دکتر عباس افراه
بورد تخصصی آزمایشگاه بالینی

تداخل دارویی در نتیجه ی آزمایش—بخش۱

خانمی ۶۵ساله که فیبریلاسیون دهلیزی دارد و دیگوکسین ۰٫۱۲۵ میلی گرم و وارفارین ۲٫۵ میلی گرم خوراکی روزانه مصرف می کند. او سال‌هاست که وارفارین مصرف می‌کند و می‌گوید که از همه بایدها و نبایدهای مصرف وارفارین کاملاً آگاه است. آزمایش PTو INR (2.5) او به خوبی تنظیم شده است. به تازه گی او برای عفونت دستگاه ادراری فوقانی ناشی از E coli، تحت درمان تری متوپریم سولفامتاکسازول قرار گرفته است. او پس از ۳روز مصرف تری متوپریم-سولفامتوکسازول، خونریزی بینی را گزارش می کند که برای چند ساعت متوقف می شود اما دوباره شروع می شود. آزمایش انجام می دهد INR او ۵٫۲ است. چه چیزی باعث شده است که نتیجه ی آزمایشگاه غیر طبیعی شود؟ چگونه باید وضعیت این بیمار را مدیریت کرد؟ با جستجو در ادبیات پزشکی نمونه های گوناگونی از تشدید اثر وارفارین در اثر مصرف همزمان تری متوپریم-سولفامتوکسازول در بیماران یافت می شود. تری متوپریم-سولفامتوکسازول، مهار کننده سیتوکروم 2C9، آنزیم اصلی کبد است که وارفارین را کاتابولیز می کند، باکتری های تولیدکننده ویتامین K را در دستگاه گوارش کاهش می دهد و وارفارین را از محل های اتصال به پروتئین پلاسما جابجا می کند.

در این بیمار، تداخل دارویی پس از شروع مصرف تریمتوپریم سولفامتاکسازول رخ داد. او هیچ داروی دیگری که باعث تداخل دارو-آزمایشگاه شود، مصرف نمی‌کند و سابقه کمبود ویتامینK یا بیماری کبدی ندارد که بتواند باعث هیپوپروترومبینمی شود. برای تأیید اینکه تری متوپریم-سولفامتوکسازول باعث تداخل دارویی می شود، پزشک می تواند دارو را قطع کند و سپس ببیند که آیا INR او به محدوده ۲ تا ۳ برمی گردد یا خیر. شاید بهتر باشد برای ادامه درمان با آنتی بیوتیک، وارفارین را تا زمانی که INR به ۲٫۵ کاهش یابد نگه داری شود و سپس در زمانی که بیمار آنتی بیوتیک مصرف می کند، وارفارین را با دوز کاهش یافته روزانه از سر بگیرید.

داروها از راه مکانیسم‌های مختلف می‌توانند در نتیجه آزمایش‌ها تداخل کنند. دخالت یا برهمکنش موادی که نتیجه ی آزمایش را مثب یا منفی کاذب می کند از دو راه روی می دهد. نخست داروها و متابولیت های داروهای تجویز شده ی پزشک که در خون بیمار جریان دارد و دوم موادی که در زمان و مکان آزمایش و در فرآیند آزمایش روی می دهد. اگر پزشک تجویز کننده ی آزمایش ها و یا آزمایشگاه با این پدیده ها آشنا نباشند، چالش های مالی و جسمی بسیاری برای بیمار در پی خواهد داشت.بدینروی آشنایی با برهمکنش داروها چه برای پزشکان وچه آزمایشگاهیان ضروری است.

مکانیسم‌های برهمکنش دارویی در آزمایش‌های بالینی را می‌توان به دو گونه in vivo یا in vitro دسته بندی کرد.

برهمکنش دارویی در داخل بدن را می توان به فیزیولوژیک، دارویی یا سم شناسی دسته بندی کرد و در این میان بیشترین اثر در نادرستی نتایج آزمایش ها را به همراه دارد. برهمکنش دارویی که در فرایند آزمایش (in vitro) روی می دهد، تداخل های آنالیتیک و یا وابسته به روش کاری است.

