

Т. Бухтіарова

Втручання лікарських засобів у лабораторні тести

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: лікарські засоби,
лабораторні тести, втручання

Лікарські засоби є важливою й невід’ємною частиною сучасної охорони здоров’я, широко використовуються з метою діагностики, лікування та профілактики різноманітних станів і захворювань, а їхній арсенал нещодавно поповнюється та вдосконалюється. Тільки протягом 2021 року FDA’s Center for Drug Evaluation and Research’s (CDER) схвалено 50 нових лікарських засобів, 27 з яких (54 %) були кваліфіковані як перші в класі, тобто такі, що мають відмінні від існуючих механізми дії. Із 50 схвалених CDER у 2021 році нових препаратів 26 (52 %) поповнили арсенал засобів лікування рідкісних («орфанних») захворювань, а 14 (28 %) обіцяють прорив у лікуванні низки поширених онкологічних, спадкових та інших хвороб [1].

Раціональне використання наявного широкого арсеналу лікарських засобів (раціональна фармакотерапія) як елемента клінічних рішень має базуватися на принципах обґрунтованості, мінімізації, раціональності, економічності, контрольованості, індивідуалізації. При цьому в прийнятті клінічних рішень сьогодні все більшу вагу набувають діагностичні тести. Наразі доступно понад 4000 тестів, серед яких чи не найпоширенішими є лабораторні аналізи рідин організму, що виконуються в клінічних лабораторіях і стають усе більш складними та високовартісними. У США близько

70 % клінічних рішень ґрунтуються на результатах клінічних лабораторних тестів і тільки в 2006 році Medicare відшкодувала понад 2 мільярди доларів США лише за чотири клінічні тести: загальний аналіз крові, комплексну метаболічну панель, аналіз на тиреотропний гормон і звичайну панель ліпідів [2]. З огляду на це останніми роками все більше, але все ж таки недостатньо, уваги приділяється проблемі виявлення та тлумачення абнормальних результатів лабораторних тестів, які можуть призвести до діагностичних помилок, запізнення встановлення діагнозу та/або його помилковості, призначення непотрібних додаткових аналізів або терапії, додаткового моніторингу лікування [3, 4]. Усе це може не тільки зашкодити пацієнтам, а й підвищує фінансове навантаження на охорону здоров’я, фізичне навантаження на лікарів і спеціалістів з лабораторної діагностики.

Основними факторами, які сприяють діагностичним помилкам і пов’язані з втручанням у клінічні лабораторні тести, вважають неточність, специфічну різницю в тестах і специфічну різницю в зразках [5–6]. Натепер за процедури вимірювання оцінюють, як правило, лише перші два фактори. Специфічну для зразка відмінність, що в клінічній хімії визначається як причина клінічно значущої різниці в результатах тесту (вимірюваної величини) через інший компонент або властивості зразка, часто залишають поза увагою.

Втручались у лабораторні тести з викривленням результатів можуть різноманітні чинники: метаболіти, що утворюються в організмі пацієнта за патологічних станів (наприклад, за цукрового діабету); сполуки, що введені під час лікування (наприклад, лікарські засоби або агенти з відносно високою молекулярною масою, які збільшують об'єм плазми за рахунок підвищення осмотичного тиску); речовини, які вживає пацієнт (наприклад, алкоголь, певні продукти та харчові добавки); речовини, що додані під час підготовки зразка (наприклад, антикоагулянти, консерванти та стабілізатори); безпосередньо матриця зразка, тобто, хімічні та фізичні властивості досліджуваного зразка, які відрізняються від нативного зразка (наприклад, осмотично перетворені еритроцити) та ін. Усі ці втручання підлягають ідентифікації шляхом дослідження їхнього впливу з подальшою кількісною оцінкою ефектів, зокрема, за методом парних різниць, якщо це виправдано [7].

Лікарські засоби є чи не найважливішим джерелом втручань у лабораторні тести (Drug Laboratory Tests Interference, DLTI). При цьому відмінність, обумовлена цими втручаннями, до цього часу зазвичай розглядається як ізольований випадок, а не як кількісно визначена характеристика процедури вимірювання. Не зважаючи на додержання внутрішніх процедур контролю якості та зовнішньої оцінки якості в лабораторіях, останні не можуть легко виявити помилки, спричинені DLTI, а їхнє незнання або неврахування як лікарями, так і спеціалістами з лабораторної діагностики може призвести до лікарських помилок. Яскравим прикладом важливості знань про DLTI, зокрема для уникнення непотрібних діагностичних призначень, є

підвищення рівня хромограніну А (ознака активності нейроендокринної пухлини) в окремих пацієнтів, що отримували інгібітори протонної помпи, які стимулюють ентерохромафінні клітини та через цей механізм викликають підвищення рівня хромограніну А. Зареєстровані хибнопозитивні результати надалі не були підтверджені додатковими вартісними дослідженнями з візуалізацією, а відміна препаратів призводила до нормалізації рівня хромограніну А [8]. Цей приклад ілюструє, що дискомфорту та додаткових витрат на дослідження можна було б уникнути, якби ця ненавмисна інтерференція була своєчасно врахованою. Іншим прикладом є підвищення рівня креатиніну в пацієнтів, які застосовують триметоприм. Пригнічуючи секрецію креатиніну, триметоприм може призвести до підвищення його рівня в сироватці незалежно від будь-яких змін у швидкості клубочкової фільтрації [9]. Зазначене в деяких випадках призводило до помилкового висновку про порушення функції нирок і призначення неправильного лікування. Саме тому загальноприйнятою практикою є призначення клінічних аналізів натщесерце та попередження пацієнта про уникнення застосування будь-яких лікарських засобів перед забором біологічного матеріалу для проведення лабораторного дослідження. Однак ці вимоги не завжди є досяжними (пацієнт не дотримується рекомендацій, знаходиться в непритомному стані, приймає лікарський препарат, застосування якого не можна припинити на час проведення лабораторного тестування, тощо) [10–11], тому деякі автори наголошують на необхідності отримання даних про ліки, які приймає пацієнт протягом останніх 10 днів, та про час їхнього застосування перед

забором біологічного матеріалу для лабораторного тестування [12].

Описана в літературі кількість повідомлень про DLTІ лише в 2000 році складала близько 50 000 [13], й інформація продовжує накопичуватись. Однак зазвичай повідомлення мають фрагментарний характер (відсутні вказівки на тест-зразок, використаний метод лабораторного тестування тощо), а з деяких повідомлень можна зробити суперечливі висновки [14]. Так, вплив одного й того самого лікарського засобу на лабораторні показники може описуватись як збільшення або зменшення вимірюваних значень [15]. Для достатньо великого відсотка лікарських засобів DLTІ описані, але недостатньо документовані. Ще гірша ситуація з DLTІ, що зумовлені застосуванням фіксованих комбінацій або одночасним застосуванням декількох лікарських засобів. Зазначене потребує розробки підходів до верифікації подібної інформації та створення систем підтримки відповідних рішень як на рівні окремої медичної установи, так і на рівні цілісної системи охорони здоров'я.

