

# **INTERFERENCIJA I VAŽNOST UTICAJA LEKOVA NA BIOHEMIJSKE ANALIZE U PREANALITIČKOJ FAZI**

Slobodan Jovanović MD, PhD, Bsc  
JUGOLAB, Sombor

# UVOD

## Preanalitička faza

- **Preanalitička faza je poslednjih godina jedna od važnih preokupacija stručnjaka u biohemijskoj praksi.** Dok je ranijih godina pažnja bila usmerena uglavnom na analitičku fazu odn poboljšanje same biohemijske analize, u čemu je i ostvaren veliki napredak i poboljšanje, ispitivanje preanalitičke faze sada doživljava svoj uspon. Jedni od vodećih istraživača iz te oblasti smatraju da **preko 50% grešaka u laboratorijskim radu potiču iz ove faze.** Tako Lippi iznosi podatak da se na preanalitički deo odnosi čak 68.2 %, na postanalitičku fazu 18.5%, dok se na analitičku fazu odnosi samo 13.3% grešaka. Slične podatke iznose i drugi vodeći autori kao Mario Plebani, Burns EL, Grant MS, Sonntag O i drugi.

# UVOD

## Preanalitička faza

- S druge strane, **troškovi preanalitičke faze** prema poznatom G. Lippi-u ( danas jednom od vodećih stručnjaka iz ove oblasti ) **u odnosu na ukupne troškove** za instrumente, reagense i personal , a prema ukupnim troškovima za ceo analitički proces **iznose oko 10 %**. Ovo je bazirano na jednom istraživanju koje je obuhvatilo 20 laboratorija, što svakako nije mnogo sredstava, ali ima veliku važnost te stoga i sa ekonomske strane **rešavanje problema iz preanalitike ima svoje veliko opravdanje.**

# UVOD

## Faktori uticaja na preanalitičku fazu

### **Fiziološke varijacije :**

- 1. godine starosti
- 2. pol
- 3. dnevne varijacija
- 4. uticaj spoljne sredine
- 5. menstrualni ciklus
- 6. trudnoće
- 7. telesna težina
- 8. način ishrane
- 9. pušenje
- 10. alkohol ( etanol )
- 11. položaj tela
- 12. fizička aktivnost
- 13. vreme gladovanja pre uzimanja uzorka

# UVOD

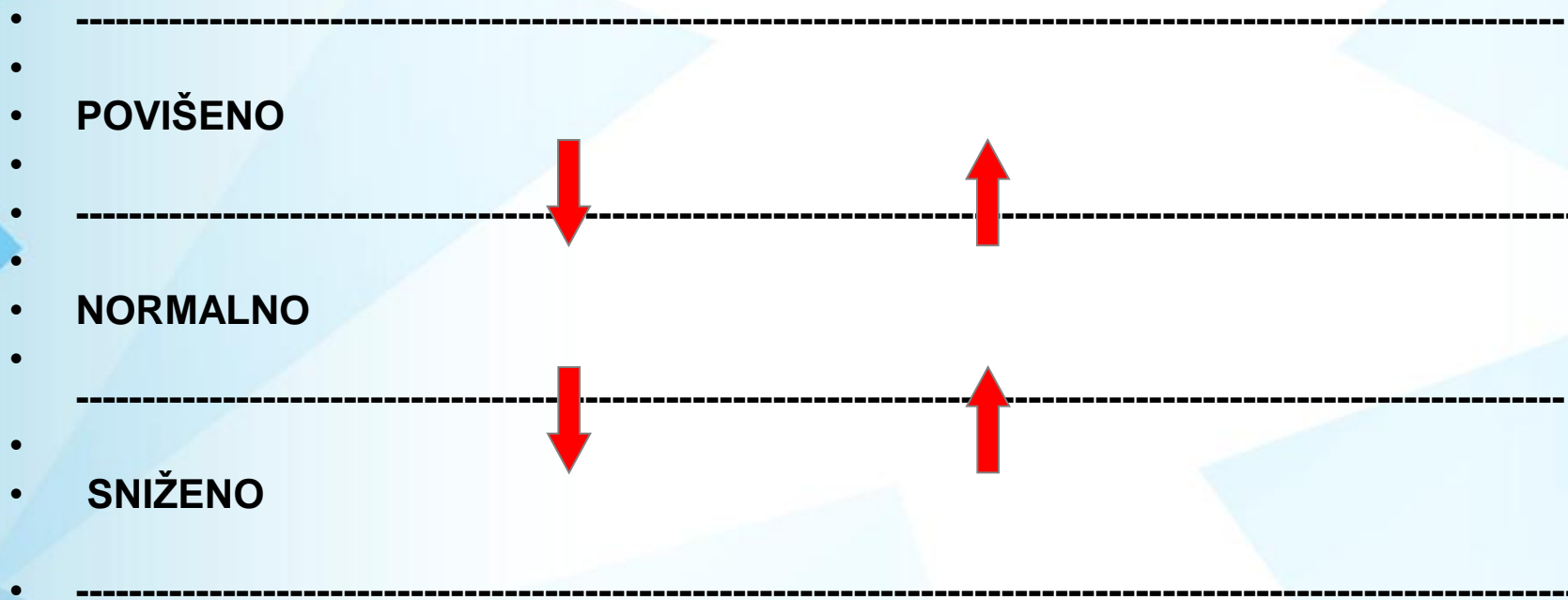
## Faktori uticaja na preanalitičku fazu

