

## Wpływ leków na wyniki badań laboratoryjnych – wybrane zagadnienia

### *The influence of drugs on the laboratory tests results – selected problems*

Michał Winiarski<sup>1</sup>, Marzena Dworacka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> student IV roku kierunku lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Streszczenie

Interakcje leków z wynikami badań laboratoryjnych to istotny problem o złożonym charakterze, często niedoszacowany. Można wyróżnić dwie podstawowe kategorie tych zależności, a mianowicie interakcje fizjologiczne i analityczne. O ile te pierwsze są w miarę możliwe do przewidzenia, o tyle drugie są często pomijane i trudne do wychwycenia. Wśród fizjologicznych interakcji lek-wynik badania laboratoryjnego wyróżnia się te o charakterze zamierzonym (np. obniżenie stężenia jonów potasu w przypadku hiperkaliemii), jak i te niezamierzone (np. hiperkaliemia towarzysząca stosowaniu leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, RAA). Wpływ ksenobiotyków na wyniki badań laboratoryjnych o charakterze analitycznym są nie tylko niezamierzone, ale także często nieuświadomiane. Artykuł zwraca uwagę na wybrane, najczęściej występujące interferencje pomiędzy lekami a wynikami badań laboratoryjnych. (*Farm Współ* 2024; 17: 116-127) doi: 10.53139/FW.20241715

*Słowa kluczowe:* farmakoterapia, wyniki badań laboratoryjnych, interferencje leków

#### Abstract

Drug interactions with laboratory test results are a significant and complex issue, often underestimated. Two basic categories of these interactions can be distinguished: physiological and analytical. While the former are predictable in most cases, the latter are often overlooked and difficult to capture. Among the physiological drug-laboratory test results interactions, there are both intentional ones (e.g., lowering potassium ion levels in the case of hyperkalemia) and unintended ones (e.g., hyperkalemia associated with the use of drugs blocking the renin-angiotensin-aldosterone system, RAA). The impact of xenobiotics on laboratory test results of an analytical nature is not only unintended but also often unrecognized. The article highlights selected most frequently occurring interferences between drugs and laboratory test results. (*Farm Współ* 2024; 17: 116-127) doi: 10.53139/FW.20241715

*Keywords:* pharmacotherapy, laboratory test results, drug interferences.

Starzenie się społeczeństw, wielochorobowość oraz wynikająca z tego konieczność stosowania złożonych farmakoterapii, niesie ze sobą ryzyko nie tylko licznych interakcji lekowych, ale także ryzyko ingerencji w wyniki badań laboratoryjnych, które mogą mieć charakter tak oczekiwany, jak i niezamierzony. Do istotnych zadań farmaceuty, w ramach opieki farmaceutycznej, należy zapewnianie pacjentom najwyższego poziomu opieki zdrowotnej poprzez

optymalizację sposobu leczenia pod kątem racjonalnego i bezpiecznego stosowania leków. Oczywistym elementem takiego działania jest zwracanie uwagi na niebezpieczne interakcje lekowe i właściwe dawkowanie leków. Kolejną, nie mniej ważną, składową opieki farmaceutycznej jest analiza związku pomiędzy stosowaną farmakoterapią a wynikami badań laboratoryjnych. Problem ten wydaje się jak dotąd, zwłaszcza w kontekście bezpośredniego wpływu

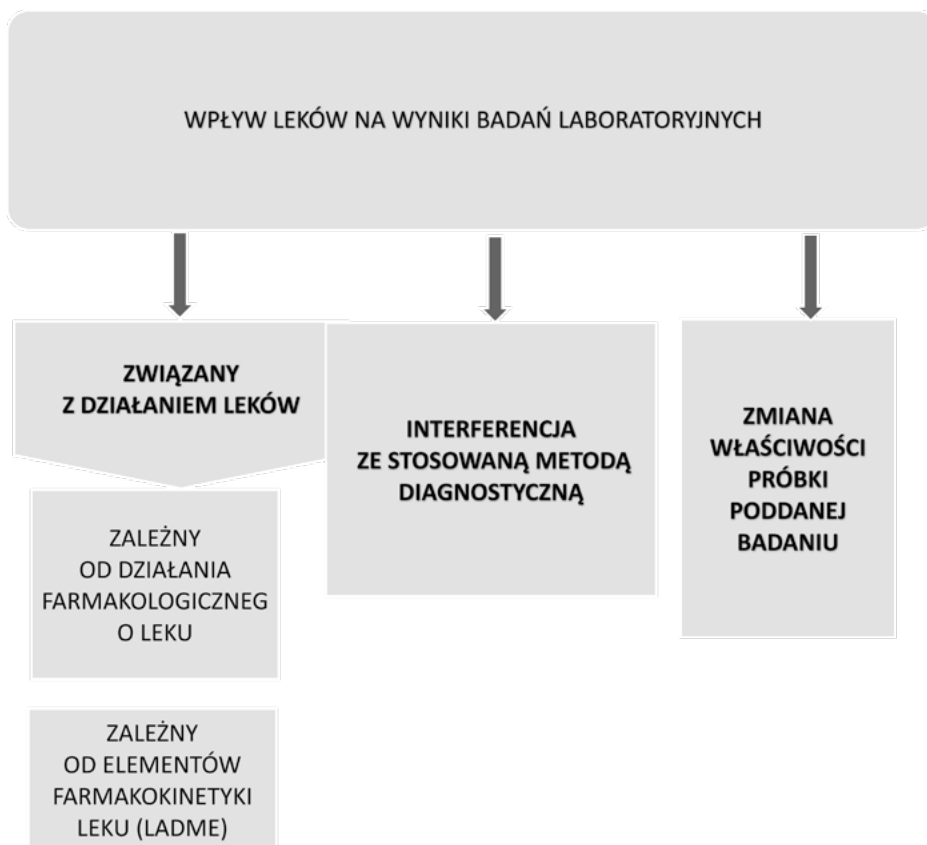
leków na metodę analityczną stosowaną dla oznaczenia danego parametru, niedoceniany. Niewiele jest bowiem prac przedstawiających to zagadnienie w pełny i wyczerpujący sposób [1]. Zatem, biorąc pod uwagę dynamiczny rozwój medycyny, jak również dążenie do zindywidualizowanej, bezpiecznej i dostosowanej do konkretnego chorego terapii zwrócenie uwagi na te zależności wydaje się niezwykle istotne.