Розрізняють дві основні категорії втручань лікарських засобів у лабораторні тести: фізіологічні (біологічні) та аналітичні [16–17]. Фізіологічні втручання (фактична зміна в аналіті, що відбулася до забору та аналізу зразка, тобто, у переданалітичній фазі) – це процеси, які відбуваються *in vivo* внаслідок впливу лікарського засобу на організм пацієнта, зазвичай кваліфікуються як побічні реакції та не залежать від методології аналізу. Вони є відображенням фармакодинамічних (наприклад, зниження кількості лейкоцитів у крові при застосуванні циклофосфаміду внаслідок пригнічення кістково-мозкового кровотворення, зміни рівня сечової кислоти в сироватці крові

внаслідок застосування еналаприлу та гідрохлортіазиду, зниження рівня калію в сироватці крові та підвищення рівня азоту сечовини в крові при дії тіазидних і петльових діуретиків внаслідок посиленого виведення нирками калію та надмірної втрати рідини, підвищення активності печінкових трансаміназ внаслідок токсичного впливу на печінку ізоніазиду, збільшення вмісту креатиніну та мінімального рівня аміноглікозидів у сироватці крові за їхнього тривалого застосування у високих дозах унаслідок розвитку гострої ниркової недостатності та багато інших) та/або фармакокінетичних (наприклад, утворення метаболітів, які мають подібні до батьківської речовини властивості) характеристик лікарського засобу [18]. Як правило, передбачувані фізіологічні втручання відображуються в інструкціях для медичного застосування в розділі «Побічні реакції». Зокрема, у затверджених FDA інструкціях для застосування (FDA Labels, FDA Drug Prescribing Information) вони можуть бути окремо виділені в розділі «Побічні реакції» як «Відхилення лабораторних показників» (Laboratory Abnormalities) (наприклад, для таблеток TIBSOVO® [19] або розчину для внутрішньовенного введення KIMMTRAK® [20]), або можуть бути деталізовані в інших розділах інструкцій, наприклад, у розділі «Попередження та запобіжні заходи» (Warnings and Precautions), як для таблеток COREG [21]. Передбачувані фізіологічні DLTІ добре відомі лікарям і зазвичай не стають причиною неправильної діагностики. Навпаки, непередбачувані фізіологічні інтерференції можуть призвести до встановлення хибного діагнозу, призначення неправильного лікування та викривлення результатів його моніторингу.

Саме тому їхнє дослідження та систематизація є вкрай важливими та потребують тісної співпраці спеціалістів з лабораторної діагностики, фармакологів, фармацевтів і клініцистів, особливо в інтерпретації результатів тестів і прийнятті рішень [22–24]. Те саме стосується й аналітичних інтерференцій, які є процесами *in vitro* (виникають у так званій аналітичній фазі дослідження) і наслідком втручання лікарського засобу (його метаболітів) в аналітичні процеси. Такі DLTІ залежать від методу тестування, оскільки реакція може виникнути з одним конкретним методом аналізу, але не з іншим (наприклад, застосування цефадроксилу призводить до помилково-позитивних результатів тестів на глюкозу з розчинами Фелінга, Бенедикта або в разі проведення тесту з Clinitest tablets, тому в таких пацієнтів мають застосовуватися ензиматичні методи; антипсихотичні препарати можуть заважати тестам на вагітність і призводити до помилково-позитивних результатів у тестах з сечею, які менш імовірні в тестах з сироваткою; зниження рівня глюкози в плазмі крові в пацієнтів, що приймають високі дози аскорбінової кислоти, при використанні в аналізі глюкозо-оксидазного методу [12, 17, 25]). Такі хибні результати не відображають клінічну ситуацію пацієнта й можуть ввести лікаря в оману. Як приклад небезпеки аналітичних DLTІ можна навести помилково високий рівень глюкози, що вимірювали за допомогою деяких різновидів тест-смужок на глюкозу й який може мати місце за безперервного амбулаторного перитонеального діалізу (CAPD). Деякі з тест-смужок не дозволяють відрізнити глюкозу від інших цукрів, наприклад, ікодекстрину або мальтози, що можуть бути присутніми в рідині

CAPD [26]. Описані випадки, коли за цих умов мало місце неправильне призначення інсуліну, іноді з фатальним результатом [27].

Деякі препарати можуть впливати на аналіт водночас *in vivo* та *in vitro*. У таких рідкісних ситуаціях інтерпретація є надзвичайно складною, оскільки ступінь впливу в кожному середовищі неможливо легко визначити. Класичним прикладом може бути реакція аміноглікозидів з пеніцилінами, що призводить не тільки до втрати антибактеріальної активності *in vivo*, а й може зменшити виміряні концентрації аміноглікозидів й їхню антибактеріальну активність *in vitro*. Механізм такої інактивації нез'ясований.

Втручання лікарських засобів у лабораторні тести детально розглядається й обговорюється в літературі [28–29]. Зокрема, у роботі Raquel S. Silva та співавт. [29] узагальнені дані щодо впливу лікарських засобів зі списку ліків (Remume) середнього муніципалітету штату Мінас-Жерайс на лабораторні показники. До уваги авторами була взята інформація з таких джерел, як Dynamed, Micro-medex® і Nursing Reference Center. Встановлено, що більшість (67,7 %) препаратів, які включені до Remume, можуть впливати на один або кілька лабораторних тестів. Основними класами лікарських засобів серед них були діуретики, β-блокатори, β-лактами, сульфаніламід, макроліди, антидепресанти (трициклічні та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну).

Як наголошувалося вище, найважливішим верифікованим і надійним джерелом інформації про фізіологічні DLTІ є інструкції для медичного застосування лікарських засобів. Інша справа з DLTІ, що виникають на аналітичному етапі лабораторного

дослідження. Hui Yao та співавт. [30] узагальнили дані щодо наявності інформації про аналітичні DLTI в інформації для застосування схвалених у США лікарських засобів. У дослідженні було оцінено інформацію, що отримана шляхом систематичного пошуку на DailyMed. За результатами проведеної вручну перевірки інструкцій для застосування 1368 однокомпонентних лікарських засобів на предмет наявності в них інформації про аналітичні інтерференції тільки для 134 (9,8 %) з них свідчення були позитивними, принаймні щодо одного лабораторного тесту. Тридцять одна інструкція (2,3 %) містила вказівку, що препарат не заважає лабораторним тестам, а всі інші (87,9 %) не містили будь-якої інформації про аналітичні DLTI. Не зважаючи на те, що сьогодні від виробників тест-систем для лабораторної діагностики вимагається надання інформації про потенційні аналітичні DLTI, вона зазвичай не є вичерпною. Крім того, практично недослідженими є DLTI, які виникають при застосуванні фіксованих комбінацій або одночасному застосуванні декількох лікарських засобів, що зазвичай використовуються в схемах лікування, особливо за коморбідної патології. Тому, імовірно, проблема втручання лікарських засобів у лабораторні тести потребує системних наукових досліджень і рішень, можливо й на регуляторному рівні шляхом доповнень інструкцій для медичного застосування лікарських засобів відповідною верифікованою інформацією щодо DLTI, як це має місце в схваленій FDA інформації про призначення (Drug prescribing information) певних лікарських засобів (наприклад, дигоксину, цефокситину, ацетазоламиду). Зокрема, у стандартних імунних аналізах дигок-