- Svi ovi **faktori fizioloških varijacija** iako imaju uticaja u **praksi se ne uzimaju svi u obzir** pre svega zato što za svakog pacijenta ne možemo često da dodjemo do svih relevantnih podataka.
- Jedan od faktora koji ovde spadaju su i **LEKOVI** koji **predstavljaju egzogene interferente u biohemijskim ( i drugim ) analizama**

# UVOD

## Faktori uticaja na preanalitičku fazu

- Jedan od najvažnijih problema je razlikovanje da li je ispitivani parametar snižen, normalan ili povišen. **Usled dejstva interferencije normalan parametar može da bude povišen ili snižen** kao što može da se desi da bude **normalan umesto da bude snižen ili povišen**.





# LEKOVI

## Interferencija

- Pored samih lekova **interferenciju mogu da izazovu i njihovi derivati** odn. metaboliti, a takodje može da dodje do medjusobnog dejstva i odgovarajućih posledica dva ili više lekova. Takodje, treba znati da **dejstvo lekova** kako **na ispitivani parametar** tako i na drugi lek može različito da **traje** odn. **od nekoliko sati do više dana**.
- Ne postoji izrazito slaganje autora koliko lekovi utiču na interferenciju. Jedni od prvih koji su objavili svoje podatke bili su Munzenberger P i sar. (1971 ) te Knoll MH (1994) iznose se podaci da samo jedan lek u proseku stvara oko 7% interferencija, 2 leka oko 16.7 %, 3- 4 leka 66.7 % dok 5 lekova stvaraju 100 % problema interferencije. Ne slažu se svi autori sa ovim veličinama, ali je sigurno da one približno osvetljavaju problem.

# LEKOVI

## Interferencija

### Problemi vezani za lekove:

**a. raznovrsnost lekova**

Sve veći broj lekova u prometi, nestajanje jednih i pojava novih.

**b. problemi referentnih vrednosti**

Problemi sa referentnim vrednostima kod dosta parametara a naročito kod dece

**c. podaci o interferenciji**

Podaci često nisu usaglašeni odn. saglasni



# LEKOVI

## Interferencija

### Problemi vezani za lekove:

- d. **relativno često delovanje leka u pravcu povišenja i u pravcu sniženja istog parametra ( na pr. kreatinina )**
- e. **problem podataka u pedijatrijskoj i gerijatrijskoj populaciji**  
Nedovoljna usaglašenost podataka iz ovih oblasti.
- f. **pitanje potvrđivanja laboratorijske analize**  
Pitanja mogućnosti potvrđivanja analize drugim metodom ili na nekom drugom mestu kao i cena takvog postupka )

# LEKOVI

## Interferencija – rešenja u svetu?

- Na ovom mestu dobro je istaći da **problem dejstva lekova** i njihovih derivatani je **nije uspešno sistemski rešen nigde u svetu** putem zakonskih akata koji bi bili obavezni za određenu zemlju te je preporučeno da se to parcijalno rešava **što naravno ne znači da ovaj problem treba i možemo da ignorišemo**. Neke bolnice u nekim zemljama kao USA u Salt Lake City-u su pokušali da reše ovaj problem uvođenjem specijalnog kompjuterskog sistema (još 1963 g ) iz jednostavnog razloga pošto bi to bio najpraktičniji način. Nije neobično što je baš ovde rođena ovakva ideja pošto je to bio jedan od najbogatijih krajeva u SAD. Kasnije Groenroos i sar. 1995 na Turku univerzitetu u Finskoj, Siest u Francuskoj , Tryding u Švedskoj itd. Oni donose svoje predloge i stavove.