### Mechanizmy wpływu leków na wyniki badań laboratoryjnych

Nie ulega wątpliwości, że dla podjęcia prawidłowych decyzji terapeutycznych znajomość potencjalnych interakcji lek-wynik badania laboratoryjnego (L-WBL), jak również ich prawidłowa interpretacja jest niezwykle istotna [2]. Obecnie stosowane nowoczesne metody i narzędzia diagnostyczne pozwalają na osiągnięcie wyników oznaczania wielkości badanego

parametru jak najbardziej zbliżonych do rzeczywistych, a zatem charakteryzujących się wysoką czułością i swoistością. Oceniając prawidłowość przebiegu poszczególnych faz/etapów procesu, które w efekcie końcowym mają doprowadzić do uzyskania wyniku badania laboratoryjnego należy zawsze uwzględnić możliwość popełnienia błędu, który może przybierać postać: (1) błędu przed-laboratoryjnego (sposób pobrania próbki), (2) laboratoryjnego (wybór i poprawność wykonania procedury analitycznej). W ocenie tej należy także uwzględnić wpływ stosowanych leków, które mogą wpływać na końcową wielkość badanej cechy w różnorodny sposób, a mianowicie, w mechanizmie wywierania swoistych działań farmakodynamicznych/farmakokinetycznych, czy też wreszcie interferując z wybraną metodą oznaczania.

Jak wspomniano powyżej, farmakoterapia może być związana z wywieraniem tak **zamierzonego**,



Rycina 1. Mechanizmy interferencji leków z wynikami badań laboratoryjnych

Figure 1. Mechanisms of drugs interference with laboratory test results

LADME – Liberation (uwalnianie), Absorption (wchłanianie), Distribution (dystrybucja), Metabolism (metabolizm), Elimination (eliminacja)

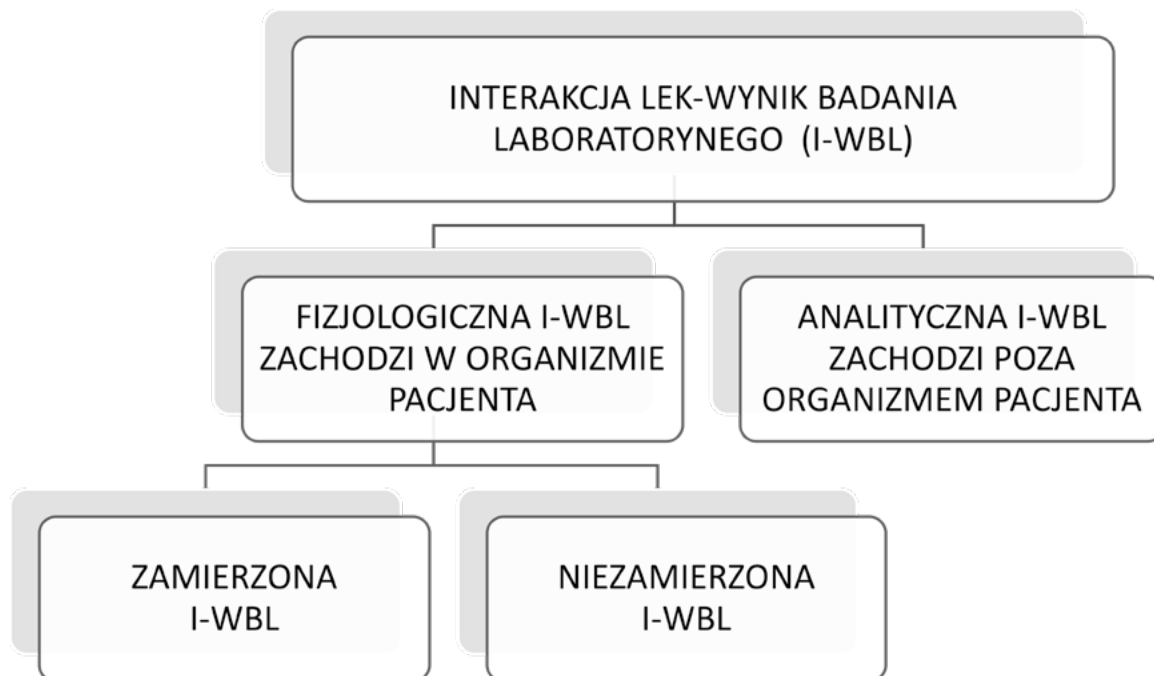
jak i **niezamierzonego** wpływu na wyniki badań laboratoryjnych. Przykładem spełniającym kryteria pierwszej z tych kategorii jest antybiotykoterapia, której efektywność można oceniać nie tylko uzyskaniem zmniejszenia objawów klinicznych zakażenia, ale także obniżeniem stężenia białka C-reaktywnego i prokalcytoniny we krwi [3]. Z kolei, przykładem niezamierzonej interakcji L-WBL są zmiany stężenia elektrolitów we krwi pod wpływem działania diuretyków o ile wskazaniem do stosowania tej grupy leków nie były stany chorobowe przebiegające z hiperkalemia, hipernatremią lub hiperkalcemią. Mechanizmy interferencji leków z wynikami badań laboratoryjnych przedstawiono na rycinie 1 [4].

Przed szczegółowym omówieniem mechanizmów wpływu leków na wyniki badań laboratoryjnych należy zwrócić uwagę na dwa rodzaje interakcji L-WBL, a mianowicie fizjologiczny i analityczny (rycina 2).

**Fizjologiczna interakcja** L-WBL wynika z działania farmakologicznego danego leku. Jak już wspomniano wcześniej interakcje te mogą przybierać charakter zamierzony i niezamierzony. Do zamierzonych fizjologicznych interakcji L-WBL należy np. obni-

żenie stężenia glukozy we krwi u chorego cierpiącego na cukrzycę typu 1 leczonego insuliną, jest to bowiem oczekiwany i pożądaný efekt tak prowadzonej terapii. Przykładem niezamierzonych interakcji L-WBL jest podwyższony poziom chromograminy A (CgA) we krwi, jako efekt przewlekłego stosowania leków zmniejszających sekrecję kwasu solnego w komórkach okładzinowych żołądka (inhibitorów pompy protonowej, IPP czy też blokerów receptora  $H_2$ ) [5,6]. Chromogramina A jest uważana jako jeden z najbardziej specyficznych (86%) i czułych (68%) markerów guzów neuroendokrynych. Wykazano, że przewlekłe stosowanie leków zmniejszających kwasowość soku żołądkowego prowadzi do zwiększenia sekrecji gastryny, a w konsekwencji pobudzenia komórek enterochromofilnych i nadmiernego uwalniania CgA, co może być błędnie interpretowane (wynik fałszywie dodatni) jako wykładnik choroby nowotworowej [7].

