

Vplivi zdravil na rezultate laboratorijskih preiskav Effects of drugs on clinical laboratory tests results

Aleš Jerin*, Franc Kozjek**

Ključne besede
vplivi zdravil
laboratorijske preiskave

Key words
drug effects
laboratory tests

Izvleček. Nepričakovani rezultati laboratorijskih preiskav so posledica mnogih dejavnikov, med katerimi so tudi vplivi zdravil, ki jih lahko delimo na biološke in analizne. Večino predstavljajo biološki vplivi, ki so neposredna ali posredna posledica delovanja zdravil *in vivo*: rezultati ustrezajo dejanskim vrednostim, niso pa pričakovani. Pri analiznih vplivih pa rezultati odstopajo od pravih vrednosti zaradi interferenc v postopkih določanja analitov. Biološkim vplivom se težko izognemo, analizne pa je možno omejiti. Za ugotavljanje prisotnosti vplivov zdravil so izdelana mednarodna priporočila, ki omogočajo primerljivost podatkov različnih študij. Razvoj zbirke podatkov o vplivih zdravil je omogočil hiter dostop do informacij, katerih število hitro narašča in zahteva poleg ureditve tudi vrednotenje kliničnega in laboratorijskega pomena zbranih podatkov.

Abstract. Unexpected results of laboratory tests may be due to various factors. These include drug effects, which may be either biological, or due to analytical interferences. The more common biological effects include direct and indirect effect produced by drugs *in vivo*; in consequence laboratory tests yield unexpected, yet correct results. By contrast, the results of tests influenced by the interference of drugs with analytical techniques are not accurate. International guidelines for the evaluation of drug effects have been formulated, allowing for the comparability of data of different studies. The development of drug effects databases has facilitated the access to the rapidly increasing body of data, which need to be evaluated for their clinical and laboratory significance.

Uvod

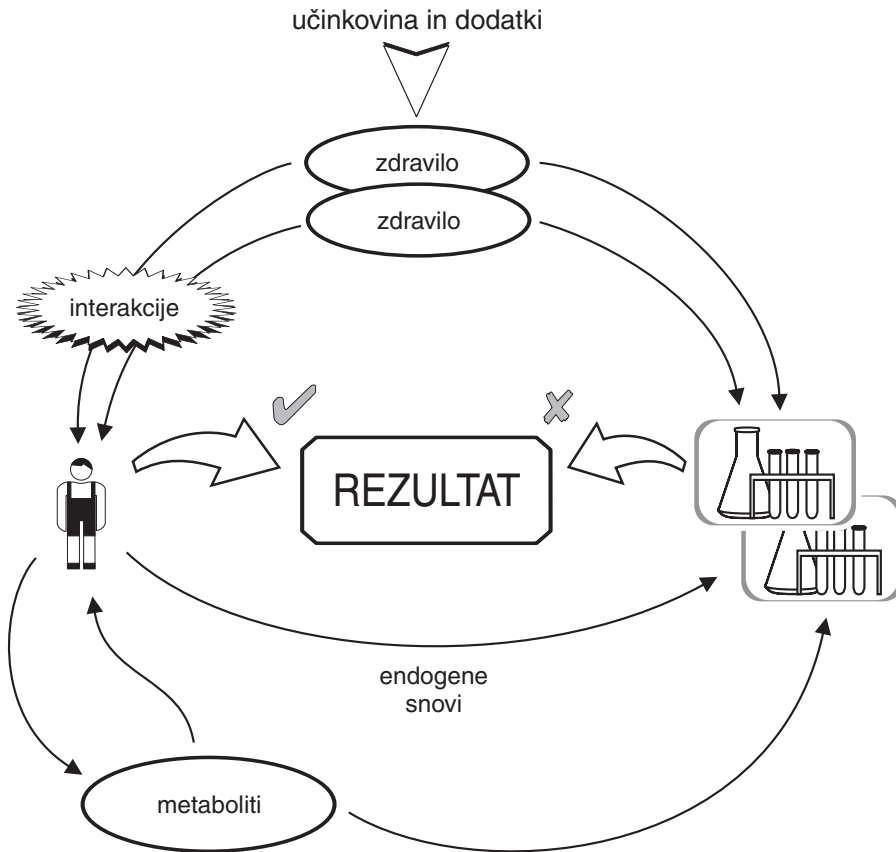
Rezultati laboratorijskih testov so odvisni od več dejavnikov, kot so: starost, spol, prehrana, fizično in psihično stanje bolnika, postopek odvzema vzorca, ter tudi zdravil. Ob široki uporabi zdravil se pojavlja vedno več stranskih vplivov, ki lahko povzročijo težave pri vrednotenju rezultatov laboratorijskih testov. Število vplivov zdravil na analizne postopke se z vedno novimi zdravili prav tako povečuje.