# LEKOVI

## Interferencija – rešenja u svetu?

- Ekipa iz **Finske** sa univerziteta Turku postavila je svoj sistem **drug-laboratory interference (DLI)** koji je razradjen u univezitetskoj centralnoj bolnici. **Treba istaći da ovaj sistem i sada funkcioniše.**
- Da bi sistem radio potreban je i LIS ( Laboratory Information System ), baza podataka pacijenata ( patient medication database ) i znanje o DLE ( drug-laboratory effect ). Ovo u Finskoj radi odredjena kompanija koja prodaje laboratorijske informacione sisteme. Ipak, glavna **prepreka** u ovom poduhvatu je to da bi se **cena analize znatno povisila ukoliko bi uzimali u obzir sve faktore** ( lekove i njihove derivate) koji bi mogli da imaju uticaja na rezultat analize. S druge strane, neki istraživači ne žele sa javno ustupe rezultate svojih ispitivanja bez odgovarajuće nadoknade ( koju oni odrede). Takodje , treba znati i to da iza ovih rezultata ispitivanja **ne stoji potvrda države**. To znači da **svaka laboratorija po tome pitanju može i ima prava da zauzme svoj stav.**

# LEKOVI

## Interferencija – interesovanje u Srbiji?

- **Kod nas interesovanje za uticaj lekova na laboratorijske analize nije bio veliki.** Kao primer može da posluži podatak da na simpozijumima o hiperlipoproteinemijama (HLP) koji je održavan u Novom Sadu od **1975 g. od 622 rada samo 9 radova se odnose na interferencije lekova** u laboratorijskoj dijagnostici HLP, što čini 0.69 % od ukupnog broja radova od 1975 do 2000 godine. Ovi simpozijumi su bili jedinstveni na celom području bivše SFRJ, te se može smatrati da ovakav jedan zaključak ima svoju težinu. Od autora samo se nekolicina duže vremena bavilo ovom problematikom ( Obradović D, Jonanović S i dr ).
- Ipak, **činjenica je da problem interferencije postoji u laboratoriji već od samih početaka rada**, što je izrečeno izmedju ostalog, i na kongresu sada već relativno davne 2005 g ( zajednički kongres IFFC i AACC ) u Orlandu (USA) pa stoga ne treba mnogo da iznenadjuje ovakvo ( nerešeno ) stanje problema.

# LEKOVI

Akteri problema

**PACIJENT**

**PROIZVOĐAČ**



**LEKAR**



**BIOHEMIČAR**



# LEKOVI

## Akteri problema

- Zaključno može da se **kaže interakcije između lekova mogu da budu važne kod nastajanja grešaka u medicini**, kao i dovedu do ozbiljnih komplikacija kao i produženog ostajanja u bolnici te da dovedu do rizika oštećenja. **Smatra se da kliničari nisu uvek svesni kombinacija interakcija među lekovima pa sledstveno tome i uticaja na laboratorijske rezultate.** Zbog toga je poželjna bolja saradnja laboratorije i lekara.



# LEKOVI

## Interferencija – primeri problema

### KREATININ I ASKORBINSKA KISELINA

- 60 godišnji **pacijent je bolovao od pneumonije** ( adenovirus )
- **posle lečenja pneumonije tretiran relativno visokim dozama askorbinske kiseline ( 2 g dnevno ). Uziman C-vitamin California fitness radi ojačanja organizma, a na sopstvenu inicijativu**
- **kreatinin porastao preko 100 umol/l**
- **ispitivanja bubrega nisu otkrila nikakav poremećaj bubrežne funkcije** izuzev relativno visokog kreatinina u krvi
- **posle prestanka oralne primene vitamina C kreatinin je pao na 72 umol/l**
- **Kreatinin je odredjen kinetičkom Jaffee metodom**

