

PREDLOG REŠAVANJA PROBLEMA INTERFERENCIJE IZAZVANE LEKOVIMA

THE PROPOSAL FOR SOLUTION OF INTERFERENCE PROBLEMS CAUSED BY DRUGS

Slobodan DJ Jovanović, Klara Birinji

Hemolab, Sremska Kamenica, Srbija

Kratak sadžaj: Problem interferencije (endogene i egzogene) opterećuje laboratorije dugi niz godina. Za više od 90 % egzogene interferencije odgovorni su lekovi. U cilju praktičnog rešavanja problema egzogene interferencije u kliničkoj biohemiji predstavili smo jedan od mogućih načina koji bi bio prikladan za mnoge laboratorije. Postupak se svodi na utvrđivanje postojanja interferencije korišćenjem odgovarajuće literature. Ovakvo rešavanje nije idealno, ali je dosta jednostavno i ekonomično.

Ključne reči: interferencija, lekovi, biohemijske analize

Summary: For long years the laboratories have the problem of endogenous and axogenous interferences. Drugs are responsible for more than 90% of exogenous interference. The aim of the investigation was to find a rather simple and economic way in solution of every day existing problem in clinical biochemistry. Using the appropriate literature the possible existing of interference is determined. Such approach could be interesting for many of laboratories in every day practice.

Key words: interference, drugs, biochemical analyses

Uvod

Problem interferencije u kliničkoj biohemiji je akutan već dugi niz godina; uzrokovan je endogenim i egzogenim interferencijama. Egzogeno interferencija je u oko 90% slučajeva uzrokovana lekovima pa se ovaj problem vremenom još uvećava.

Farmakološki efekti lekova na rezultate određivanja biohemijskih parametara od bitne su važnosti u procenjivanju da li su promene u laboratorijskim nalazima rezultat uticaja leka ili bolesti. Farmakološki uticaj leka čini 80 % do sada primećenih efekata lekova na promenu biohemijskih parametara, dok 20 % čine analitičke interferencije koje se javljaju zbog toga što lek ili njihov aktivni metabolit svojim fizičko-hemijskim osobinama utiče na rezultate određivanja sastojaka krvi i drugih telesnih tečnosti (1).

Treba pre svega imati u vidu da do sada ne postoji zvanična preporuka za rešavanje ovog problema.

To znači da je mnogim laboratorijama koje uopšte žele da rešavaju ovaj problem prepušteno da ga same rešavaju.

Svakako da je jedan od najvažnijih problema brzina rešavanja, odnosno da se na interferenciju ukaže već u toku samog izdavanja rezultata.

Činjenica je da u rešavanju problema interferencije može da dođe do kombinacije efekta dva ili više lekova, a takođe i njihovih derivata i metabolita. To sigurno može dodatno da komplikuje rešavanje problema. Interesantna je jedna studija još iz 1971. godine (2, 3) gde je ispitivan uticaj lekova na laboratorijske analize kod 100 »spoljnih« pacijenata. Ako su isti uzimali samo jedan lek procenat testova sa interferencijom je bio 7%, ako su uzimali dva leka bio je 16,7%, ako su uzimali tri ili četiri leka bio je 66,7 %, a ako su uzimali po pet lekova istovremeno procenat rezultata sa interferencijom je bio 100 %.

Napori da se uspešno reši problem interferencije datira još iz 1963 godine odnosno iz LDS bolnice u Salt Lake Cityu (Utaha, SAD) gde se pokušalo da se primenom odgovarajućeg informacionog sistema (nazvan HELP) postigne zadovoljavajuće rešenje (4, 5). Groenroos P i saradnici (6) sa Turku Univerziteta

Adresa autora:

Slobodan DJ Jovanović
Ilije Ognjanovića 9
21000 Novi Sad, Srbija

u Finskoj takođe su godinama radili na korišćenju skladištenih podataka o lekovima pacijenata u cilju poboljšanja i eliminisanja interferencije. Ovi i mnogi drugi projekti nisu stekli široku primenu verovatno zbog neodgovarajuće ekonomičnosti.