Vplive zdravil lahko razdelimo na dve skupini (1–3):

- **biološki vplivi:** vplivi na procese v organizmu (vplivi *in vivo*),
- **analizni vplivi:** interference pri analiznem postopku (vplivi *in vitro*).

Pojavljajo se tudi kombinirani vplivi, zdravilo vpliva tako *in vivo* kot tudi *in vitro*. Slika 1 shematsko prikazuje vplive zdravil na rezultate laboratorijskih preiskav.

*Aleš Jerin, dipl. inž. kemije, Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Klinični center, Njegoševa 4/1, Ljubljana.
**Prof. dr. sc. Franc Kozjek, mag. farmacije, Fakulteta za farmacijo, Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko, Aškerčeva 7, Ljubljana.



Slika 1. Biološke vplive (levo) in analizne vplive (desno) lahko povzročijo vse sestavine zdravila in nastali metaboliti, možne pa so tudi interference zdravil. V primeru bioloških vplivov rezultati ustrezajo dejanskim vrednostim v organizmu, pri analiznih vplivih pa ne.

Vplivi na procese v organizmu (biološki vplivi)

V organizmu zdravila vplivajo na različne fiziološke funkcije in procese (2, 3):

- spremenijo absorpcijo in izločanje snovi,
- vežejo se na plazemske beljakovine,
- vplivajo na encimske reakcije,
- reagirajo z receptorskimi mesti itd.

To spremeni koncentracijo mnogih snovi v telesu oz. njihovo porazdelitev v organizmu. Z laboratorijskimi testi lahko te spremembe koncentracij določimo in zvišanja oz. znižanja napačno pripišemo bolezenskemu stanju preiskovanca.

Nekatere teh sprememb so zaželeni učinki zdravil pri zdravljenju. Te vplive pričakuje-
mo in jih lahko predvidimo. Težave pri interpretaciji rezultatov pa povzročijo sopojava, ki
so nepričakovani in nepredvidljivi. Ti so zlasti pogosti pri sočasni uporabi večjega šte-
vila zdravil, posledica česar je njihovo pogosto medsebojno delovanje (1). Medsebojno
delovanje zdravil pa spremeni delovanje posameznih telesnih organov in s tem koncent-
racije endogenih spojin, ki jih z laboratorijskimi testi določamo.

V nekaterih primerih uporaba zdravil zaradi zaviranja ali vzpodbujevanja tvorbe posa-
meznih za presnovo nujno potrebnih encimov povzroči tudi manifestacijo prirojenih mo-
tenj presnavljanja. Primer je pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (3). Ob
jemanju zdravil, ki pri svoji transformaciji porabljajo reducirane koencime NADH in
NADPH, se pri bolnikih s pomanjkanjem encima pojavi hemolitična zlatenica. Taka zdra-
vila so npr. antimalariki, antipiretiki in analgetiki ter sulfonamidi.