# LEKOVI

## Interferencija – primeri problema

### **KREATININ I ASKORBINSKA KISELINA**

#### PODACI IZ LITERATURE

- **Povišavajući efekat**
  - izraženi efekat na direktnu Jaffee metodu (Mitchell WD. CCA 1971; 35: 408)
  - pri koncentraciji iznad 250 mg/l povećana koncentracija kad je merena kinetičkom Jaffee metodom (Sontag O. Aerzneimittel-interferenzen. Stuttgart.Thieme Verlag.1985)
- **Snižavajući efekat**
  - W.eber JA et al. Clin Chem 1991;37:695...itd.
- **Nema efekta**
  - Sonntag O. Dry chemistry Analyses with Carrier-Bound reagents. Amsterdam Elsevier 1993. itd.

# LEKOVI

## Interferencija – primeri problema

### DIKLOFENAC

#### PODACI IZ LITERATURE

- Deltro FK et al. Izveštaj o slučaju pacijenta: **Diclofenac je uzrokovao rabdomijolizu**. (Am J Med Sci 1996; 312: 95-97)
- Kod jednog pacijeta tretiranog sa **Diclofenacom** 13 dana zbog artritisa zbog gihta javlja se erythema multiforme **praćena sa mišićnom slabošću i porastom CPK od 101 do 83 770 U/l**.

# LEKOVI

## Interferencija – primeri problema

### DIKLOFENAC

#### PODACI IZ LITERATURE

- **Jelić Z, Majkić-Singh N, Spasić S et al.** U članku J Clin hem Clin Biochem 1984;22: 559-583 pod naslovom Effects of analgetic and antirheumaticdrugs on the assay of serum enzymes **ne nalaze efekat Diklofenaka na CPK čak ni pri upotrebi deset puta većih koncentracija od maksimalne terapijske doze.**
- **Zanimljivo je i to da nema podataka o smanjenju nivoa CPK pod dejstvom Diclofenaca.**

# LEKOVI

## Interferencija – primeri problema

- **Uticaj askorbinske kiseline na natrijum, kalijum i hloride u svežem urinu posle standardne doze** (0.5 g ) askorbinske kiseline. Iz sledeće tabele je uočljivo da dolazi do značajnog pada ovih parametara posle 1, 2, 3 i 4 sata od uzimanja C -vitamina.

| HOURS | Na    | K    | CHLOR. | TOT.Ca | PHOSPHATES | CREATININE | pH  | ASCORB.ACID |
|-------|-------|------|--------|--------|------------|------------|-----|-------------|
| 0     | 169.5 | 64.3 | 168.3  | 3.32   | 22.2       | 11.5       | 6.4 | 0.038       |
| 1     | 114.5 | 44.4 | 151.9  | 2.47   | 6.8        | 5.8        | 6.5 | 0.086       |
| 2     | 109.5 | 38.8 | 136.5  | 2.50   | 7.1        | 5.1        | 6.1 | 0.243       |
| 3     | 128.2 | 45.3 | 111.6  | 2.83   | 8.8        | 6.3        | 6.3 | 0.316       |
| 4     | 136.9 | 48.6 | 137.8  | 5.18   | 17.8       | 7.7        | 6.4 | 0.298       |

Promene kod natrijuma (  $t = 3.36$  ), hlorida (  $t = 2.03$  ) i fosfata (  $t = 10.29$  ) su **statistički značajne** sa  $t > 1.99$  i  $p > 0.05$  .

( Jovanović S, Vladisavljev M. , Jugoslov Med Biochem 2003; 22 ( Suppl 2 ) The problem of interference of ascorbic acid in determination of electrolytes and creatinine in fresh urine samples in adults )

# LEKOVI

## Interferencija – primeri problema

- Ovo naravno može da ima **značaja ukoliko odredjujemo ove elektrolite u urinu upravo posle uzimanja nešto veće količine askorbinske kiseline**, što može da se desi i u stacionarnim ustanovama i u ambulantnim uslovima i svakako ima veliku praktičnu važnost. Pri tome moramo imati u vidu da mi stalno imamo odredfjenu količinu askorbinske kiseline u krvi, jer bi inače imali skorbut.