**Analityczna interakcja** L-WBL, to z kolei wpływ leku na metodę analityczną stosowaną w oznaczaniu danego parametru. Taka interferencja, bardzo często pomijana w procesie analizy wyników badań laboratoryjnych, może prowadzić do błędnej ich interpretacji



Rycina 2. Rodzaje interakcji lek – wynik badania laboratoryjnego

Figure 2. Types of interactions between drugs – laboratory test results

i w efekcie, podejmowania niewłaściwych, niezgodnych ze stanem rzeczywistym, decyzji terapeutycznych [8]. Znany przykładem tego rodzaju interakcji jest wpływ biotyny na wynik badań opartych na reakcji immunoenzymatycznej na bazie tego związku, np. oznaczanie aktywności hormonu tyreotropowego (ang. *Thyroid-Stimulating Hormone*, TSH) we krwi [9]. Co interesujące, niedawno opisano zmiany aktywności tego hormonu pod wpływem warfaryny, leku z grupy antywitamin K [10]. Otóż okazało się, że mikrowłókna fibryny (efekt leczenia warfaryną) w warunkach *in vitro* interferują z metodą oznaczania TSH dając fałszywie podwyższone wyniki wskazujące na ośrodkową nadczynność tarczycy. Jak dotąd, w literaturze opisywano interferencje mikrowłókien fibryny z innymi metodami analitycznymi, brak było jednak takich doniesień dotyczących hormonu tyreotropowego, zatem u pacjentów leczonych lekami z grupy antywitamin K należy z dużą ostrożnością interpretować wyniki oznaczania aktywności TSH [11].

### Wpływ leków na wyniki badań laboratoryjnych jako niezamierzone interakcje lekowe zależne od działania farmakologicznego

Jest sprawą oczywistą, że zamierzona interakcja L-WBL stanowi cel leczenia farmakologicznego, nato-

miast takie działanie o charakterze niezamierzonym wpisuje się w niekorzystny profil działania leków. Jak wiadomo, pod pojęciem działania farmakologicznego leku rozumie się ciąg zdarzeń rozpoczynający się bezpośrednim oddziaływaniem leku na organizm (mechanizmy działania leków), i prowadzący do wywołania określonego efektu farmakologicznego [12]. Poniżej przedstawiono wybrane interakcje L-WBL zależne od działania farmakologicznego (interferencje fizjologiczne).

Jak już wspomniano wcześniej, przykładem dość nieoczekiwanej interakcji L-WBL jest wzrost stężenia chromograminy A we krwi u chorych przewlekle stosujących IPP. Z kolei, do bardziej spodziewanej interakcji L-WBL należy wpływ leków na stężenie elektrolitów we krwi, z których najistotniejsze wydaje się oddziaływanie na stężenie sodu i potasu. Wiadomo bowiem, że fluktuacje stężenia potasu we krwi (hipo/hiperkaliemia) mogą prowadzić do istotnych zaburzeń funkcjonowania układu krążenia, a przede wszystkim do pojawienia się groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca (brady/tachyarytmie), natomiast do najczęstszych i poważnych zaburzeń związanych ze zmianami poziomu sodu we krwi należy hiponatremia prowadząca do pojawienia się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego [13]. W tabeli I zestawiono najczęściej spotykane mechanizmy prowadzące do

Tabela I. Mechanizmy polekowych zaburzeń elektrolitowych [4,13-15,21-24]

Table I. Mechanisms of drug induced electrolyte abnormalities [4,13-15,21-24]

MECHANIZMY ROZWOJU HIPOKALIEMII	GRUPA LEKÓW (PRZYKŁADY PREPARATÓW)
Nadmierna utrata jonów potasowych z moczem	Diuretyki pętlowe (furosemid, torasemid) Diuretyki tiazydowe (hydrochlorotiazyd) Diuretyki osmotycznie czynne (mannitol)
Przesunięcie puli potasu z łożyska naczyniowego do komórek	Insulina
Przesunięcie puli potasu z łożyska naczyniowego do komórek	Beta2-mimetyki (salbutamol)
MECHANIZMY ROZWOJU HIPERKALIEMII	GRUPA LEKÓW (PRZYKŁADY PREPARATÓW)
Indukcja przezbłonowego transportu jonów potasu	Beta-blokery (metoprolol, bisoprolol), digoksyna, mannitol, werapamil, suksametonium,
Hamowanie sekrecji aldosteronu	Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (perindopril, ramipril) Antagoniści dla receptora AT1 (walsartan), Niesteroidowe leki przeciwzapalne (ibuprofen) Inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna)
Wzrost oporności kanalików zbiorczych nefronu na działanie aldosteronu	Antagoniści aldosteronu (spironolakton, eplerenon)
Blokowanie kanałów sodowych w kanalikach zbiorczych nefronu	Amilorid, triamteren, trimetoprim
Suplementacja preparatami zawierającymi sole potasu	Chlorek potasu