Interference pri analiznem postopku (analizni vplivi)

Zdravila lahko vplivajo tudi neposredno na rezultate testov in povzročijo, da izmerjene
koncentracije določenih endogenih snovi ne ustrezajo njihovim resničnim koncentraci-
jam. Vzrokov za to je več (4):

- **fizikalni vplivi:** zdravilo zaradi svojih fizikalnih lastnosti moti meritev, npr. spremeni
barvo raztopine, fluorescira, sipa svetlobo, povzroči zamotnitev raztopine ipd.;
- **kemijski vplivi:** zdravila reagirajo z reagenti, ki se uporabljajo pri postopku določa-
nja, reagirajo z endogeno spojino, reagirajo z uporabljanimi encimi itd.;
- **nespecifičnost:** zdravilo reagira enako kot spojina, ki jo določamo, primer je navz-
križna reaktivnost s sorodnimi spojinami pri imunokemijskih metodah;
- **sprememba deleža vode v vzorcu:** delež vode v vzorcu se lahko spremeni zaradi
spremembe koncentracije beljakovin in maščob. To vpliva na rezultate pri metodah,
kjer aktivnost merimo neposredno v vzorcu, npr. pri določanju kalija, natrija in klori-
dov z ionoselektivnimi elektrodami.

Analizni vplivi predstavljajo manjši del vplivov, vendar pa so za laboratorijsko delo po-
membni, še zlasti, ker so nepredvidljivi. Sicer izpopolnjeni analizni postopki zmanjšujejo
njihov pomen, vendar jih popolnoma ne morejo odpraviti (5).

Vpliv zdravil na rezultate nekaterih biokemičnih testov

V biokemičnih laboratorijih se danes izvaja izredno veliko število najrazličnejših preiskav,
ki so nujno potrebne za ugotavljanje različnih funkcij telesnih organov. Za razumevanje
njihovih rezultatov je potrebno veliko fiziološkega in patofiziološkega znanja, pa tudi zna-
nja o principih uporabljenih analiznih metod. Zato je pri uvajanju novih preiskav in in-
terpretaciji njihovih rezultatov potrebno tesno sodelovanje med zdravnikom in kliničnim
biokemikom. To pa je potrebno tudi zaradi vplivov zdravil na rezultate testov (slika 1).

V literaturi je to področje pogosto omenjano (4, 6–8), obstajajo pa tudi centri za zbiranje
podatkov o klinično pomembnih vplivih zdravil. Zbrani podatki so dostopni kot računal-
niške baze ali kot tiskane publikacije (1, 8). Nekaj primerov vplivov zdravil na biokemične
teste bomo prikazali v naslednjih poglavjih.

Določanje natrija

Plazemske koncentracije natrija so povezane s količino telesne vode in se spremenijo ob spremembah delovanja antidiuretičnega hormona (ADH), ob prekomernem izločanju oz. zadrževanju vode v telesu in prekomernem izločanju oz. dovajanju natrija (11, 12). Pojavi se hiper- oz. hiponatremija.

Pogostejše so zvišane koncentracije natrija, ki so posledica izgube velike količine telesne vode zaradi npr. nefrogenega diabetesa insipidusa, ki ga lahko povzročijo litij, fenitoin in demeklociklin. Kortikosteroidi pa povzročijo zadrževanje natrija v telesu in tako njegovo višjo plazemsko koncentracijo (9). Zdravilne učinkovine, ki najpogosteje povzročijo hipernatremijo, so prikazane v preglednici 1.

Preglednica 1. Zdravila, ki lahko povzročijo hipernatremijo.

adrenokortikotropni hormon (ACTH)	diazoksid
anabolni steroidi	estrogeni
androgeni	metildopa
karbenicilin	oralni kontraceptivi
karbenoksolon	oksifenbutazon
klonidin	fenilbutazon
kortikosteroidi	natrijev hidrogenkarbonat

Znižanje plazemske koncentracije natrija je redkejši pojav, vendar ga lahko povzročijo številna zdravila (preglednica 2). Vzrok za hiponatremijo je lahko spremenjeno delovanje ADH, kar lahko povzroči npr. kloropropamid, in povečano izločanje natrija skozi ledvice npr. pri uporabi diuretikov.