сину (радіоімунний аналіз, флуоресцентний поляризаційний імуноаналіз) ендогенні речовини невідомого складу (дигоксиноподібні імунореактивні речовини) можуть втручатись у тестування й призводити до хибних результатів, тому для визначення справжнього рівня дигоксину в сироватці крові в такій ситуації рекомендують використовувати інші методи аналізу (наприклад, рідинну хроматографію високого тиску). Крім того, у деяких імуноаналізах спіронолактон, канренон і калію канреноат також можуть помилково кваліфікуватись як дигоксин [31]. Вважають, що такі DLTI є наслідком перехресної інтерференції зазначених речовин й їхнє неврахування може мати серйозні наслідки для пацієнта. Перешкоджати визначенню рівня креатиніну в сироватці крові та сечі методом Джаффе (Jaffe method) з демонстрацією хибного помірною підвищення можуть високі концентрації (> 100 мкг/мл) цефокситину внаслідок утворення хромофору цефокситину з реагентом. У зв'язку з цим інформація для призначення цефокситину містить як запобіжник вказівку про доцільність проведення аналізу зразків сироватки крові пацієнтів, що отримували цефокситин, не раніше, ніж через 2 год після введення препарату [32]. Крім того, вказується, що високі концентрації цефокситину можуть перешкоджати вимірюванню 17-гідроксикортикостероїдів у сечі за реакцією Портера-Зільбера (Porter-Silber reaction) з помилковим помірним підвищенням результатів, а також можуть спричинити хибнопозитивну реакцію на глюкозу в сечі в тестах з таблетками CLINITEST [32]. В аналізі теофіліну ацетазоламід заважає методу ВЕРХ залежно від розчинника, використаного для екстракції, але може не

заважати іншим методам визначення теофіліну [33]. Вищезазначене підкреслює важливість отримання клініцистами та спеціалістами лабораторій інформації щодо застосовуваних пацієнтом лікарських засобів, і ця інформація має бути врахована не тільки на етапі інтерпретації результатів і прийняття подальших клінічних рішень, а й на етапі планування лабораторного дослідження. Ще однією з причин потенційних помилок в інтерпретації результатів лабораторних тестів можуть стати зміни кольору аналіту під дією лікарського засобу (наприклад, помаранчево-червоне забарвлення сечі в разі прийому феназопіридину або її буре забарвлення після застосування нітрофурантоїну може бути помилково прийняте за кров), про що не завжди акцентується в інструкціях для застосування. Крім того, зміна кольору аналіту може заважати колориметричним, фотометричним або флуориметричним методам, про що також не акцентується в інструкціях для застосування, але повинно враховуватись як клініцистами, так і спеціалістами клінічних лабораторій [28].

Нищівні помилки, що пов'язані з DLTI, були нерозпізнані тривалий час, і лише протягом останніх десятиліть з'явилося розуміння важливості цієї проблеми [34]. Слід зазначити, що практикуючи лікарі щодня стикаються з проблемою інтерпретації абнормальних результатів тестів і мають труднощі з їхньою оцінкою [35]. Одним зі шляхів вирішення проблеми може стати створення певного взаємозалежного інформаційного кола з включенням до нього клініцистів – клінічних фармакологів і фармацевтів – спеціалістів з лабораторної діагностики. Ще сорок років тому Lundberg висунув концепцію циклу «мозок-мозок» (brain-to-brain

loop concert) щодо лабораторних досліджень, згідно з якою першим етапом є відбір лікарем необхідних лабораторних тестів, а останнім – осмислення лікарем переданих йому результатів тестування перед прийняттям клінічних рішень [34]. У цьому циклі існує багато проміжних етапів, деякі з яких є переданалітичними (перед виконанням тесту), аналітичними (стосуються фактичного виконання тесту) і постаналітичними (включають передачу результатів тесту в медичну карту). Запровадження цієї концепції стало зародком системи ідентифікації та класифікації помилок, які пов'язані з лабораторним тестуванням. Однак проблема DLTI не вичерпується лише знаннями про їхні прояви, але й потребує фундаментальних і прикладних досліджень відповідних механізмів. У цьому аспекті найнедослідженішим питанням є механізми аналітичних DLTI, серед яких натепер виділяють, зокрема, такі [28]:

- утворення хромофорів лікарського засобу з реагентом (наприклад, цефалотину з лужним піратом);
- перехресні реакції (наприклад, кофеїн заважає аналізу теофіліну, метаболіти циклоспорину заважають його визначенню методом рідинної хроматографії високого тиску); у таких випадках важливою є ідентифікація метаболітів і визначення їхніх звичайних концентрацій, однак ця важлива інформація щодо більшості лікарських засобів сьогодні відсутня;
- зміна рН зразка (наприклад, ацетазоламід, який здатен зміщувати рН сечі в лужний бік, може призвести до помилкового підвищення рівня протеїнів у сечі);
- подібність хімічних властивостей лікарського засобу й аналіту (наприклад, йод-вмісні рентгено-

контрастні речовини можуть стати причиною похибки в разі визначення рівня йоду, зв'язаного з білками);

- хелатування з активатором ферменту або реагентом у лабораторних аналізах *in vitro* (наприклад, ЕДТА як антикоагулянт може зв'язувати кальцій сироватки крові і тим призводити до хибних результатів аналізу з визначення його концентрації);
- ідентичність довжини хвилі поглинання лікарського засобу та аналіту (наприклад, метотрексат заважає аналітичним методам, які використовують діапазон поглинання 340–410 нм) та ін.

Останнім часом проблемі DLTI приділяють все більшу увагу не тільки медичні працівники, а й регуляторні органи. У березні 2020 року FDA оприлюднила попередження про те, що біотин, який часто міститься в харчових добавках і може бути компонентом лікарських засобів, здатен викликати клінічно значущі неправильні результати лабораторних тестів. Особливу стурбованість з боку FDA викликали помилково низькі результати лабораторних тестів з визначення тропоніну (маркер у діагностиці серцевих нападів) з огляду на можливість пропущення діагнозу з потенційно серйозними клінічними наслідками. Також було наголошено, що біотин може заважати лабораторним тестам на гормони й викликати помилково високі результати за визначення тестостерону, естрадіолу, кортизолу, вільного трийодтироніну та вільного тироксину, а також помилково низькі результати щодо тиреотропного, фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого та паратиреоїдного гормону та хоріонічного гонадотропіну людини.