(Jovanović S, Vladislavljev M. , Jugoslov Med Biochem 2003; 22 ( Suppl 2 ) The problem of interference of ascorbic acid in determination of electrolytes and creatinine in fresh urine samples in adults)



# LEKOVI

## Interferencija – primeri problema

- Postoji, nažalost, veliki broj primera gde ne postoji ujednačen stav o tome da li jedan isti lek deluje u pravcu povišenja, sniženja ili on nema efekta na odredjeni parametar. Jedan od takvih primera je uticaj različitih lekova na trigliceride koji svakako predstavlja i čest primer ispitivanja u laboratorijama.

**Tabela 3.10.** Uticaj nekih lekova na vrednosti triglicerida u plazmi ili serumu

| <i>p l a z m a *</i>  |  |  |
|---|--|--|
| <i>povišenje</i>  | <i>sniženje</i>  |  |
|   | - askorbinska kiselina, acetilsalicilna kiselina, metildopa, metimazol, nitrofurantoin, oksitetraciklini   |  |
| <i>s e r u m *</i>  |  |  |
| <i>povišenje</i>  | <i>sniženje</i>  | <i>bez efekta</i>  |
| acetilsalicilna kiselina, karbenicilin, cistin, dihidroksiaceton, etilenglikol, fluozol-DH, gliceraldehid, glicerin, gliceril-trinitrat, lipozin, metilcilin, nitroglicerin, nitrofurantoin i drugi | acetilsalicilna kiselina, askorbinska kiselina, citrati, dipiron, hidroksiurea, levodopa, metotreksat, metimazol, metildopa, noraminofenazon, rifampicin i drugi | acetiaminofen, acetilsalicilna kiselina, alopurinol, aminofenazol, aminosalicilna kiselina, ampicilin, amfoterecin B, askorbinska kiselina, bromazepam, karbenicilin, cefazolin, hloramfenikol i drugi |

# LEKOVI

## Interferencija – “količina” koja je prihvatljiva?

- **Veoma je zanimljivo pitanje koja „količina“ interferencije je prihvatljiva?**
- James Miller ( Assoc. Prof. of Pathol. and Lab Med iz Uni Louisville (USA) daje sledeće mišljenje: mnogi autori smatraju da je to oko 10 % ali to može da bude suviše puno. Tako na pr. kod NATRIJUMA ( u serumu ) gde je normalno područje od 135 do 145 mmol na l ako uzorak realno ima 140 mmol/l 10% od te vrednosti iznosi 126 ili 154 mmol/l što su nedospustive vrednosti odn varijacije.
- Tako bi +/- 4 mmol/l ( **oko 2.8 %** ) bila prihvatljiva veličina. Interesantno je da veličina **2.8 %** **pretstavlja broj koji se savetuju za CV kod kontrole kvaliteta.**
- Zato neki autori predažu da se koristi TAE ( Total Allowable Error) odn ukupna dozvoljena greška ) i koristi se formula  $TAE = ( bias ) + 2 SD$   
(Klinička lipidologija L. Lepšanović I Lj. Lepšanović. 2000.str.94 Savrem.admin. Beograd.)

# LEKOVI

## Interferencija – rešavanje problema

- Jedan od načina rešavanja ovog problema prikazan je u časopisu JMB 26 : 314- -318. 2007 pod naslovom **Predlog rešavanja problema interferencije izazvane lekovima** ( Jovanović Dj S, Birinji K. )
- Pretstavljen je jedan od mogućih načina rešavanja problema interferencije koji bi zbog svoje ekonomičnosti bio prikladan za mnoge laboratorije. **Postupak se svodi na utvrđivanje postojanja interferencije korišćenjem odgovarajuće literature ili interneta.** Prethodno se utvrdi generičko ime leka preko Nacionalnog registra lekova ( Beograd, 2006 ) te se ispituje da li ovaj lek prouzvodi ili ne interferencije na neke određene parametre ( urea, kreatinin itd.)