MECHANIZMY ROZWOJU HIPONATREMII	GRUPA LEKÓW (PRZYKŁADY PREPARATÓW)
Nadmierna utrata jonów sodowych z moczem	Diuretyki pętłowe (furosemid, torasemid) Diuretyki tiazydowe (hydrochlorotiazyd) Diuretyki osmotycznie czynne (mannitol)
Hamowanie sekrecji aldosteronu	Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (perindopril, ramipril) Antagoniści dla receptora AT1 (walsartan), Niesteroidowe leki przeciwzapalne (ibuprofen) Inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna)
SIADH	Inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (fluoksetyna), Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina) Inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna) Leki normotymiczne (karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy)
Zatrucie wodne w przebiegu polidypsji	Leki przeciwpsychotyczne klasyczne (pochodne fenotiazyny, haloperidol, tiotykseen) Leki przeciwpsychotyczne atypowe (rysperydon, zyprazydon, aripiprazol)
MECHANIZMY ROZWOJU HIPERNATREMII	PRZYKŁADY LEKÓW
Zwiększona podaż soli sodowych	Płyny wieloelektrolitowe, sole sodu (hipertoniczny roztwór NaCl), NaHCO <sub>3</sub>
Zahamowanie eliminacji jonów sodowych w kanalikach zbiorczych nerki	Fludrokortizon
Polekowa nerko-pochodna moczówka	Sole litu, amfoterycyna B, cisplatyna, cyklofosfamid, kolchicyna, waptany
Polekowa ośrodkowa moczówka	Temozolomid, Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego – przeciwciała monoklonalne anti-CTLA4 (anti-CTLA4 mAb), przeciwciała monoklonalne przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki (PD-1) lub przeciwko jego ligandom (PD-L1) (anti-PD1 mAb and anti-PDL1 mAb) Fenytoina
Zwiększona utrata wody przez nerki	Diuretyki pętłowe

SIADH- zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *syndrome of inappropriate ADH secretion*)

CTLA4 – antygen-4 cytotosycznych limfocytów T (ang. *CTL-associated antigen-4*)

rozwoju zaburzeń elektrolitowych wraz z przykładami leków je wywołujących.

Spśród grup leków wpływających zarówno na stężenie potasu, jak i sodu we krwi a jednocześnie powszechnie stosowanych w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego należy zwrócić uwagę na leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), beta-blokery i leki moczopędne [4,12-14].

Incydenty hiperkaliemii wywoływanej przez inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*, ACE-I) i blokery receptora dla angiotensyny (ang. *Angiotensin Receptor Blocker*, ARB) u chorych z prawidłową funkcją nerek występują stosunkowo rzadko a poziom potasu we krwi nie wzrasta po ich stosowaniu o więcej niż 0,5 mmol/l [15]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że u pacjentów z niewydolnością nerek, niewydolnością serca, zmniejszeniem przepływu nerkowego (na skutek

hipowolemii, hipotonii, stosowania leków obniżających przepływ nerkowy), czy też stosujących równocześnie inne leki mające wpływ na stężenie potasu, znacznie częściej stwierdza się hiperkaliemię, nawet do wartości zagrażających życiu, tj. powyżej 6,5 mmol/l. Trzeba przy tym podkreślić większe prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu hiperkaliemii u pacjentów stosujących ARB niż ACE-I [4]. Kolejną szeroko stosowaną grupą leków w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego są beta-blokery, które rzadko są przyczyną ciężkiej hiperkaliemii, jednakże u osób z końcowym etapem przewlekłej choroby nerek lub ostrą chorobą nerek parametr ten należy uważnie monitorować podczas stosowania tej grupy leków, które zmniejszając aktywność pompy sodowo-potasowej oraz hamując uwalnianie reniny nieznacznie zwiększają ryzyko hiperkaliemii [6,16].

Szczególną uwagę należy zwrócić na leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Leki te, jako najłatwiej dostępne bez recepty, również poza aptekami, środki przeciwbólowe, charakteryzują się takimi działaniami farmakodynamicznymi, które mogą prowadzić do pojawienia się groźnej dla życia hiperkaliemii. Co więcej, NLPZ mogą odpowiadać za pojawienie się niebezpiecznie wysokich stężeń potasu we krwi niezależnie od tego czy u osoby stosującej te środki funkcja nerek jest prawidłowa, czy też diagnozuje się u nich niewydolność tego narządu. Wyróżnia się dwa mechanizmy, które prowadzą do zależnej od NLPZ hiperkaliemii: po pierwsze, leki te poprzez hamowanie cyklooksygenazy I, enzymu zaangażowanego w syntezę prostaglandyn, upośledzają sekrecję reniny z aparatu przykłębuszkowego nerek i wtórny hipoadosteronizm z następującą hiperkaliemią, po drugie, wpływając hamująco na aktywność tak cyklooksygenazy I, jak i II, zmniejszają syntezę prostaglandyn koniecznych do zapewnienia właściwego przepływu nerkowego, co z kolei prowadzić może do zmniejszenia przesączania kłębuszkowego i podwyższenia stężenia jonów potasowych we krwi [17,18].

Zaburzeniem gospodarki elektrolitowej występującej z większą częstością niż hiperkaliemia jest stan przebiegający z obniżeniem stężenia potasu we krwi. Hipokaliemia jest bowiem rozpoznawana aż u około 22% hospitalizowanych pacjentów [19]. Nie ulega wątpliwości, że grupą leków najczęściej wywołujących hipokaliemię należą leki moczopędne nawet jeśli stosowane są w dawkach terapeutycznych. Nasilenie i dynamika tego rodzaju dyselektrolitemii jest funkcją mechanizmu działania i kinetyki poszczególnych preparatów. I tak, leki z grupy diuretyków pętlowych, a zwłaszcza furosemid, są odpowiedzialne za pojawienie się silnej i szybkiej diurezy połączonej z gwałtowną utratą jonów potasowych drogą nerek, podczas gdy diuretyki tiazydowe (np. hydrochlorotiazyd) charakteryzują się działaniem bardziej rozłożonym w czasie. Stąd też, w przypadku konieczności stosowania diuretyków pętlowych zazwyczaj rekomenduje się jednoczasową suplementację solami potasu [19]. Zupełnie inny mechanizm hipokaliemii obserwuje się przy stosowaniu leków działających agonistycznie na receptory beta-2. Otóż, te stosowane najczęściej w terapii stanów spastycznych oskrzeli środki obniżają stężenie jonów potasu we krwi poprzez czasowe ich przesunięcie z osocza do wnętrza komórek. Podobne działanie farmakodynamiczne prowadzące do hipo-

kaliemii wywiera insulina. Taki mechanizm działania pozwala na wykorzystywanie tych leków, jako jednego z elementów terapii, w leczeniu ciężkiej zagrażającej życiu hiperkaliemii [20].