Окрему проблему складають DLTI у лабораторному токсикологічному

тестуванні. Наслідком таких інтерференцій можуть стати хибнопозитивні (коли аналіз на лікарський засіб позитивний, але підтверджувальний тест негативний) або хибнонегативні результати (коли аналіз на лікарський засіб негативний, але донор зразка насправді проковтнув досліджувану речовину). Зазначене може бути результатом відмінностей у методології лабораторного тестування, перехресної взаємодії реагентів і аналітів, може бути зумовлене межами виявлення аналіту, роздільною здатністю приладів, особливостями обробки зразків, типом тканин або фальсифікацією зразка. Усвідомлення можливих причин таких втручань є невід'ємною частиною належної інтерпретації лабораторних результатів і ведення пацієнтів [36]. Зазначене ще раз підкреслює важливість проблеми DLTI і потреби в розробці алгоритмів їхнього виявлення та контролю. У цьому аспекті ще в 1978 році було скликано експертну групу Європейського співтовариства для вивчення впливу лікарських засобів на лабораторні тести і розробки відповідних рекомендацій [37]. У 1984 році Французьке товариство клінічної хімії та Міжнародна федерація клінічної хімії також розглянули це питання та опублікували французькою й англійською мовами рекомендації щодо оцінки впливу лікарських засобів на лабораторні тести [38–39]. Національний комітет лабораторних стандартів опублікував запропоновані рекомендації щодо тестування перешкод у 1986 році [40]. У 1995 році під головуванням Дж. Брейера (Марієнлікарня, Гельзенкірхен, Німеччина) і за підтримки групи Roche Diagnostics було сформовано консультативну групу з 18 міжнародних експертів з оцінки нових методів лабораторного

тестування та використовуюваного обладнання. Групі було доручено підготувати список препаратів з їхніми концентраціями в сироватці/плазмі та сечі, які слід використовувати при оцінці ефективності нових клінічних лабораторних методів. Попередні рекомендації групи були опубліковані в 1996 році [41]. Для того, щоб перевірити ці рекомендації, було проведено дослідження аналітичних інтерференцій щодо низки лікарських засобів у трьох європейських лабораторіях на приладах Hitachi [42]. Результатом стало виявлення нових інтерферентів, зокрема, кисла фосфатаза в сироватці крові – ібупрофен і теофілін; фосфатаза кисла непростатична в сироватці – цефокситин і доксициклін; креатинкіназа MB у сироватці – доксициклін; загальний білірубін у сироватці (метод Jendrassik-Grof) – рифампіцин та інтраліпід; загальний білірубін у сироватці (DPD метод) – інтраліпід; креатинін у сироватці (метод JAFFE) – цефокситин; панкреатична амілаза та загальна амілаза в сечі – ацетилцистеїн, аскорбінова кислота, цефокситин, гентаміцин, леводопа, метилдопа та офлоксацин; магній у сечі – ацетилцистеїн, гентаміцин і метилдопа; β_2 -мікроглобулін у сечі – аскорбінова кислота; загальний білок у сечі – аскорбінова кислота, Са-добезилат і фенілбутазон та ін., але це дослідження не може вважатися ні остаточним, ні вичерпним. Швидкий розвиток аналітичної хімії та впровадження нових і складніших лікарських препаратів (також їхніх пролонгованих форм), робить необхідним, щоб за їхньої розробки, у тому числі на доклінічному етапі, досліджувалися можливі втручання лікарських засобів у методи аналізу. У цьому контексті корисним інстру-

ментом тестування інтерференції в клінічній хімії є настанова EP07 Interference Testing in Clinical Chemistry (третє видання з корективами, внесеними в липні 2018 р. та березні 2021 р.) [43], ініціатива розробки та впровадження якої належить Інституту клінічних і лабораторних стандартів США (Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI). Настанова призначена для застосування однакових підходів до оцінки інтерференцій у процедурах медичних лабораторних вимірювань (містить базову інформацію про концепції тестування на втручання, описує процедури для медичних лабораторій щодо перевірки відповідних заяв і дослідження суперечливих результатів, які спричинені непередбачуваними втручаннями, описує процедури їхнього скринінгу, кількісного визначення ефектів і підтвердження цього в зразках пацієнтів).

Одним з корисних напрямів діяльності з виявлення DLTI й інтерпретації отриманих абнормальних результатів з метою запобігання медичним помилкам вважають запровадження в медичних закладах системи повідомлень про DLTI та створення груп експертів-діагностів у різних галузях лабораторної медицини, основною функцією яких має стати допомога практикуючим лікарям у виборі й інтерпретації результатів лабораторних тестів [44]. Наприклад, у Медичному центрі Університету Вандербільдта (Vanderbilt University Medical Center) була створена група лікарів та ординаторів, які регулярно переглядають медичні карти та результати лабораторних досліджень пацієнтів для надання індивідуальних висновків, що корисні для диференціальної діагностики без додаткового запиту лікаря. Це має місце для

кожного пацієнта зі складними порушеннями системи згортання крові, пацієнтів з неочікуваними низькими результатами антимікробної терапії, гематологічними злоякісними новоутвореннями, проблемами трансфузійної медицини тощо. Такий підхід почав використовуватися з середини 1990-х років і в Массачусетській лікарні загального профілю (Massachusetts General Hospital) як важлива практика для точного та швидкого встановлення діагнозу, що включає клінічні лабораторні дослідження [45]. У 2005 році Інститут якості лабораторної медицини при Центрах контролю та профілактики захворювань (Institute for Quality in Laboratory Medicine at the Centers for Disease Control and Prevention) визнав подібні зусилля, зокрема, команди діагностичного управління з коагуляції. Вважають, що результати такої командної роботи сприятимуть створенню нових стандартів медичної допомоги та значному зменшенню кількості недооцінених медичних помилок, пов'язаних з вибором лабораторних тестів та інтерпретацією їхніх результатів.

Із розвитком інформаційних технологій відкрилися нові можливості щодо автоматизованого збору, систематизації, аналізу повідомлень про DLTІ (можливо, по аналогії з системою спонтанних повідомлень про побічні реакції лікарських засобів), розробки алгоритмів і програм їхнього розпізнавання, тобто, створення інформаційних систем підтримки рішень. В огляді Jasmijn A. van Balveren та співавт. [46] містяться посилання лише на чотири знайдені в літературі дослідження з оцінки потенційної користі автоматизованих повідомлень лікарям щодо DLTІ для інтерпретації результатів лабораторних випробувань. Як впливає з

даного огляду, в одному з таких досліджень [47] медичний персонал відзначив корисність 30 % повідомлень про DLTІ, що в 4 % випадків призвело до зміни медичної політики. В іншому дослідженні [48] 100 % лікарів відмітили про корисність таких повідомлень, а 74 % лікарів – про відмову в деяких випадках від додаткових оглядів через врахування «нагадувань» про DLTІ.

У 2015 році було засноване Товариство задля покращання діагностики в медицині (Society to Improve Diagnosis in Medicine, SIDM) [49] для стимуляції розробки та впровадження систем підтримки рішень. За інформацією з сайту <https://www.improvediagnosis.org/> слідує, що третина випадків смерті або постійної втрати працездатності були пов'язані з неточною або запізнілою діагностикою, у тому числі внаслідок неврахування DLTІ. Діагностичні помилки щороку мають місце приблизно в мільйонів американців і, імовірно, завдають більше шкоди пацієнтам, ніж усі інші медичні помилки разом узяті (близько 40 000–80 000 смертей у лікарнях США щороку можна пояснити діагностичною помилкою). Тому важливо, аби всі зацікавлені сторони визнали необхідність діагностичної експертизи для врівноваження думки політиків, які зазвичай зосереджуються на обсягах, ефективності та зниженні витрат на лабораторну медицину, а не на якості і клінічну ефективність [50].