Preglednica 2. Zdravila, ki povzročajo hiponatremijo.

aminoglutetimid	karbamazepin
amitriptilin	klofibrat
amonijev klorid	kloropropamid
amfotericin	litij
ciklofosfamid	mikonazol
cisplatin	nesteroidna protivnetna zdravila
diuretiki (acetazolamid, amilorid, furosemid, spironolakton, tiazidi, triamteren)	opiati
heparin	tolbutamid
indometacin	vazopresin
kaptopril	vinkristin

Določanje kalija

V obsežni študiji o pogostosti vplivov zdravil (8) se je pokazalo, da se vplivi najpogosteje pojavljajo pri določanju kalija. Pri tem zdravila vplivajo ali na ravnotežje v koncentraciji

kalija znotraj in izven telesnih celic ali na njegovo izločanje z urinom skozi ledvice in povzročijo hiper- oz. hipokalemijo.

Nižja koncentracija kalija v plazmi ali hipokalemija je najpogosteje posledica hitrega vstopa kalija v krvne celice npr. pri uporabi agonistov adrenergičnih receptorjev beta, kot je salbutamol, in pri intravenskem dajanju inzulina (9–11). Učinek je kratkotrajen in reverzibilen. Največji vpliv na koncentracijo kalija v plazmi imajo ledvice. V ledvicah se po glomerulni filtraciji večina kalija reabsorbira v tubulih. Reabsorpcija je odvisna od razpoložljive količine natrijevih in vodikovih ionov, od koncentracije aldosterona ter od pretoka krvi skozi ledvice (12). Na vse to pa lahko vplivajo diuretiki. Tako tiazidni diuretiki in diuretiki Henleyeve zanke zvečajo izločanje kalija in s tem znižajo njegovo koncentracijo v plazmi. Izločanje kalija skozi ledvice pa povečajo tudi kortikosteroidi in nefrotoksični antibiotiki, kot je prikazano v preglednici 3.

Preglednica 3. Zdravila, ki povzročajo hipokalemijo.

adrenokortikoidi	karbenicilin
amfotericin B	odvajala
azlocilin	piperacilin
diuretiki Henleyeve zanke	salicilati
etanol	sečnina
hidroklorotiazid	vitamin B₁₂
inhibitorji karboanhidraze	vitamin D
inzulin	

Zvišane koncentracije plazemskega kalija so največkrat posledica zmanjšanega izločanja skozi ledvice, kar se zlasti kaže pri bolnikih z okvaro ledvic. Lahko pa je vzrok tudi premik kalija iz celic v zunajcelično tekočino. Izločanje kalija iz telesa zavrejo zlasti diuretiki, ki hranijo kalij, kot so npr. amilorid, triamteren in spironolakton, in pa zaviralci angiotenzinske konvertaze (preglednica 4).

Ker je večina kalija vključenega v telesne celice, lahko hiperkalemija povzroči tudi resne okvare tkiv, katabolizma in Na/K-črpalke. Pri tem se pojavijo značilne spremembe EKG, fibrilacije prekatov, pa tudi zastoj srca.

Preglednica 4. Zdravila, ki povzročajo hiperkalemijo.

ciklosporin	zaviralci angiotenzinske konvertaze
digoksin	kalijevi nadomestki
diuretiki, ki ohranjajo kalij	nesteroidna protivnetna zdravila
heparin	blokatorji adrenergičnih receptorjev beta

Določanje kalcija

V plazmi je kalcij prisoten v nevezani obliki (47 %), vezan na albumin (46 %) ali pa kot kompleks s citratom oz. fosfatom (7 %). Fiziološko aktiven je le nevezan kalcij. Pri določanju te oblike kalcija je zelo pomembno ravnotežje vseh oblik kalcija. Zdravila, ki to ravotežje spremenijo, imajo velik vpliv na rezultat (11, 12).