Cilj našeg predloga je bio da sa da doprinos rešavanja »neodgovarajućih laboratorijskih rezultata« odnosno onih koji nisu u skladu sa kliničkom slikom pacijenta, a po mišljenju ordinirajućeg lekara. Takođe, primenom načina koji je ovde predstavljen, poželjno je da se razmotri svaki laboratorijski nalaz kod ispitanika koji su primali neke lekove, a to znači pre dolaska rezultata u ruke korisnika (lekara).

Naš predlog

Podaci o interferenciji mogu da se dobiju najbrže elektronskim putem (internet) ili preko odgovarajuće stručne literature. Naše dugogodišnje iskustvo (7–14) je da se problem interferencije u biohemiji rešava korišćenjem odgovarajuće literature, na pr. D. Young »Effects of drugs on clinical laboratory test« izdato od strane AACC (American Association of Clinical Chemistry) 2000. godine (15).

To praktično izgleda ovako:

- dobiju se podaci od pacijenta ili lekara, koje lekove prima pacijent i koliko dugo.
- Utvrdi se generičko ime leka u knjizi Nacionalni registar lekova (2006 god.) (16).
- U pomenutoj knjizi (ili preko interneta) traži se da li određeni leki utiče na određenu analizu (urea, kreatinin...) odnosno da li postoji podatak da određeni lek ima uticaj u pravcu povišenja ili sniženja ispitivanog parametra ili da nema efekta. Zavisno od toga može da se obrazuje nekoliko grupa:
 1. Rešavanje interferencije u slučaju da postoje literaturni podaci o uticaju leka isključivo u pravcu povišenja,
 2. Rešavanje interferencije u slučaju da postoje literaturni podaci o uticaju leka u pravcu sniženja biohemijskog parametra,
 3. Rešavanje interferencije u slučaju postojanja literaturnih podataka u slučaju ne postojanja interferencije,
 4. Rešavanje problema imterferencije u slučaju postojanja podataka o uticaju povišenja i istovremeno podataka o nepostojanju interferencije,
 5. Rešavanje problema interferencije u slučaju postojanja podataka o uticaju leka na sniženje biohemij-skih parametara i istovremeno postojanje podataka da nema efekta interferencije,
 6. Rešavanje problema interferencije u slučaju postojanja literaturnih podataka o uticaju leka na povišenje parametara i istovremeno podataka o efek-

tu u pravcu sniženja parametara zajedno sa podacima o nepostojanju efekta.

Kakav stav zauzeti u ovoj raznovrsnosti?

Kod prve grupe može se smatrati da postoji efekat povišenja ali to treba prihvatiti sa rezervom pošto to zavisi od metode određivanja i koncentracije leka i autora koje donose ove podatke.

Primer broj 1.

Uticaj Metotreksata na neke biohemijske parametre:

a) Bilirubin, konjugovani, povišenje

U koncentraciji od 1000 $\mu\text{mol/L}$ do najviše 38 mg/L povišenje u koncentraciji određeno na Kodak Ektachem® 400 (17) itd.

b) Homocistein, povišenje

Srednje povišenje za 62% sa veoma visokim dozama metotreksata za 36 h i za 56% za 24 h sa visokim dozama metotreksata, od kako je infuzija počela (18) itd.

c) α -1- kiseli glikoprotein, povišenje

Kod 94 pacijenta sa Kronovom bolešću lečeni sa metotretksatom u roku od četiri nedelje, uzrokovalo je redukciju za 82 +/- 3 mg /100 mL upoređeno sa 97 +/- 6 mg /100 mL kod 47 placebo lečenih pacijenata (19) itd.

Kod druge grupe može se smatrati da postoji efekat sniženja, ali i ovde to mora da se uzme sa rezervom pošto to zavisi od istih uticaja kao u prvoj grupi.