Jony sodowe są drugim z kolei, najważniejszym elektrolitem we krwi. Stężenie sodu we krwi ulega zmianom pod wpływem różnych farmakoterapii, np. przy stosowaniu diuretyków, czy też przy nadmiernej podaży soli tego pierwiastka, co może doprowadzić do rozwoju, odpowiednio, hipo lub hipernatremii.

Ryzyko rozwoju zależnej od leków hipernatremii jest szczególnie wysokie u chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek, w przebiegu której utrata wody drogą nerek przewyższa możliwość wchłanianie elektrolitów w kanalikach nerkowych [21,22]. Wśród mechanizmów rozwoju lekozależnej hipernatremii należy uwzględnić zmniejszenie objętości płynów ustrojowych będące efektem zbyt dużej utraty wody, np. przy stosowaniu wysokich dawek diuretyków pętlowych (hipernatremia hipowolemiczna – szybsza utrata wody niż elektrolitów) oraz podaż leków zawierających wysokie stężenie  $\text{Na}^+$ , tak dożylna (np. 10% NaCl, płyny wieloelektrolitowe), jak też doustna (nadmierne spożycie środków zawierających sól, np. łatwo wchłanianego z przewodu pokarmowego wodorowęglanu sodowego). Polekowa hipernatremia może rozwinąć się także w mechanizmie moczówki osrodkowej (zahamowanie sekrecji hormonu antydiuretycznego w efekcie uszkodzenia podwzgórza i/ lub przysadki) lub nerkopochodnej (brak wrażliwości nerkowych receptorów na działanie hormonu antydiuretycznego). Osrodkowa, polekowa moczówka może być rzadkim powikłaniem nowoczesnej terapii onkologicznej z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (przeciwciała monoklonalne anty-CTLA4, przeciwciała monoklonalne przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki PD-1 lub przeciwko jego ligandom PD-L1). Przypuszcza się, że mechanizmem odpowiedzialnym za rozwój tego zaburzenia jest wywoływana przez te leki nadmierna aktywacja układu odpornościowego prowadząca do uszkodzenia przysadki [23]. Z kolei do leków wywołujących to nerkopochodną moczówkę należą m.in. sole litu (tabela I), odpowiedzialne za około 12-30% przypadków tego zespołu. Lit hamuje cAMP (ang. *Cyclic Adenosine Monophosphate*) oraz akwaporynę w kanalikach zbiorczych nerek, jak również może indukować zmiany cewkowo-śródmiażdżowe prowadzące do rozwoju nieodwracalnej

nerkopochoдной moczówki i niewydolności nerek [24].

Hiponatremia, jak wspomniano powyżej, może towarzyszyć stosowaniu leków blokujących układ RAA oraz leków moczopędnych. Co interesujące, wykazano, że biorąc pod uwagę przyczynę hiponatremii związanej z lekami, a będącej powodem hospitalizacji, do leków najczęściej wywołujących to zaburzenie należą diuretyki tiazydowe a nie diuretyki pętłowe [25].

Interesującym mechanizmem zależnej od leków hiponatremii jest zespół SIADH (ang. *Syndrome of Inappropriate ADH Secretion*, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego). Okazuje się, że ryzyko rozwoju tego zaburzenia jest związane ze stosowaniem leków psychotropowych takich jak: inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (fluoksetyna), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina) czy też leki normotymiczne (karbamazepina). Sugerowany mechanizm rozwoju zespołu SIADH to prawdopodobnie nadwrażliwość receptorów dopaminergicznych prądkowia oraz wywoływany przez część z tych leków efekt cholinolityczny [26].

Omawiając wpływ L-WBL nie sposób pominąć ich działania modyfikującego parametry opisujące funkcjonowanie narządów, takich jak nerki czy wątroba. Eliminacja większości leków zachodzi drogą nerek,

zatem ten parzysty narząd jest potencjalnie narażony na ich działanie toksyczne. Do wykładników pogarszającej się funkcji nerek należą: obniżona filtracja kłębuszkowa (ang. *Glomerular Filtration Rate*, GFR), wzrost stężenia kreatyniny, mocznika i potasu we krwi.

Podczas planowania farmakoterapii należy pamiętać, iż pogorszenie niektórych wykładników funkcji nerek może być efektem działania podawanych leków, a zwłaszcza jeśli stosuje się kombinacje ksenobiotyków o działaniu nefrotoksycznym (np. wankomycyna w kombinacji z aminoglikozydem w leczeniu ciężkich zakażeń wewnątrzszpitalnych [27]). Mechanizmy działania nefrotoksycznego, wraz z przykładami grup leków zawarto w tabeli II.

Kolejnym narządem, którego funkcja może być zaburzona przez leki jest wątroba. Niewydolność wątroby wywołana lekami (NWWL) (tabela III) jest najczęstszą przyczyną ostrego zaburzenia funkcji tego narządu i można ją podzielić na przewidywalną (toksyczność zależna od dawki) i nieprzewidywalną (mechanizm idiosynkrazji) [28,29]. NWWL może przebiegać pod postacią tak ostrego, jak i przewlekłego zapalenia wątroby, a do parametrów laboratoryjnych wymagających monitorowania w tym przypadku należy oznaczanie aktywności enzymów wątrobo-

Tabela II. Mechanizmy działania nefrotoksycznego wybranych grup leków [27]

Table II. Mechanisms of drug-induced nephrotoxicity [27]

GRUPY LEKÓW	MECHANIZM TOKSYCZNOŚCI
Aminoglikozydy	Martwica kanalików nerkowych
Antybiotyki polienowe – amfoterycyna B	Martwica kanalików nerkowych
NLPZ	Zmniejszenie przepływu nerkowego, martwica brodawek nerkowych
Kontrast radiologiczny	Martwica kanalików nerkowych
Leki immunosupresyjne – cyklosporyna A	Zmniejszenie przepływu nerkowego

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

Tabela III. Mechanizmy działania hepatotoksycznego wybranych leków [30]

Table III. Mechanisms of hepatotoxic effect of selected drugs [30]

GRUPY LEKÓW	MECHANIZM TOKSYCZNOŚCI
NLPZ	Nadwrażliwość
Izoniazyd	Nadwrażliwość (reakcja idiosynkratyczna), występowanie aktywnych metabolitów
Ketokonazol	Występowanie aktywnych metabolitów
Paracetamol	Aktywny metabolit (NAPQI)
Kwas walproinowy	Dysfunkcja mitochondriów
Amoksycylina wraz z kwasem klawulanowym	Nadwrażliwość