برهمکنش in vivo(در بدن) یک تغییر واقعی است که در غلظت یا فعالیت آنالیت پیش از نمونه گیری و آزمون نمونه وجود دارد.در این مورد نتیجه آزمایش درست و دقیق است و بازتابنده دگرگونی در ماده اندازه گیری شده در بدن بیماراست. بنابراین، یک برهمکنش in vivo همیشه نتیجه

آزمایش بالینی را مستقل از روش سنجش تغییر می‌دهد و برهمکنش دارویی می تواند در درون بدن به روش های مختلفی ایجاد شود.

با گسترش مستقیم اثر فارماکولوژیکی دارو در بدن، دارو می تواند مایه ی دگرگونی در برخی از نتایج آزمایش های بالینی شود. برای نمونه، دیورتیک‌های تیازیدی و لوپ معمولاً باعث افزایش دفع کلیوی پتاسیم می‌شوند. بدین روی کاهش سطح پتاسیم سرم ممکن است در این بیماران دیده شود و آزمایشگاه هم مقصر نیست زیرا در این بیماران کاهش پتاسیم واقعی است. بدین سان آنتاگونیست های بتا آدرنرژیک، ترشح رنین و آلدوسترون را کاهش می دهند. سایر داروها نیزبا ایجاد اثرات سمی در درون بدن مایه ی تغییراتی در نتایج آزمایشات بالینی نیز می شوند. از آنجایی که دارو به سیستم اندام خاصی آسیب می رساند، آزمایش های بالینی غیرطبیعی ممکن است یکی از اولین نشانه های مشکل باشد.برای نمونه: وقتی ایزونیازید و ریفامپین باعث ایجاد سمیت کبدی شود، افزایش ترانس آمینازهای کبدی نشانه آغازالتهاب کبدی است، یا استفاده طولانی از دوز بالای آنتی بیوتیک آمینوگلیکوزید منجر به نکروز حاد توبولی پروگزیمال می شود و اگر آنتی بیتوتیک قطع و یا دوز آن کم نشود، باعث افزایش پیوسته ی اندازه ی کراتینین سرم می شود. همچنین در پیآمد سرکوپ مغز استخوان ناشی از تجویز سیکلوفسفامید ، پس از ۱۰ تا ۱۴ نوتروپنی ظاهر می شود.

تداخل در روش های آزمایشگاهی

داروهای موجود در مایع یا بافت بدن بیمار می‌توانند در آزمایش بالینی در فرآیند آنالیز آزمایشگاهی تداخل کنند. برهمکنشIn vitro (دارو- آزمایش)، وابسته به روش آزمایش است، به طوری که در یک روش سنجش خاص رخ می دهد اما با روش دیگر روی نمی دهد. نمونه برهمکنش آزمایشگاهی دارو - آزمایش(Drug-laboratory)، در روش های ایمونواسی دیده می شود. در روش رادیوایمنواسی برهمکنش به علت واکنش متقاطع متابولیت های دارو یا داروهایی که از نظر شیمیایی شبیه به داروی اصلی هستند یا به دلیل آنتی بادی های هتروفیل که مشابه آنتی بادی های درونی هستند رخ می دهد. در این نمونه ها نتایج کاذب بالا یا پایین کاذب دیده می شود. برای نمونه، در سنجش سطح دیگوکسین سرم با روش رادیو ایمونواسی، با ایمونواسی فلورسنت پولاریزان یا روش سنجش ابوتTDx دیده می شود. بهر روی این سنجش ها برپایه ی ساختار سه بعدی مولکول دیگوکسین است و بسیاری از داروهای دیگر با ساختار شیمیایی مشابه دیگوکسین (مانند اسپیرونولاکتون، فرآورده های جایگزین استروژن، کورتیزول، متابولیت های دیگوکسین) می توانند با آزمایش واکنش متقابل نشان دهند.