Najpogosteje pa določamo celokupno koncentracijo kalcija v plazmi. Pri tem vplivi na delež prostega kalcija niso pomembni. Celokupno koncentracijo kalcija v plazmi lahko zvišajo tiazidni diuretiki, litij in tamoksifen, znižajo pa jo antikonvulzanti (fenitoin in fenobarbiton) ter aminoglikozidi (gentamicin in amikacin) (11).

Določanje glukoze

Na plazemske koncentracije glukoze najpomembneje vplivajo zdravila, ki povečajo oz. zmanjšajo aktivnost inzulina oz. njegovo koncentracijo v plazmi. Seveda so na prvem mestu derivati sulfoniluree, ki se uporabljajo za zdravljenje sladkorne bolezni in urejajo izločanje inzulina in s tem koncentracijo glukoze v krvi. Njihov učinek se lahko še poveča ob sočasni uporabi metmorfina in zaviralcev glukozidaze alfa (12, 13).

Zvišana koncentracija se pojavi pri zdravilih, ki zavirajo izločanje inzulina, kot so npr. hidroklorotiazid, fenitoin, diazoksid in klonidin (9). Izločanje inzulina zavira tudi adrenalin, ki poleg tega pospeši še glikolizo. Na koncentracijo plazemske glukoze vplivajo tudi nekatera hepatotoksična zdravila.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo so v več študijah opazili zvišanje koncentracije glukoze ob jemanju propranolola (9).

Kot primer analiznega vpliva naj na tem mestu omenimo moteč vpliv askorbinske kisline na določitev koncentracije glukoze v urinu z reagenčnimi trakovi (12, 14).

Zaključek

Izreden pomen laboratorijskih preiskav v diagnostiki je lahko hitro izničen, če ne poznamo vseh možnih vplivov na končni rezultat. Med temi so še zlasti pomembni vplivi zdravil, ki so lahko biološki in analizni. Medtem ko lahko analizne interferences klinični biokemik odkrije na podlagi posredovanih podatkov o zdravilih in jih z izpopolnitvijo analiznega postopka odpravi, je rešitev bioloških vplivov možna samo ob tesnem sodelovanju zdravnika in kliničnega biokemika.

Literatura

1. Tryding N, Roos KA. *Drug Interferences and Drug Effects in Clinical Chemistry*. Stockholm: Apoteksbolaget, 1986: 5–12.
2. Kallner A, Tryding N. IFCC Guidelines to the Evaluation of Drug Effects in Clinical Chemistry. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 49: 1–28.
3. Štraus B. Utjecaj lijekova na rezultate laboratorijskih pretraga. In: *Medicinska biokemija*. Zagreb: Jume-na, 1988: 941–8.

4. Powers DM, Boyd JC, Glick MR, et al. *Interference Testing in Clinical Chemistry*. NCCLS Document EP7-P, 6, 1986.
5. Kroll MH, Ronald JE. Interference with Clinical Laboratory Analyses. *Clin Chem* 1994; 40: 1996–2005.
6. Salway JG. Drug interference causing misinterpretation of laboratory results. *Ann Clin Biochem* 1978, 15: 44–8.
7. Malešič I. Klinična biokemija in zdravila. *Farm Vestn* 1992; 43: 85–91.
8. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 579–81.
9. Young DS. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*. Washington: AACC Press, 1990: 168–80, 279–85, 316–21.
10. Howes LG. Which Drugs Affect Potassium ? *Drug Saf* 1995; 12: 240–4.
11. Edwards C, Walker R. Laboratory data. In: *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. London: Churchill, 1994: 43–60.
12. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: Saunders, 1994: 1354–72, 1887–1906.
13. Chan JC, Cockram CS, Critchley JA. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug Saf* 1996; 15: 135–57.
14. Berg B. Ascorbate Interference in the Estimation of Urinary Glucose by Test Strips. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986, 24: 89–96.

Prispelo 8. 7. 1998