Як вже зазначено вище, описана в літературі кількість випадків DLTІ зростає, тому виправданим є впровадження електронних експертних систем, що базуються на знаннях з короткою та доведеною інформацією про DLTІ. Вважають, що експертна система, яка заснована на знаннях, може надсилати

автоматичні повідомлення про інтерференції на основі комбінації даних з аптечних і лабораторних систем даних. Фармацевти вже широко використовують комп'ютеризовану підтримку клінічних рішень з та без урахування результатів лабораторних досліджень. Ці експертні системи містять клінічні правила для моніторингу медикаментозної терапії, для попередження про можливі взаємодії або побічні реакції ліків. Результати лабораторних досліджень також регулярно використовуються для коригування дозування ліків, наприклад, у пацієнтів з порушенням функції нирок [51]. Ці системи підтримки фармакологічних рішень виявилися корисними, але все ще потребують вдосконалення та широкого впровадження [52]. Останнє потребує функціональної сумісності систем інформаційних технологій (ІТ) (лабораторна інформаційна система – електронна карта пацієнта – програма підтримки прийняття рішень). Крім того, потребують розробки експертні системи для інтерпретації результатів лабораторних тестів на основі фармакологічних даних, які здаються корисними, але поки що є не доступними та впровадження яких потребує інтенсивної співпраці між ІТ-фахівцями, медичним персоналом, клінічними фармакологами, фармацевтами та фахівцями з лабораторної діагностики.

Будь-які програми підтримки прийняття рішень засновані на алгоритмах. Необхідну інформацію про умовну взаємодію для побудови алгоритмів DLTI можна знайти в літературі [53–54]. У роботі Н. Yao та співавт. [18] проаналізовані дані використання Програми підтримки прийняття рішень щодо інтерпретації даних лабораторних досліджень та обговорення майбутніх дій. Із цією метою авторами був проведений систематич-

ний пошук літератури з фондів PubMed і Cochrane Library щодо впливу лікарських засобів на лабораторні тести та використання отриманої інформації для підтримки рішень, які стосуються інтерпретації результатів лабораторного тестування (пошук закінчився в липні 2018 р.). У результаті з відібраних за ключовими словами 139 статей лише три були присвячені питанню інтерпретації абнормальних результатів лабораторних тестів внаслідок DLTI [54–56]. Як актуальна була обрана також стаття R. V. Friedman [47], що наведена в посиланнях до відповідної статті [18]. Протягом 16 місяців система шукала в цифровому вигляді медичні записи пацієнтів з абнормальними результатами лабораторного дослідження та ліків, які були введені пацієнту. Потім був здійснений пошук у базі даних DLTI та роздруковані звіти для кожного пацієнта зі зазначенням усіх можливих DLTI. Чотири різні відділення були включені до аналізу: внутрішніх хвороб, хірургії, гінекології та інтенсивної терапії. Більшість DLTI були знайдені у відділенні інтенсивної терапії. Препаратами, щодо яких найчастіше зустрічалися повідомлення про DLTI, були фуросемід, гідрохлоротіазид, парацетамол і пеніцилін. Серед лабораторних тестів найчастіше повідомлялось про абнормальні результати визначення кількості лейкоцитів, рівнів гемоглобіну, калію й глюкози. Медики повідомили, що система мала як навчальне, так і клінічне значення. 30 % опитаних лікарів визнали корисними повідомлення про DLTI, при цьому 4 % з них переглянули тактику ведення пацієнтів. Близько 20 % повідомлень про взаємодію були класифіковані як клінічно значущі (інтерференція була найвірогіднішим поясненням відхилень результатів тесту). З огляду зві-

тів пацієнтів експертною групою було зроблено висновок, що в 0,1 % випадків лікарі змінили свою терапевтичну стратегію через повідомлення про взаємодії. Groves and Gajewski [55] описали порівняну систему DLTI, використану Friedman та співавт. [47]. Технічні аспекти системи були детально описані, але про клінічну корисність не повідомлялося. У 1983 році McNeely [56] описав підхід до реалізації автоматичних інтерпретаційних коментарів до спеціалізованих результатів лабораторних досліджень. Коментарі про потенційні перешкоди препаратів також були включені, але їхні специфікації не були описані. Клінічна корисність інформації про DLTI була згадана лише коротко: клініцисти повідомили, що «користуються» наданими даними про вплив ліків. Grönroos та співавт. запропонували й описали комп'ютерну програму підтримки прийняття рішень DLTI, основні терміни та поняття [57–59]. Ця програма була тестована Kailajarvi та співавт. [48] на предмет оцінки лікарями її практичної корисності протягом 10 місяців у 26 палатах університетської лікарні. Було включено 34 препарати та 18 тестів на гормони, що призвело до 48 можливих DLTI. Усі ці взаємодії були класифіковані як клінічно значущі, були добре задокументовані в літературі та відображали небажану дію препарату. Система надсилала повідомлення про DLTI лише тоді, коли початок і тривалість взаємодії відповідали даті введення препарату та результату тесту. За період дослідження було отримано 3845 результатів тесту на гормони. З усіх результатів тесту на гормони 11 % супроводжувалися повідомленням DLTI. Понад 90 % повідомлень DLTI стосувалися впливу на тиреоїдний гормон, паратиреоїдний гор-

мон і вільний тироксин. Було опитано 23 лікарів внутрішніх хвороб, які вважали повідомлення корисними. Крім того, ці сповіщення змусили 74 % лікарів іноді утримуватися від додаткових оглядів. Крім цих чотирьох, жодних додаткових досліджень щодо застосування системи підтримки прийняття клінічних рішень з урахуванням DLTI авторами знайдено не було.

Сьогодні існує декілька баз даних DLTI [18]:

- база даних Медичної бібліотеки США (US Library of Medicine) Dailymed [<https://daily.med.nlm.nih.gov/dailymed/>];
- база даних Американської Асоціації клінічної хімії (American Association of Clinical Chemistry) – AACCC database: effects on clinical laboratory tests [<https://clinfx.wiley.com/aaccweb/aacc/>] (обидві базувалися на роботі D. S. Young [13]);
- база даних Шведського товариства клінічної хімії, яка розроблена у співпраці з Національною корпорацією фармацевтів (the Swedish Society for Clinical Chemistry in collaboration with the National of Pharmacies) – Database Drug effects in clinical chemistry [<https://www.tryding.se/>], що базується на роботі Tryding та співавт. [60];
- база даних Multirec – Multirec drug laboratory effects database [<https://www.multirec.fi/products/mr-dle/>];
- база даних Першого банку даних медичних знань (First DataBank MedKnowledge) [<https://www.fdbhealth.com/fdbmedknowledge/>].