برای تعیین سطح واقعی دیگوکسین سرم در این شرایط، از روش سنجش دیگری (مانندHPLC) ممکن است استفاده شود.

روش دیگر تداخل یک دارو ممکن است باعث تغییر رنگ نمونه مایع بدن شود، و در روش های آزمایش رنگ سنجی، فوتومتریک یا روش های فلورومتری تداخل کند. مثلا فنازوپیریدین باعث تغییر رنگ ادرار به نارنجی مایل به قرمز شود که ممکن است با خون اشتباه گرفته شود. نیتروفورانتوئین ممکن است باعث ایجاد رنگ قهوه ای در ادرار شود وبیمار را نگران کند. این نوع تداخل دارویی با آزمایشات بالینی را می توان با نگاه کردن تشخیص داد و پزشکان و کارکنان آزمایشگاه باید به درستی متوجه تشخیص این گونه ناهنجاری ها باشند.

سازوکارهای دیگری که داروها در آزمایش های بالینی تداخل می کند عبارتند از:

- هنگامی که یک دارو pH نمونه (معمولا نمونه ادرار) را تغییر می دهد باعث کم یا زیاد شدن اثر واکنش معرف شود.

برای نمونه، استازول آمید با قلیایی کردن pH ادرارباعث می شود نوارهای معرف پروتئینوری مثبت کاذب نشان دهد.

- پیوند شدن دارو با یک فعال کننده آنزیمی یا معرف که درآزمایش بالینی به کار می رود. برای نمونه، مقدار زیادی از بیوتین که در برخی از مکمل های غذایی گنجانده شده است، می تواند با کمپلکس بیوتین-استرپتاویدین که جزء بسیاری از RIA است رقابت کند و مثلا نتیجه ی آزمایش های تیرویید را دگرگون کند.

همچنین، داپتومایسین با تراکنش با ترومبوپلاستین خرگوش یا انسان، باعث طولانی شدن آزمایش زمان PT و نسبت INR می شود.

همسان بودن طول موج جذب یک دارو با آنالیت، باعث برهمکنش می شود. مانند آنالیز متوترکسات با استفاده از HPLC و محدوده جذب ۳۴۰ تا ۴۱۰ نانومتر تداخل دارد. افزون بر داروی اصلی، اجزای دیگر آن دارو ممکن است برهمکنش چشمگیری در آزمایش های بالینی ایجاد کنند.

در یک آزمایش متابولیت ها می توانند با داروی اصلی واکنش متقابل نشان دهند، مانند سیکلوسپورین. متابولیت‌های آن با داروی اصلی در آزمایش‌های HPLC

واکنش متقابل دارند و می‌توانند به گونه ای ناروا غلظت سیکلوسپورین را افزایش دهند. آلاینده‌های موجود در فرآورده های گیاهی، که در ایالات متحده نسبت به داروها، تحت نظارت کمتری قرار دارند، ممکن است در برخی از آزمایش‌های بالینی اختلال ایجاد کنند. ترکیبات غیرفعال برخی از فرآورده های دارویی، شامل مواد جانبی مانند لاکتوز یا نشاسته، نگهدارنده‌ها، رنگ‌ها یا عوامل طعم‌دهنده است، ممکن است بر نتایج سنجش تأثیر بگذارد.

اگرچه اکثر تولیدکنندگان کیت های آزمایشگاهی مواد غیرفعال موجود درفرآورده های محصولات خود را گزارش می‌کنند، ولی بررسی های سیستماتیک اندکی برای ارزیابی تأثیر این مواد بر آزمایش‌های بالینی انجام شده است. تداخل برایند این ترکیب های غیرفعال، روی غلظت نتیجه تاثیر می گذارد. بسیاری از متابولیت‌های دارو، وغلظت‌های معمول پلاسمایی آن‌ها هنوز شناسایی نشده‌اند و انجام پژوهش های سیستماتیک برای همه این علل نهفته ی برهمکنش ها دشوار و در بسیاری از موارد دور از دسترس هستند.