NLPZ- niesteroidowe leki przeciwzapalne

Tabela IV. Podział podtypów uszkodzenia wątroby w zależności od wartości wskaźnika R [30]

Table IV. Division of liver damage subtypes depending on the R index value [30]

WARTOŚĆ WSKAŹNIKA R	PODTYP USZKODZENIA WĄTROBY
>5	Mięsaszowe uszkodzenie
2-5	Mieszane uszkodzenie
<2	Cholestatyczne uszkodzenie

Wskaźnik R – iloraz ALT do ALP; ALT – aminotransferaza alaninowa; ALP – fosfataza alkaliczna

Tabela V. Wybrane grupy leków, których stosowanie wymaga kontroli laboratoryjnej podczas stosowania wraz z przykładami i mechanizmem powstawania działań niepożądanych [12,31-37]

Table V. Selected drugs group which using requires laboratory control with examples and mechanisms of side effects [12,31-37]

GRUPA LEKÓW (PRZYKŁADY)	PARAMETRY LABORATORYJNE WYMAGAJĄCE MONITOROWANIA/ SPODZIEWANY EFEKT	MECHANIZM INTERAKCJI L-WBL
<b>LEKI STOSOWANE W SCHORZENIACH UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO</b>		
Diuretyki pętlowe (furosemid, torasemid)	Stężenie elektrolitów we krwi Na, K, Ca, EFEKT – zmniejszenie	Wzrost eliminacji nerkowej w mechanizmie blokowania symportu Na/K/Cl w części grubościennej ramienia wstępującego pętli nefronu
	Kwas moczowy we krwi EFEKT – wzrost stężenia	Konkurencja o transporter słabych kwasów w kanalikule krętym bliższym
Diuretyki tiazydowe (hydrochlorotiazyd)	Stężenie elektrolitów we krwi Na, K, EFEKT – zmniejszenie	Wzrost eliminacji nerkowej w mechanizmie blokowania symportu Na/Cl w kanalikule krętym dalszym
	Stężenie elektrolitów we krwi Ca EFEKT – zwiększenie	Zmniejszenie eliminacji nerkowej w kanalikule krętym dalszym – efekt pośredni blokowania symportu Na/Cl
	Kwas moczowy we krwi EFEKT – zwiększenie stężenia	Konkurencja o transporter słabych kwasów w kanalikule krętym bliższym
ACE-I (perindopril, ramipril)	Stężenie elektrolitów we krwi K i Na EFEKT – zwiększenie	Blokowanie konwertazy angiotensyny i w efekcie zmniejszenie stężenie AT II i aldosteronu
	Stężenie kreatyniny we krwi EFEKT – zwiększenie eGFR EFEKT – zmniejszenie	Zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego w mechanizmie rozszerzenia tętniczki odprowadzającej
ARB (walsartan)	Stężenie elektrolitów we krwi K EFEKT – zwiększenie	Blokowanie receptora dla AT II i w efekcie zmniejszony stężenie aldosteronu
	Stężenie kreatyniny we krwi EFEKT – zwiększenie eGFR EFEKT – zmniejszenie	Zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego w mechanizmie rozszerzenia tętniczki odprowadzającej
Antagoniści receptora dla aldosteronu (spironolakton, eplerenon)	Stężenie elektrolitów we krwi K EFEKT – zwiększenie	Blokowanie receptora dla aldosteronu w kanalikach zbiorczych nefronu i zmniejszenie eliminacji nerkowej postasu
<b>ANTYBIOTYKI</b>		
Aminoglikozydy (gentamycyna)	Stężenie kreatyniny we krwi EFEKT – zwiększenie eGFR EFEKT – zmniejszenie	Uszkodzenie komórek kanalików nerkowych (indukcja apoptozy) Pośrednio (komórki mezangialne) zmniejszenie przyływu nerkowego i GFR
Glikopeptydy (wankomycyna)	Stężenie kreatyniny we krwi EFEKT – zwiększenie eGFR EFEKT – zmniejszenie	Uszkodzenie komórek kanalików nerkowych krętych bliższych (stres oksydacyjny)



Polieny (amfoterycyna B)	Stężenie kreatyniny we krwi EFEKT – zwiększenie eGFR EFEKT – zmniejszenie	Uszkodzenie kłębuszków nerkowych: bezpośrednie działanie toksyczne na błonę komórkową, indukcja sprzężenia zwrotnego cewkowo-kłębuszkowego, bezpośredni wpływ na obkurczenie naczyń. Uszkodzenie kanalików nefronu w mechanizmie: tworzenia porów w błonie komórkowej, indukcji apoptozy oraz lipoperoksydacji
	Stężenie elektrolitów we krwi K EFEKT- zwiększenie lub zmniejszenie	Zaburzenie sekrecji nerkowej potasu/ wzmogućona utrata potasu przez nerki
Tetracykliny (doksycyklina)	Stężenie transaminaz AST,ALT EFEKT – zwiększenie	Reakcja autoimmunologiczna indukowana lekiem
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (zydowudyna)	Morfologia krwi obwodowej EFEKT – niedokrwistość, granulocytopenia	Uszkodzenie komórek progenitorowych szpiku
Inhibitory proteaz (rytonawir)	Stężenie glukozy we krwi EFEKT – zwiększenie	Wzrost insulinooporności obwodowej
	Stężenie bilirubiny we krwi EFEKT – zwiększenie	Stymulacja powstawania czynnika HO-1 na drodze RFT-Nrf2, który indukuje wzrost poziomu bilirubiny
<b>LEKI STOSOWANE W HIPERLIPIDEMII</b>		
Statyny (rosuwastatyna)	Stężenie transaminaz AST, ALT we krwi EFEKT – zwiększenie	Uszkodzenie komórki wątrobowej
	Stężenie kinazy kreatynowej we krwi EFEKT – zwiększenie	Wzmocnienie ekspresji genu atroginy-1 odpowiedzialnego za atrofię mięśni szkieletowych
Fibraty (fenofibrat)	Stężenie transaminaz AST, ALT we krwi EFEKT – zwiększenie	Działania hepatotoksyczne i cholestacyjne
	Stężenie kinazy kreatynowej we krwi EFEKT – zwiększenie	Wpływ na łańcuch oddechowy na wewnętrznej błonie mitochondrium doprowadzający do apoptozy komórek mięśni szkieletowych.
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>		
Inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna)	Stężenie kreatyniny we krwi EFEKT – wzrost eGFR EFEKT – zmniejszenie	Skurcz tętnic nerkowych w efekcie powodujący nadciśnienie tętnicze i zmniejszenie GFR.