Усі вони є корисними для медичних працівників у разі підозри щодо DLTI. Загальним недоліком таких баз вважають необхідність активної підозри DLTI лікарями перед зверненням до відповідної бази даних. Цей

недолік усувається впровадженням програм підтримки прийняття рішень. Крім того, доступні натеper бази даних про DLTI мають певні важливі обмеження. У деяких базах бракує даних щодо клінічного значення взаємодій або відсутнє узагальнення за результатами аналізу переліченої літератури. Деякі бази даних не містять інформації про ступінь, тривалість і частоту впливу або фактори ризику (наприклад, вік чи стать), а література, яка часто цитується, не є актуальною. На думку E. N. van Rooij та співавторів [61], в ідеалі бази даних повинні містити резюме та висновок з наявної літератури й постійно оновлюватися по мірі накопичення даних. Дослідженнями багатьох авторів доведено цінність додатків до систем підтримки прийняття рішень з метою попередження медичних працівників про можливі DLTI [47–48]. Ефективність системи підвищується, коли уточнений набір клінічних правил визначається в співпраці з медичними працівниками, які використовують систему. Ці уточнені клінічні правила необхідні для запобігання надмірній кількості повідомлень про DLTI і, як наслідок, так званої «втоми тривоги» лікарів [62]. Хоча переваги підтримки прийняття рішень про DLTI вже були продемонстровані в минулому [47], сьогодні вона все ще широко не впроваджується. Для реалізації інструменту підтримки прийняття рішень вирішальне значення має не тільки доступність бази даних про DLTI, а й уніфікація реєстрації та кодування DLTI в цифровій карті пацієнта різними медичними працівниками, обмін даними між системами тощо.

Нещодавно були опубліковані багатообіцяючі нові методи виявлення взаємодії, такі як аналіз даних, що вивчає тимчасові кореляції між введенням препарату та змінами лабора-

торних показників [63]. Наразі Нідерландським консорціумом Товариства клінічної хімії та лабораторної медицини (A Dutch consortium of the Society of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, NVKC) проводиться багатоцентрове пілотне дослідження поширеності DLTI та значення автоматизованої системи підтримки прийняття рішень щодо DLTI у клінічній практиці [64]. Метою дослідження є отримання підтвердження концепції електронної клінічної системи підтримки прийняття рішень (CDSS) для моніторингу DLTI у реальному часі задля зменшення кількості діагностичних помилок та покращання охорони здоров'я. Уже показано можливість CDSS щодо сповіщення про DLTI, яку успішно впроваджено в трьох лікарнях [64]. Подальші дослідження повинні виявити його корисність у клінічній практиці. Водночас постає питання перегляду навчальних програм у закладах медичного профілю, зокрема щодо клінічних лабораторних тестів, їхнього відбору та інтерпретації результатів, а також підготовки експертів з лабораторної діагностики. Наприклад, у медичних вузах сьогодні все ще багато часу відводиться патологоанатомічній підготовці (хоча на практиці макро- і мікроскопічні діагнози – це царина патанатомів, а не лікарів загальної практики, кардіологів тощо), зокрема вивченню студентами макро- і мікроскопічних змін за інфаркту міокарда, і менше уваги приділяється інформації про зміну порогових значень у тропоніновому тесті, який є центральним для діагностики ішемії міокарда в пацієнтів з болем у грудях. Відсутність/недостатність відповідних знань у лікаря не дозволяє йому адекватно оцінити внесок абнормальних результатів лабораторного тестування у медичні помилки.

Висновки

Втручання лікарських засобів у клінічні лабораторні тести (Drug Laboratory Tests Interference, DLTI) *in vivo* та/або *in vitro* є важливою, але не до кінця вивченою медичною проблемою.

Результатом таких втручань може стати запізнення встановлення та/або встановлення помилкового діагнозу, призначення непотрібних додаткових аналізів або терапії, додаткового моніторингу лікування, завдає шкоди пацієнтам, підвищує фінансове навантаження на охорону здоров'я, фізичне навантаження на лікарів і спеціалістів з лабораторної діагностики.

Аналіз стану проблеми свідчить про те, що основним джерелом інформації щодо фізіологічних DLTI є інструкції для медичного застосування лікарських засобів, аналітичних – спонтанні повідомлення.

Нааявна інформація не є вичерпною, стосується переважно однокомпонентних лікарських засобів, носить

фрагментарний характер, недостатньо документована, відсутня уніфікована система збору й аналізу повідомлень про DLTI, не розроблені сучасні інструменти їхньої оцінки та алгоритми прийняття клінічних рішень.

Шляхи вирішення проблеми вбачаються в проведенні системних досліджень щодо втручань лікарських засобів у лабораторні тести (включно при застосуванні фіксованих комбінацій або одночасному застосуванні декількох лікарських засобів), з'ясуванні механізмів виявлених інтерференцій, розробці підходів до отримання та верифікації інформації, створенні інформаційних експертних систем на підтримку клінічних рішень.

Актуальним є також питання перегляду навчальних програм у закладах медичного профілю, зокрема щодо використовуваних клінічних лабораторних тестів, їхнього відбору та інтерпретації результатів, а також підготовки експертів-консультантів з лабораторної діагностики.

1. FDA's Center for Drug Evaluation and Research's (CDER) annual report, advancing health through innovation: new drug therapy approvals 2021. Електронний ресурс. URL: <https://www.fda.gov/media/155227/download>.
2. Common drugs that can interfere with lab tests. John Murphy, MDlinx, Updated March 25, 2020. Електронний ресурс. URL: <https://www.mdlinx.com/article/common-drugs-that-can-interfere-with-lab-tests/lfc-4993>.
3. Zwaan L., Singh H. The challenges in defining and measuring diagnostic error. *Diagnosis (Berl)*. 2015. V. 2 (2). P. 97–103. <https://doi.org/10.1515/dx-2014-0069>. Epub 2015 Mar 12.
4. How well do health professionals interpret diagnostic information? A systematic review. P. F. Whiting, C. Davenport, C. Jameson et al. *BMJ Open*. 2015. V. 5. P. e008155.
5. Krouwer J. S. How to improve total error modeling by accounting for error sources beyond imprecision and bias. *Clin. Chem*. 2001. V. 47 (7). P. 1329–1331.
6. Krouwer J. S. The danger of using total error models to compare glucose meter performance. *J. Diabetes Sci. Technol*. 2014. V. 8 (2). P. 419–421.
7. Clinical laboratory testing interference. GLSI blog / 6/3/2019. Електронний ресурс. URL: <https://clsi.org/about/blog/clinical-laboratory-testing-interference/>.
8. Vlasveld L. T., van 't Wout J., Castel A. False elevation of chromogranin A due to proton pump inhibitors. *Neth. J. Med*. 2011. V. 69 (4). P. 207.
9. Trimethoprim, creatinine and creatinine-based equations. P. Delanaye, C. Mariat, E. Cavalier et al. *Nephron. Clin. Pract*. 2011. V. 119. P. 187–193.
10. Ceará. Secretaria de Saúde. Laboratório central de saúde pública do estado. Manual de coleta, acondicionamento e transporte de amostras. 5 ed. Fortaleza : SESA, 2022. Електронний ресурс. URL: <https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2020/03/Manual-de-Coleta-Transporte-e-Acondicionamento-de-Amostras-2022.pdf>.

11. Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. B. C. Ferreira, K. L. Santos, S. C. Rudolph et al. *Rev. Eletrônica de Farmácia*. 2009. V. 6 (1). P. 33–43. *Электронный ресурс*. URL: file:///C:/Users/Valia/Downloads/admin,+5859-22024-1-CE.pdf.
12. Interferência de medicamentos utilizados nos exames laboratoriais para monitoramento de dislipidemias e diabetes mellitus. P. C. J. L. Santos, A. M. Silva, L. R. Marcatto et al. *Unisant Health Science*. 2017. V. 1 (1). P. 18–32.
13. Young D. S. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*, 5th ed. Washington, DC : American Association of Clinical Chemistry, 2000. 2200 p.
14. Impact of interactions between drugs and laboratory test results on diagnostic test interpretation – a systematic review. van Balveren J. A., van de Venne WPHGV-, Erdem-Eraslan L. et al. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2018. V. 56 (12). P. 2004–2009. *Электронный ресурс*. URL: <https://psnet.ahrq.gov/issue/impact-interactions-between-drugs-and-laboratory-test-results-diagnostic-test-interpretation>.
15. Information comparison of the effects of drugs on laboratory tests in drug labels and Young's book. A. F. Geerts, F. H. De Koning, T. C. Egberts et al. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012. V. 50. P. 1765–1768. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0034>.
16. Golan D. E., Armstrong E. J., Armstrong A. W. *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. 4th ed. Wolters Kluwer, 2016. 1042 p.
17. McPherson R., Pincus M. R. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 22 ed. Philadelphia : Elsevier, 2011.
18. FDA-approved drugs that interfere with laboratory tests: a systematic search of US drug labels. H. Yao, E. R. Rayburn, Q. Shi et al. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2017. V. 54. P. 1–17. <https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1191425>.
19. *Электронный ресурс*. URL: <https://www.tibsovoopro.com/pdf/prescribinginformation.pdf>.
20. *Электронный ресурс*. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761228s000lbl.pdf.
21. *Электронный ресурс*. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020297s038lbl.pdf.
22. Ferraro S., Braga F., Panteghini M. Laboratory medicine in the new healthcare environment. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016. V. 54. P. 523–533.
23. Plebani M. Diagnostic errors and laboratory medicine – causes and strategies. *EJIFCC*. 2015. V. 26 (1). P. 7–14.
24. Current evidence and future perspectives on the effective practice of patient-centered laboratory medicine. M. J. Hallworth, P. L. Epner, C. Ebert et al. *Clin. Chem.* 2015. V. 61, Issue 4.1. P. 589–599. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.232629P>. P. 589–599.
25. Santos S. L. F., Borges R. N., Barros K. B. N. T. Drugs that interfere with the results of laboratory tests: an integrative review of the literature. *RBAC*. 2018. V. 50 (2). P. 105–110. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201800581>.
26. The danger of using inappropriate point-of-care glucose meters in patients on icodextrin dialysis. N. J. Perera, P. M. Stewart, P. F. Williams et al. *Diabet. Med.* 2011. V. 28. P. 1272–1276. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03362.x>.
27. FDA. Public health notification: potentially fatal errors with GDH-PQQ glucose monitoring technology. 2009. URL: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm176992.html>.
28. Mary Lee. Primer on drug interferences with test results. 2016. *Электронный ресурс*. URL: <https://basicmedicalkey.com/primer-on-drug-interferences-with-test-results/>.
29. Interference of medicines in laboratory exams. R. S. Silva, C. P. Domingueti, M. S. Tinoco et al. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2021. V. 57 (1). P. 1–15.
30. FDA-approved drugs that interfere with laboratory tests: a systematic search of US drug labels. H. Yao, E. R. Rayburn, Q. Shi et al. 2017. V. 54, Issue 1. P. 1–17. <https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1191425>. *Электронный ресурс*. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408363.2016.1191425?journalCode=ilab20>.
31. *Электронный ресурс*. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020405s013lbl.pdf.
32. *Электронный ресурс*. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050517s053lbl.pdf.
33. *Электронный ресурс*. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/12945s037_038lbl.pdf.
34. Plebani V., Laposata M., Lundberg G. D. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011. V. 136 (6). P. 829–833. <https://doi.org/10.1309/AJCP28HWHSSDNON>.

35. Laposata M., Dighe A. S. «Pre-pre» and «post-post» analytical error: high incidence patient safety hazards involving the clinical laboratory. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007. V. 45. P. 712–719. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.173>.
36. Smith M. P., Bluth M. H. Common interferences in drug testing. *Clinics in Laboratory Medicine.* 2016. V. 36 (4). P. 663–671. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2016.07.006>.
37. Drug interference in clinical chemistry: study of ascorbic acid. G. Siest, W. Appel, G. B. Blijenberg et al. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1978. V. 16. P. 103–110.
38. Galteau M. M., Siest G. and the members of the IFCC expert panel on «Drug interferences and drug effects in clinical chemistry». Guidelines for the evaluation of analytical interference. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1984. V. 22. P. 275–279
39. Galli A., Galimany R., Galteau M. M. and members of the «Drug effects on laboratory tests» commission of the French society of clinical biology. Recommendations of performance and definition of analytical interference. Proposition of a protocol [in French]. *Ann. Biol. Clin.* 1984. V. 42. P. 137–144.
40. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Interference testing in clinical chemistry; proposed guideline. NCCLS Document EP7-P. Villanova, PA : NCCLS. 1986. 371 p.
41. Breuer J. Report on the symposium «Drug Effects in Clinical Chemistry Methods». *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1996. V. 34 (4). P. 385–386.
42. Sonntag O., Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann. Clin. Biochem.* 2001. V. 38. P. 376–385. Электронний ресурс. URL: https://www.researchgate.net/profile/Oswald-Sonntag/publication/11870498_Drug_interference_in_clinical_chemistry_Recommendation_of_drugs_and_their_concentrations_to_be_used_in_drug_interference_studies/links/606f20754585150fe9938e52/Drug-interference-in-clinical-chemistry-Recommendation-of-drugs-and-their-concentrations-to-be-used-in-drug-interference-studies.pdf.
43. Interference testing in clinical chemistry. CLSI guideline EP07. 3rd ed. Электронний ресурс. URL: <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep07/>.
44. Laposata M. Errors in clinical laboratory test selection and result interpretation: commonly unrecognized mistakes as a cause of poor patient outcome. From the journal *Diagnosis*. <https://doi.org/10.1515/dx-2013-0010>. Электронний ресурс. RLU: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/dx-2013-0010/html>.
45. Physician survey of a laboratory medicine interpretative service and evaluation of the influence of interpretations on laboratory test ordering. M. E. Laposata, M. Laposata, E. M. Van Cott et al. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* V. 128 (12). P. 1424–1427. <https://doi.org/10.5858/2004-128-1424-PSOALM>.
46. Diagnostic error as a result of drug-laboratory test interactions. Jasmijn A. van Balveren, Wilhelmine P. H. G. Verboeket-van de Venne, Lale Erdem-Eraslany et al. *Diagnosis.* 2019. V. 6 (1). P. 69–71. <https://doi.org/10.1515/dx-2018-0098>.
47. Friedman R. B., Young D. S., Beatty E. S. Automated monitoring of drug-test interactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1978. V. 24. P. 16–21. <https://doi.org/10.1002/cpt197824116>.
48. Reminders of drug effects on laboratory test results. M. Kailajarvi, T. Takala, P. Gronroos et al. *Clin. Chem.* 2000. V. 46, Issue 9. P. 1395–1400. <https://doi.org/10.1093/clinchem/46.9.1395>.
49. Электронний ресурс. URL: <https://www.improvediagnosis.org/>.
50. Plebani M. Clinical laboratories: production industry or medical services? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015. V. 53. P. 995–1004. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-1007>.
51. E-pharmacovigilance: development and implementation of a computable knowledge base to identify adverse drug reactions. A. Neubert, H. Dormann, H. U. Prokosch et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013. V. 76 (Suppl 1). P. 69–77. <https://doi.org/10.1111/bcp.12127>.
52. Improving medication-related clinical decision support. C. L. Tolley, S. P. Slight, A. K. Husband et al. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2018. V. 75. P. 239–246. <https://doi.org/10.2146/ajhp160830>.
53. Information comparison of the effects of drugs on laboratory tests in drug labels and Young's book. A. F. Geerts, F. H. De Koning, T. C. Egberts et al. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012. V. 50 (10). P. 1765–1768. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0034>.
54. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions; ed. J. Aronson 16th ed. Amsterdam : Elsevier Science, 2015. ISBN: 9780444537164.
55. Groves W. E., Gajewski W. H. Use of a clinical laboratory computer to warn of possible drug interference with test results. *Comput. Programs. Biomed.* 1978. V. 8 (3–4). P. 275–282. [https://doi.org/10.1016/0010-468x\(78\)90035-1](https://doi.org/10.1016/0010-468x(78)90035-1).
56. McNeely M. D. Computerized interpretation of laboratory tests: an overview of systems, basic principles and logic techniques. *Clin. Biochem.* 1983. V. 16 (2). P. 141–146. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(83\)93962-0](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(83)93962-0).
57. Grönroos P., Irljala K., Forsström J. J. Coding drug effects on laboratory tests for health care information systems. *Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care.* 1995. P. 449–453. PMC2579133.