Primer broj 2.

a) Uticaj metotreksata na nekonjugovani bilirubin

– sniženje. Lažna niska vrednost u serumu pacijenata koje sadrže visok nivo leka tokom primene i.v. infuzije metotreksata (17) itd.

b) žučne kiseline i metotretksat

– sniženje. Kod 117 pacijenata sa reumatoidnim artritismom srednja vrednost 2,3 $\mu\text{mol/L}$ upoređena sa referentnim rangom od 0–6 $\mu\text{mol/L}$ sa 3,4 % krajnim referentnim rangom, sniženje za 2,4 % kada je primenjen metotretksat u periodu od nekoliko meseci (20) itd

c) Uticaj oralnih kontraceptiva na vrednost glutaciona

– sniženje. Nesignifikantna razlika posmatrana između srednje koncentracije kod 27 osoba koje su koristile oralne kontraceptive (871 +/-152 $\mu\text{mol/L}$) i 51 osobe koje nisu koristile (935 +/-150 $\mu\text{mol/L}$) (21) itd.

Kod treće grupe može se smatrati da nema efekta interferencije, što ipak zavisi od metode određivanja, koncentracije leka i drugih podataka.

Primer broj 3.

- a) uticaj metotreksata na kreatin-kinazu
- nema uticaja. Kod jednog pacijenta injekcija od 0,3 mL ne prouzrokuje značajnu promenu srednje vrednosti od 104 U/L do 107 U/L nakon 12 h, 58 U/L nakon 24 h i 43 U/L nakon 36 h (22) itd.
- b) uticaj metotreksata na kalijum
- nema uticaja. U koncentraciji od 80 mg/L nije imao uticaja izmereno na ISE bez predilucije (23) itd.
- c) uticaj metocilina na vrednosti albumina
- nema uticaja. Pri koncentraciji od 900 mg/L nije postojao efekat interferencije korišćenjem BCG metode (23) itd.

Kod četvrte grupe može se smatrati da je izvesno da se očekuje povišenje parametara pod dejstvom leka što opet zavisi od metode, koncentracije leka i ostalih mogućih uticaja.

Primer broj 4.

- uticaj metotreksata na vrednosti bilirubina povišenje,
- a) Klinički signifikantan efekat kod gornje granice terapijskog opsega određeno metodom Ektachem® (24) itd
- nema značajnog efekta. Nema efekta pri koncentraciji od 0.13 mg/L u metodi korišćenjem Ames Seralyser metode (25) itd.
- b) uticaj metocilina na vrednosti kreatinina
- Povišenje. Nefrotoksičan efekat (26) itd.
 - nema uticaja. Nema efekta do koncentracije od 15 mg/L korišćenjem single slide metode Kodak Ektachem (25) itd.

Kod pete grupe može da uzme u obzir mogućnost sniženja parametara, ali i mogućnost da nema efekta uz oprez da to ne može da bude opšte pravilo, već da to zavisi od dužine lečenja, vrste bolesti i slično.

Primer broj 5.

- a) uticaj teofilina na vrednosti albumina
- sniženje. Uzrokuje smanjenje stvaranja boje (26).
 - nema uticaja. Pri koncentraciji od 2 g/L teofilina nema efekta na Jendrašik-Grof metodu (23).
- b) Uticaj gemfibrozila na vrednosti LDL-triglicerida
- sniženje. Značajna redukcija od 23% određivano kod 10 pacijenata sa tip II b hiperholesteremije koji su uzimali 1200 mg/d za tri meseca (27) itd.
 - nema uticaja. Nesignifikantno sniženje za 2% posmatrano kod pacijenata sa IV tipom hiperholesteremije koji su uzimali 1200 mg/d za 3 meseca (27) itd.

Kod šeste grupe moguće je i efekat povišenja i efekat sniženja kao i odsustvo svakog efekta promene.

Primer broj 6.