# LEKOVI

## Interferencija – rešavanje problema

1. **Rešavanje interferencije** u slučaju da postoje literaturni podaci o uticaju leka isključivo **u pravcu povišenja**
2. **Rešavanje interferencije** u slučaju postojanja literaturnih podataka o uticaju leka **u pravcu sniženja**
3. **Rešavanje interferencije** u slučaju **nepostojanja literaturnih podataka o interferenciji**

# LEKOVI

## Interferencija – rešavanje problema

4. **Rešavanje problema** u slučaju postojanja podataka o uticaju u pravcu povišenja i istovremeno o nepostojanju interferencije
5. **Rešavanje** u slučaju postojanja podataka o delovanju u pravcu sniženja i istovremeno i podataka o nepostojanju interferencije
6. **Rešavanje** u slučaju postojanja podataka i u pravcu sniženja i u pravcu povišenja i podataka koji govore da nema efekta



# LEKOVI

## Interferencija – rešavanje problema

- Zašto mogu da se izdvoje ove grupe? Jednostavno zato što ne postoji jedinstven stav o tome kako koji lekovi deluju. Pri ovom treba istaći da su korišćeni podaci jednog od najpoznatijih autora koji se dugo godina bavio ovim problemom odn. D. Young-a i to knjiga *Effects of drugs on clinical laboratory tests*. AACC. Washington. 2000.
- U radu su dati primeri lekova za svaku pomenutu grupu i data je preporuka kako da se postupa u svakom pojedinom slučaju.



## Interferencija – imunološki problemi

- Kako su imunološke metode danas vrlo često prisutne u biohemijskim laboratorijama dajemo i jedan primer interferencije usled imunoloških problema.
- Žena je primljena na hospitalizaciju zbog neplodnosti i amenoreje
- nađen je povišen serum FSH (u reakciji baziranoj na antitelima **Z E C A**).
- izvršena laparoskopija, laparotomija i ovarijalna biopsija
- 2 meseca kasnije .....FSH još povišen

# RAZNO

## Interferencija – imunološki problemi

- Tada je ponovljena analiza, ali sa drugim antitelima koja su se bazirala na antitelima **K O Z E** i tada je **FSH** bio **NORMALAN**. Znači da antitela u oba eksperimenta nisu bila identična te je zato pacijent pretrpeo značajnu štetu usled medicinske greške.
- **Pacijentkinja je bila senzibilizovana od zečeva**, pošto je bila određeno vreme sa njima u kontaktu, što je naravno naknadno utvrđeno. **Iz ovoga se jasno vidi koliko je važan nekada kontakt sa pacijentom, odn. anamneza.**

(Orlando, USA, 2005, AACC Congress, Sonntag O.)

# RAZNO

## Interferencija – derivati lekova

- Ranije je rečeno da interferencije mogu da nastanu i usled dejstva METABOLITA ( derivata ) lekova. Kao primer može da posluži METAMIZOL ( Dypirol ), kod nas poznat kao ANALGIN ( Alkaloid, Skoplje )
- ima veoma brz metabolizam
- sam lek ne izaziva interferenciju
- **interferencija nastaje usled metabolizma leka i izazivaju je njegovi najvažniji metaboliti i to na sledeći način:**
- 1 g iv metamizola odmah daje produkte hidrolize metilaminoantipirin ( conc 57 mg/l u serumu ) koji podleže daljoj oksidaciji u formiaminoantipirin ( conc 3 mg/l ) ili demetila- ciji u aminoantipirin ( conc 3 mg/l ) koji se dalje metaboliše u acetilaminoantipirin ( conc 3 mg/l ) i oni predstavljaju 70 % svih metabolita.
- ( Eur J Clin Biochem 31,753-757.1993. Beymond, Reymond )
- **Treba imati u vidu i to da ovaj lek sada nije u upotrebi u mnogim zemljama.**

# 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, informacionog sistema ili pacijenta
4. Treba biti **svestan** da **neočekivani rezultati** mogu da se jave u svako vreme i sa veoma modernim analitičkim sistemima
5. **I normalni rezultati mogu biti pogrešni pošto mogu biti lažno pozitivni ili lažno negativni**

# ZAKLJUČAK i PREPORUKE

6. Postoji stalna potreba da treningom osoblja i samog sebe
7. Greške mogu da se jave u raznim segmentima rada
8. Činjenica je da za razne lekove postoje kontradiktorni podaci o efektu u pravcu sniženja ili povišenja ili postoje podaci da nema efekta. **Nema zvaničnog stava koji je efekat opšte prihvatljiv odn. ispravan.**
9. **Interferencija lekova** i drugih agenasa je u celini nerešen problem od samog početka medicine i laboratorije



**Hvala na pažnji !**