L-WBL – lek-wynik badania laboratoryjnego; AT II – angiotensyna II; eGFR- *estimated glomural filtratiron rate*; AST- aminotransferaza asparaginianowa; ALT- aminotransferaza alaninowa; HO-1- oksygenaza-1 hemu (ang. *Heme Oxygenase-1*); RFT- reaktywne formy tlenu

wych tzn. aminotransferazy alaninowej (ang. *Alanine Aminotransferase*, ALT) i asparaginianowej (ang. *Aspartate Aminotransferase*, AST), alkalicznej fosfatazy (ang. *Alkainc Phosphatase ALP*) we krwi [29]. Dla rozpoznania zależnego od leków uszkodzenia wątroby przyjmuje się zazwyczaj 5-krotne podwyższenie aktywności ALT lub też 3-krotne zwiększenie aktywności ALT z jednoczasowym 2-krotnym zwiększeniem aktywności ALP w surowicy w odniesieniu do wartości referencyjnych. Parametrem pozwalającym rozpoznawać różne podtypy uszkodzenia wątroby

jest wskaźnik R – iloraz ALT do ALP (tabela IV) [30].

W tabeli V zebrano wybrane grupy leków wymagających monitorowania laboratoryjnego z uwagi na niezamierzone interakcje L-WBL.

### **Wpływ leków na wyniki badań laboratoryjnych jako przykład niezamierzonych interakcji lekowych związanych z farmakokinetyką leków**

O ile interakcje pomiędzy lekami o charakterze farmakokinetycznym są dość częste i dobrze poznane,

o tyle taki wpływ ksenobiotyków na wyniki badań laboratoryjnych jest dość rzadki. Do jednych z lepiej opisanych przykładów takiej zależności należy wpływ leków moczopędnych (pętlowych i tiazydowych) na stężenie kwasu moczowego we krwi. Leki te po pierwsze, konkurują o transporter dla słabych kwasów w kanalikule krętym bliższym nefronu zmniejszając w ten sposób eliminację kwasu moczowego drogą nerkową, po drugie zmniejszając objętość płynów wewnątrznaczyniowych zwiększają stężenie obecnych we krwi substancji, w tym przypadku kwasu moczowego [38].

### **Wpływ leków na wyniki badań laboratoryjnych jako przykład niezamierzonych interakcji lekowych z metodą analityczną**

Jak wspomniano powyżej, interakcja analityczna L-WBL zachodzi poza ustrojem pacjenta a dokładniej podczas procesu analitycznego w laboratorium. Wymienia się wiele mechanizmów takiej zależności: inhibicja działania enzymów stosowanych w metodzie analitycznej, wzbudzenie fluorescencji lub zmiana barwy materiału badanego, zwiększenie zmętnienia próbki, krzyżowa reakcja chemiczna lub kompetycja o miejsce wiązania (z enzymem, przeciwciałem czy innym wskaźnikiem użytym w danym oznaczeniu parametru).

Trudność w rozpoznaniu niezamierzonych, analitycznych interakcji L-WBL, a co za tym idzie uwzględnieniu ich w interpretacji wielkości badanego parametru, wynika nie tylko z braku wiedzy o takich zależnościach, ale także może być konsekwencją stosowania przez pacjentów leków bez recepty czy też suplementów diety. Typowym, wspomnianym już na wstępie i szeroko opisywanym w piśmiennictwie, przykładem takiej zależności są preparaty zawierające wysokie dawki biotyny, która zafałszowuje wyniki oznaczeń opartych na reakcji immunoenzymatycznej z wykorzystaniem tego związku [9]. Dotyczy to np. metod stosowanych do określania stężenia hormonów tarczycy, troponiny czy witaminy D w surowicy [39].

Najczęściej interakcje L-WBL o charakterze analitycznym są obserwowane w przypadku analiz próbek moczu [40]. Dla przykładu, witamina C (kwas askorbinowy) jest związkiem, który wywiera istotny

wpływ na wynik badania ogólnego moczu, jeśli w analizie wykorzystuje się testy paskowe. Co więcej, należy wspomnieć, że nie tylko suplementacja, ale również dieta bogata w witaminę C prowadzi do podwyższenia jej poziomu w moczu. Wysokie stężenie kwasu askorbinowego w analizowanej próbce moczu wpływa na wynik badania wykrywającego: erytrocyty (fałszywie ujemny), glukozę (fałszywie ujemny), czy też leukocyty (fałszywie ujemny) [41].

Problem wpływu leków na wyniki badań laboratoryjnych wydaje się niedoszacowany, przede wszystkim jeśli bierze się pod uwagę interakcje o charakterze analitycznym. O ile mniejszym problemem może być monitorowanie interferencji L-WBL zależnej od działania farmakologicznego leku poprzez wprowadzenie systemu monitorującego interakcje lekowe, czy też przypominającego o konieczności wykonania badań laboratoryjnych niezbędnych w kontroli bezpieczeństwa farmakoterapii (np. oznaczanie aktywności transaminaz podczas przewlekłego leczenia paracetamolem) [42], o tyle, interakcje o charakterze analitycznym mogą być trudniejsze do wychwycenia, również ze względu na znacznie mniejszą liczbę badań dotyczących tego problemu. Niewątpliwie idealnym rozwiązaniem byłoby wprowadzenie programu, dzięki któremu istniałaby możliwość pokazywania, obok wyników badań laboratoryjnych, leków, których stosowanie mogłoby mieć wpływ, tak fizjologiczny, jak i analityczny, na ostateczną wielkość badanego parametru. Takie rozwiązanie wspomagałoby proces diagnostyczny, leczniczy oraz zmniejszałoby prawdopodobieństwo pominięcia istotnych interakcji lek-wynik badania laboratoryjnego.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Michał Winiarski

Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

☎ (+48 61) 641-83-25

✉ mwiniarski.mwl@gmail.com

**Piśmiennictwo/References**

1. Katanić J, Stanimirov B, Sekeruš V, et al. Drug interference with biochemical laboratory tests. *Biochem Med (Zagreb)*. 2023;33(2):020601.
2. Kapur BM, Aleksa K. What the lab can and cannot do: clinical interpretation of drug testing results. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(8):548-85.
3. Tang JH, Gao DP, Zou PF. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(7):e6783.
4. Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, et al. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf*. 2014;37(9):677-92.
5. Vlasveld LT, van 't Wout J, Castel A. False elevation of chromogranin A due to proton pump inhibitors. *Neth J Med*. 2011;69(4):207.
6. Castellana C, Pecere S, Furnari M, et al. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(6):541-9.
7. Kuiper P, Verspaget HW, Overbeek LI, et al. An overview of the current diagnosis and recent developments in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract: the diagnostic approach. *Neth J Med*. 2011;69(1):14-20.
8. van Balveren JA, Verboeket-van de Venne WPHG, et al. Dutch Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, task group 'SMILE': Signalling Medication Interactions and Laboratory test Expert system. Diagnostic error as a result of drug-laboratory test interactions. *Diagnosis (Berl)*. 2019;6(1):69-71.
9. Samarasinghe S, Meah F, Singh V, et al. BIOTIN INTERFERENCE WITH ROUTINE CLINICAL IMMUNOASSAYS: UNDERSTAND THE CAUSES AND MITIGATE THE RISKS. *Endocr Pract*. 2017;23(8):989-98.
10. Tokumaru M, Ohba K, Kashiwabara Y, et al. Falsely elevated thyroid hormone levels associated with fibrin interference in patients receiving oral anticoagulant therapy. *Ann Clin Biochem*. 2023;60(4):249-58.
11. Reichstein E. The Importance of Preameritcal Factors in Immunodiagnostic Testing. *EJIFCC*. 2003;14(3):124-7.
12. Blumenthal DK, Garrison JC. *Pharmacodynamics: Molecular Mechanisms of Drug Action*. W: Goodman, Gilman's (red.). The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2011. ss. 41-72.
13. Gucwa, J, Madej, T, Ostrowski, M, i wsp. *Zaawansowane zabiegi resuscytacyjne i wybrane stany nagłe*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2017.
14. Viera AJ, Wouk N. Potassium Disorders: Hypokalemia and Hyperkalemia. *Am Fam Physician*. 2015;92(6):487-95.
15. Miltiados G, Mikhailidis DP, Elisaf M. Acid-base and electrolyte abnormalities observed in patients receiving cardiovascular drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2003;8(4):267-76.
16. Simmons T, Blazar E. Synergistic Bradycardia from Beta Blockers, Hyperkalemia, and Renal Failure. *J Emerg Med*. 2019;57(2):e41-4.
17. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis*. 2020;76(4):546-57.
18. Drożdżał S, Lechowicz K, Szostak B, et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs-Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(4):e00817.
19. Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M, et al. Prevalence of hypokalaemia: the experience of a large academic hospital. *Intern Med J*. 2010;40(4):315-6.
20. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging*. 2018;35(1):61-71.
21. Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):299-307.
22. Ciechanowski K. Hipo- i hipernatremia- przyczyny i zasady terapii. *Forum Nefrologiczne* 2011.
23. Barnabei A, Strigari L, Corsello A, et al. Grading Central Diabetes Insipidus Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Challenging Task. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:840971.
24. Vantyghem MC. Iatrogenic endocrine complications of lithium therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(3):391-7.
25. Yamazoe M, Mizuno A, Kohsaka S, et al. West Tokyo Heart Failure Registry Investigators Tokyo, Japan. Incidence of hospital-acquired hyponatremia by the dose and type of diuretics among patients with acute heart failure and its association with long-term outcomes. *J Cardiol*. 2018;71(6):550-6.
26. Kim GH. Pathophysiology of Drug-Induced Hyponatremia. *J Clin Med*. 2022;11(19):5810.
27. Wu H, Huang J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. *Curr Drug Metab*. 2018;19(7):559-67.
28. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med*. 2016;16(Suppl\_6):s104-9.
29. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet*. 2019;394(10201):869-81.
30. Shehu AI, Ma X, Venkataramanan R. Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2017;21(1):35-54.
31. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1243-55.
32. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract*. 2014;27(6):573-7.
33. Loo AS, Muhsin SA, Walsh TJ. Toxicokinetic and mechanistic basis for the safety and tolerability of liposomal amphotericin B. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(6):881-95.

34. Kaufman MB, Simionatto C. A review of protease inhibitor-induced hyperglycemia. *Pharmacotherapy*. 1999;19(1):114-7.
35. Sirtori CR, Mombelli G, Triolo M, et al. Clinical response to statins: mechanism(s) of variable activity and adverse effects. *Ann Med*. 2012;44(5):419-32.
36. Okopień B, Bułdak Ł, Bóldys A. Benefits and risks of the treatment with fibrates--a comprehensive summary. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(11):1099-112.
37. Rudich A, Ben-Romano R, Etzion S, et al. Cellular mechanisms of insulin resistance, lipodystrophy and atherosclerosis induced by HIV protease inhibitors. *Acta Physiol Scand*. 2005;183(1):75-88.
38. Ueno S, Hamada T, Taniguchi S, et al. Effect of Antihypertensive Drugs on Uric Acid Metabolism in Patients with Hypertension: Cross-Sectional Cohort Study. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66(12):628-32.
39. Li J, Wagar EA, Meng QH. Comprehensive assessment of biotin interference in immunoassays. *Clin Chim Acta*. 2018;487:293-8.
40. Yao H, Rayburn ER, Shi Q, et al. FDA-approved drugs that interfere with laboratory tests: A systematic search of US drug labels. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(1):1-17.
41. Lee W, Kim Y, Chang S, et al. The influence of vitamin C on the urine dipstick tests in the clinical specimens: a multicenter study. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(5):e22080.
42. Whitehead NS, Williams L, Meleth S, et al. The Effect of Laboratory Test-Based Clinical Decision Support Tools on Medication Errors and Adverse Drug Events: A Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review. *J Appl Lab Med*. 2019;3(6):1035-48.