- a) Uticaj nekih lekova na vrednosti triglicerida u serumu (28):

Povišenje	Sniženje	Bez efekta
Acetilsalicilna kiselina, karbencilin, dihidroksiaceton itd.	Acetilsalicilna kiselina, askorbionska kiselina, citrati, dipiron itd.	Acetilsalicilna kiselina, askorbionska kiselina, aminosalicilna kiselina itd.

- b) uticaj medproksiprogesterona na vrednosti LDL holesterola

- sniženje. Kod 30 zdravih postmenopauzalnih žena uzrasta 56+/-5 godina lečeno sa oralnim 2,5 medroksiprogesteron acetatom i sa 0,625 mg konjugovanog estrogena dnevno za jedan mesec uzrokuje signifikantnu promenu sa srednje vrednosti od 155+/-33 mg/100 mL do 134+/-29 mg/100 mL (29) itd.
- značajno povišenje primećeno nakon 3 i 15 meseci nakon korišćenja depoa medroksiprogesterona (30) itd.
- nema uticaja, nema značajnog efekta posmatrano posle primene depoa 92 dana nakon intramuskularne injekcije od 150 mg (31) itd.

Činjenica je da su ovakve promene dosta spore, pogotovo ako se komplikuju istovremenim dejstvom dva ili više leka kao i njihovih metabolita. Takođe, na ovaj način su isključene moguće varijacije koje mogu da nastanu usled različite aplikacije leka, uzrasta, pola, i drugih elemenata (32).

Bolje rešenje ovog problema bila bi izgradnja posebnog softwera što bi zahtevalo dugotrajniji i timski rad a što bi imalo odgovarajuću tržišnu vrednost.

Zaključak i preporuke

1. Ako je moguće uzorak treba uzeti pre primene leka ili pre početka terapije.
2. Treba da se sačeka do sledeće aplikacije leka (pošto lek može da utiče).
3. Treba da se dobije informacija o leku od lekara (ili preko informacionog sistema).
4. Treba biti svestan da neočekivani rezultati mogu da se jave u svako vreme i sa veoma modernim analitičkim sistemima.
5. Čak i »normalni« rezultati mogu biti pogrešni pošto mogu biti lažno pozitivni (u stvari lažno sniženi) ili lažno negativni (u stvari normalni).

6. Greške mogu da se jave u svim sagmentima rada i treba da se razumeju (ako je moguće).
7. Postoji stalna potreba za treningom osoblja i samog sebe te povremeno treba da se ispituje sopstveni rad.
8. Inteferencija lekova i drugih agenasa je ne rešen problem od početka medicine.
9. Ne postoji opšte rešenje ali su moguće detaljnije informacije o mogućim problemima.
10. Predloženi način spada u jednostvna i ekonomska rešenja problema interferencije i moguće je dosta jednostavno da se izradi odgovarajući software te se da postupak »kompjuterizuje«.

