem działań niepożądanych leków stosowanych w polifarmakoterapii.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospitals: a narrative review. *Curr Drug Saf.* 2007;2(1):79-87.
2. Miguel A, Azevedo LF, Araujo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(11):1139-54. doi:10.1002/pds.3309.
3. Steel K, Gertman PM, Crescenzi C, Anderson J. Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *N Engl J Med.* 1981;304(11):638-42. doi:10.1056/NEJM198103123041104.
4. Kane-Gill SL, Jacobi J, Rothschild JM. Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care. *Crit Care Med.* 2010;38(6 Suppl):S83-9. doi:10.1097/CCM.0b013e3181dd8364.
5. Official statistics of Finland: time series of prescribed prescription medicines. Kela 2021, 31.1.2021; Available from: http://raportit.kela.fi/ibi_apps/WFServlet?PG_REQTYPE=REDIRECT&PG_MRsaved=false&PG_Func=GETBINARY&PG_File=lisywahr.pdf.
6. Liu HH. Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin. *Drug Saf.* 2010;33(5):353-69.
7. Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC, et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci Transl Med.* 2013;5(192):192ra85.
8. Golomb BA, Koslik HJ, Redd AJ. Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015209821. 9.
9. Harmonized Tripartite Guideline. Guideline for good clinical practice E6(R2). 2015; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-clinical-practice-e6r2-4-step-2b_en.pdf.
10. EMA. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use: new restrictions follow review of disabling and potentially long-lasting side effects. 2018; Available from: https://www.EMA.europa.eu/en/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf.
11. Tymiński R., Woron J.: Niekorzystne interakcje leków. *Aspekty kliniczne i prawne.* Medical Tribune Polska, Warszawa 2020.
12. Shear N.H.: *Drug Eruption & Reaction Manual*, CRC Press, Boca Raton 2021.
13. Ray S.D.: *Side Effects of Drugs.* Elsevier, Amsterdam 2019.