تاثیر همزمان در بدن و در لوله ی آزمایشگاه

برخی از داروها می توانند بر روی آنالیت هم در داخل بدن و هم در فرآیند آزمایش تأثیر بگذارند.

در این مواقع، تفسیر بسیار دشوار است زیرا درجه تاثیر در هر بخش را نمی توان به آسانی فهمید.

برای مثال: هنگامی که یک دارو در یک بیماردارای کمبود G6PD که به طور ناخواسته در معرض سیپروفلوکساسین قرار گرفته است همولیز ایجاد می کند، ممکن است کم خونی همولیتیک ایجاد شود. گلبول های قرمز همولیز شده باعث ایجاد تغییر رنگ قرمز در پلاسما یا سرم می شود. هموگلوبین آزاد شده از گلبول های قرمز آسیب دیده می تواند در آزمایش آلکالن فسفاتاز یا گاما گلوتامیل ترانسفرانز تداخل ایجاد کند که آزمایش هر دو باروش اسپکتروفوتومتری وابسته به دگرگونی رنگ پس از یک واکنش شیمیایی است. تداخل دارویی همزمان در دوحالت in vivo و in vitro با آزمایش‌های بالینی نیز بیشتر زمانی روی می‌دهد که داروهای تجویزی باعث افزایش بیلی روبین، یا لیپمی می‌شوند.

شناسایی تداخل دارویی

نسبت بروز تداخل دارویی

پیدایش واقعی تداخل دارویی در آزمایش های بالینی چندان شناخته نیست. بهر روی با افزایش شمار تست های آزمایشگاهی و داروها در بازارهای تجاری، شمار نمونه های برهمکنش در in vivo نیز افزایش یافته است. در این باره می توان اشاره کرد به تداخل های آزمایشی گزارش شده توسط D. S. Young، نویسنده یکی از منابع ادبیات کلاسیک در این باره که در چاپ اول از Effects of Drugs on Clinical Lab-oratory Tests در مجله شیمی بالینی در سال ۱۹۷۲، تعداد ۹۰۰۰ از این گونه واکنش ها گزارش شده است. در چاپ دوم همین نشریه که در سال ۱۹۷۵ منتشر شد، شمار ۱۶۰۰۰، و در سال ۱۹۹۷، این منبع، که به یک پایگاه داده قابل جستجوی آنلاین تبدیل شده بود، شامل بیش از ۱۳۵۰۰۰ و در سال ۲۰۱۴، این منبع در برگیرنده ۱۷۱۰۰۰ واکنش بود. خوشبختانه باید گفت شمار تداخلات آزمایشگاهی In vitro،یعنی تعداد برهمکنش هایی که وابسته به فرآیند آزمایش است، روز به روز کمتر می شود. این روند به برکت روش های تازه تر و تخصصی تر شدن روش‌های آزمایشگاهی است که در آنها واکنش‌های متقابل با متابولیت‌های دارو یا اثرات دارو بر معرف‌ها یا واکنش‌های آزمایشگاهی را به حداقل می‌رسد. افزون بر این، سازندگان تجهیزات آزمایشگاهی که مصرف فراگیر دارند، به گونه ای سیستماتیک اثرات داروها را درفرآیند آزمایش ها را بررسی می‌کنند و در این راستا داده ها را اغلب در دسترس پزشکان قرار می دهند.

شک به تداخل دارویی

در موارد زیر باید به تداخل دارویی و ناروایی پاسخ آزمایش ها شک کرد:

۱- نتیجه آزمایش ها با نمای بالینی بیماری هم خوانی نداشته باشد

۲-نا هماهنگ بودن آزمایش های مختلف که برای ارز یابی آناتومی و یا کارکرد یک اندام تجویز می شوند

۳- اگر نتایج تکرار یک سری از یک نوع آزمایش، در یک دوره زمانی کوتاه و بدون هیچ دلیل مشخصی بسیار متفاوت باشد.

۴- و اگر نتایج آزمایش سریال نا هماهنگ باشد.