Literatura

1. Obradović D, Promene u laboratorijskim nalazima pod uticajem leka. Medicinska knjiga, Beograd 1995.
2. Munzenberger P, Emmanuel S. The increase of drug-diagnostic test interferences in outpatients. *Am J Hosp Pharm* 1971; 28: 786–91.
3. Kroll MH, Elin RJ Interference with Clinical Laboratory Analyses. *Clin Chem* 1994; 40: 1996–2005.
4. Gardner RM, Maack BB, Evans RS, Huff SM. Computerized medical care ; The HELP- system at LDS hospital. *J Am Health Info Manag Assoc* 1992; 3: 68–78.
5. Pryor TA, Gardner RM, Clayton PD, Warner HR. The Help system. *J Med Syst* 1983; 7: 87–102.
6. Groensroos P, Irijala K, Heisanen J, Tornianen K, Foesstroem JJ. Using computerized individual medication data to detect drug effect on clinical laboratory tests. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55 Suppl. 222: 31–36.
7. Jovanović S. Uticaj lekova na kliničko-laboratorijske analize. *Med preg* 1982; 5: 219–225.
8. Jovanović S, Banić B, Joanović E. Uticaj salicilata na aivnost GGT, AAP i LAP u urinu *Jug Med Biohem* 1983; 2: 188–191.
9. Faisal AF, Jovanović S. Dealing with hemolysed sample *Clin Biochem Newsletter (Kuwait)* 1986; 2 (8): 44–50.
10. Jovanović Dj S. Kako smanjiti egzogenu interferenciju kod određivanja lipida i lipoproteina. *Jug Med Biohem* 1999; 18 (4): 171–4.
11. Jovanović S. Uticaj vitamina C na određivanje glukoze u urinu. *Jug Med Biohem* 2000; 19 (3): 305.
12. Jovanović Dj S, Pap D. Problem interferencije salicilne kiseline sa nekim parametrima u svežem urinu kod zdravih osoba. *Jug Med Biohem* 2002; 21 (2): 209.
13. Jovanović S, Vladisavljev M. The problem of interference of ascorbic acid in determination of electrolytes and creatinine in fresh urine samples in adults. *Jug Med Biohem* 2003; 22 (Suppl 2): 200.
14. Jovanović S. Interferencija »ružna« strana laboratorije ili zašto su interferencije u laboratoriji problem? *Jug Med Biohem* 2006; 25 (4): 485.
15. Young D. Effects of drugs on clinical laboratory test AACC, Washington, 2000.
16. Nacionalni registar lekova, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, 2006
17. Swanson S, Miffilin TE, Boyd JC. Methotrexate interferences with determinations of conjugated bilirubin with the Kodak Ektachem® 400. *Clin Chem* 1986; 32: 863–4.
18. Broxson EH Jr, Stork LC, Allen RH et al. Changes in plasma methionine and total homocysteine levels in patients receiving methotrexate infusions. *Cancer Res* 1989; 49: 5879–83.
19. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 292–29.
20. Beyeler C, Reichem J, Thomann SR et al. Quantitative liver function in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate: a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 338–344.
21. Michelet F, Gueguen R, Leroy P et al. Blood and plasma glutathione measured in healthy subjects by HPLC: relation to sex, aging, biological variables, and life habits. *Clin Chem* 1995; 41: 1509–17.
22. Azzam Z, Krivoy N, Alroy G et al. Serum creatine kinase levels after a single intramuscular injection-dependence on injection volume. *Ann Clin Biochem* 1994; 31: 193–4.
23. Sonntag O. Arzneimittel-interferenzen. Stuttgart, Thieme, 1985.
24. Letellier G, Desjarlais F. Analytical interference of drugs in clinical chemistry: 1. Study of twenty drugs on seven different instruments. *Clin Biochem* 1985; 18: 345–51.
25. Sonntag O. Trockenchemie: Analytik mit tragergebundenen Reagenzien. Stuttgart, Thieme 1988.
26. Martin EW. Hazards of Medication. Philadelphia PA, JB Lippincott. 1971.
27. Resta F, Capurso A. Modifications in serum lipids and apolipoproteins induced by gemfibrozil. *Curr Ther Res* 1991; 50: 144–9.
28. Jovanović S. Interferencija pri određivanju lipida i lipoproteina u: Lepšanović L. Lepšanović, Lj Klinička lipidologija. Savremena administracija AD. Beograd. 2000; 93–105.
29. Koh KK, Mincemover R, Bul MN et al. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 336: 683–90.
30. Fahmy K, Khairy M, Allam G et al. Effects of depo-medrox-yprogesterone acetate on coagulation factors and serum lipids in Egyptian womens. *Contraception* 1991; 44: 431–44.

31. Garza-Flores J, De La Crus DL, Valles de Bourges V et al. Long-term effects of depot-medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism. *Contraception* 1991; 44: 61–71.
32. Grönroos P. Medication and laboratory Study on Computerised Monitoring of Drug test and drug-drug interactions in Hospital. Turun Yliopisto, Turku, 1997.

Rad primljen: 15. 06. 2007.

Prihvaćen za štampu: 10. 09. 2007.