58. Using computerized individual medication data to detect drug effects on clinical laboratory tests. P. Grönroos, K. Irjala, J. Heiskanen et al. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1995. V. 55, Iss. sup. 222. P. 31–36. <https://doi.org/10.3109/00365519509088448>.
59. Computerized monitoring of potentially interfering medication in thyroid function diagnostics. P. E. Grönroos, K. M. Irjala, G. P. Selen, J. J. Forsström. *Int. J. Clin. Monit. Comput.* 1997. V. 14 (4). P. 255–259. <https://doi.org/10.1007/BF03356571>.
60. Електронний реєстр. URL: <https://www.tryding.se/sid300.html>.
61. Clinical relevance of drug-drug interactions: a structured assessment procedure. van E. N. Roon, S. Flikweert, M. le Comte et al. *Drug. Saf.* 2005. V. 28 (12). P. 1131–1139. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528120-00007>.
62. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. H. van der Sijs, J. Aarts, A. Vulto, M. J. Berg. *Am. Med. Inform. Assoc.* 2006. V. 13 (2). P. 138–147. <https://doi.org/10.1197/jamia.M1809>.
63. Towards a computable data corpus of temporal correlations between drug administration and lab value changes. A. Newe, S. Wimmer, A. Neubert et al. *PLOS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136131>.
64. Real-time monitoring of drug laboratory test interactions: a proof of concept van Balveren Jasmijn A., Verboeket-van de Venne Wilhelmine P. H. G., Doggen et al. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2021. V. 60 (2). P. 235–242. <https://doi.org/10.1515/ccm-2021-0790>.

Т. Бухтіарова

Втручання лікарських засобів у лабораторні тести

Втручання лікарських засобів у клінічні лабораторні тести (Drug Laboratory Tests Interference, DLTI) *in vivo* та/або *in vitro* є важливою, але не до кінця вивченою медичною проблемою.

Результатом таких втручань може стати запізнення встановлення та/або встановлення помилкового діагнозу, призначення непотрібних додаткових аналізів або терапії, додаткового моніторингу лікування, що завдає шкоди пацієнтам, підвищує фінансове навантаження на охорону здоров'я, фізичне навантаження на лікарів і спеціалістів з лабораторної діагностики.

Аналіз стану проблеми свідчить про те, що основним джерелом інформації щодо фізіологічних DLTI є інструкції для медичного застосування лікарських засобів, аналітичних – спонтанні повідомлення.

Наявна інформація не є вичерпною, стосується переважно однокомпонентних лікарських засобів, носить фрагментарний характер, недостатньо документована, відсутня уніфікована система збору й аналізу повідомлень про DLTI, не розроблені сучасні інструменти їхньої оцінки та алгоритми прийняття клінічних рішень.

Шляхи вирішення проблеми вбачаються в проведенні системних досліджень щодо втручань лікарських засобів у лабораторні тести (включно при застосуванні фіксованих комбінацій або одночасному застосуванні декількох лікарських засобів), з'ясуванні механізмів виявлених інтерференцій, розробці підходів до отримання та верифікації інформації, створенні інформаційних експертних систем на підтримку клінічних рішень.

Актуальними також є питання перегляду навчальних програм у медичних закладах, зокрема щодо клінічних лабораторних досліджень, їхнього відбору й інтерпретації результатів, а також підготовки експертів-консультантів з лабораторної діагностики.

Ключові слова: лікарські засоби, лабораторні тести, втручання

Т. Bukhtiarova

Drug interference in laboratory tests

Drug interference in laboratory tests (Drug Laboratory Tests Interference, DLTI) *in vivo* and/or *in vitro* is an important but understudied medical problem.

The result of such interventions can be late establishment and/or establishment of a false diagnosis, appointment of unnecessary additional tests or therapy, additional monitoring of treatment, harm to patients, increase the financial burden on health care, physical burden on doctors and specialists in laboratory diagnostics.

The analysis of the state of the problem shows that the main source of information regarding physiological DLTIs is the instructions for the medical use of drugs, analytical – spontaneous reports.

The available information is not comprehensive, it concerns mainly single-component drugs, is fragmentary, insufficiently documented; there is no unified system for collecting and analyzing messages about DLTI; modern tools for their assessment and clinical decision-making algorithms have not been developed.

Ways to solve the problem are seen in conducting systematic studies of DLTI, including fixed combinations or simultaneous use of several drugs, elucidating the mechanisms of detected interferences, developing approaches to obtaining and verifying information, creating information expert systems to support clinical decisions.

The questions of revising educational programs in medical institutions, in particular regarding clinical laboratory research, their selection and interpretation of results, as well as the training of expert consultants in laboratory diagnostics, are also considered relevant.

Key words: drugs, laboratory tests, interferences

Надійшла: 22 листопада 2022 р.

Прийнята до друку: 21 грудня 2022 р.

Контактна особа: Бухтіарова Тетяна Анатоліївна, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 42 56.