

Interference přirozených metabolitů a léků při enzymovém stanovení kreatininu a kyseliny močové

Steinbach D., Racek J., Rajdl D.

Ústav klinické biochemie a hematologie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice v Plzni

SOUHRN

Cíl studie: Stanovení substrátů enzymovými metodami je často zakončeno produkcí peroxidu vodíku a jeho detekcí Trinderovou reakcí, katalyzovanou peroxidázou. Opakovaně byla popsána interference redukcujícími látkami, přítomnými v krevní plazmě, které vedou k falešně nižším výsledkům. Cílem práce bylo posoudit vliv běžných metabolitů a léků na stanovení kreatininu a kyseliny močové, které se z běžně stanovených substrátů vyskytují v nejnižší koncentraci a jsou tedy k interferenci nejvíce náchylné.

Typ studie: experimentální

Název a sídlo pracoviště: Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN v Plzni

Materiál a metody: Kreatinin a kyselina močová byly stanoveny ve vzorcích směsné plazmy enzymovou metodou zakončenou Triderovou reakcí. Byl sledován vliv potenciálně interferujících látek, a to jak přirozených metabolitů, tak léků v reálné koncentraci, a to jak v plazmě, tak vlivem přimísení ke vzorku krve při odběru z intravenózní kanyly. U stanovení kreatininu byl na modelu interference metamizolem posouzen vliv interferující látky při různé koncentraci analytu.

Výsledky: Největší negativní bias poskytovaly následující léky: dobesilát, etamsylát, N-acetylcystein a metamizol. Interference bilirubinu byla prokázána, avšak byla klinicky nevýznamná. V činidle přítomná askorbát oxidáza postačila k eliminaci interference fyziologických koncentrací kyseliny askorbové, při vysokodávkové terapii však již byl výsledek ovlivněn. Adrenalin, noradrenalin a dobutamin se podávají naředěné v infuzích, proto byl jejich vliv malý až zanedbatelný. Laktát a 3-hydroxybutyrát Trinderovu reakci neovlivnily.

Závěr: Je třeba počítat s ovlivněním enzymového stanovení kreatininu a kyseliny močové některými metabolity a zejména léky i v běžně se vyskytujících koncentracích.

Klíčová slova: Trinderova reakce, stanovení kreatininu, stanovení kyseliny močové.

SUMMARY

Steinbach, D., Racek J., Rajdl, D.: Interference of natural metabolites and drugs in enzymatic determination of creatinine and uric acid

Objective: Determination of substrates by enzymatic methods often terminates with production of hydrogen peroxide and its detection in Trinder reaction, catalyzed by peroxidase. Interferences by reducing agents present in blood plasma, leading to falsely lower results have been repeatedly reported. The aim of the study was to assess the influence of common metabolites and drugs on determination of creatinine and uric acid; these analytes occur at the lowest concentration from commonly measured substrates and are therefore most susceptible to interference.

Design: experimental study

Settings: Institute of Clinical Biochemistry and Haematology, University Hospital in Pilsen, Czech Republic

Material and Methods: Creatinine and uric acid were determined in pooled plasma samples by an enzymatic method ending with a Trider reaction. The effect of potentially interfering substances, both natural metabolites and drugs in real concentrations, has been investigated, both in plasma and by mixing with a blood sample when extracted from an intravenous cannula. For creatinine determination the influence of the interfering substance at different analyte concentrations was assessed on the metamizole interference model.

Results: The largest negative biases were provided by the following drugs: dobesilate, etamsylate, N-acetylcysteine and metamizole. Bilirubin interference has been demonstrated but was clinically insignificant. Ascorbate oxidase activity present in the reagent was sufficient to eliminate interference of physiological concentrations of ascorbic acid, but the result was already affected with high dose therapy. Adrenaline, noradrenaline and dobutamine are administered diluted as infusions, therefore their effect was low or even negligible. Lactate and 3-hydroxybutyrate did not affect Trinder reaction.

Conclusion: Influencing the enzymatic determination of creatinine and uric acid by certain metabolites and drugs should be considered even at their commonly occurring concentrations.

Keywords: Trinder reaction, creatinine assay, uric acid assay, interference, reducing agents, diphenols, N-acetylcysteine, ascorbate, metamizole.

Úvod a cíl práce

Při enzymovém stanovení koncentrace mnohých analytů (glukóza, laktát, kyselina močová, cholesterol)

je vlastní analyt přeměňován příslušnou oxidázou nebo je oxidázou přeměňována látka vznikající v některé z navazujících pomocných reakcí (triacylglyceroly, kreatinin). Vedle oxidačního produktu vzniklého z vlastního substrátu je dalším produktem reakce peroxid vodíku. Ten

pak v reakci katalyzované peroxidázou působí oxidaci bezbarvého chromogenu na barvivo. Jako chromogen se obvykle užívá směs 4-aminoantipyridinu a fenolu resp. různých fenolických látek; působením peroxidu vodíku dochází k oxidační kopulaci těchto dvou složek a vzniká červené chinoniminové barvivo. Tato reakce je známa pod názvem Trinderova reakce [1, 2].

Enzymové metody jsou obecně specifičtější než dříve užívané chemické reakce (v případě kyseliny močové to byla metoda využívající její redukční vlastnosti, u kreatininu Jaffého reakce s alkalickým pikrátem). Ani enzymové metody zakončené Trinderovou reakcí však nejsou zcela bez interferencí. Redukující látky mohou likvidovat peroxid vodíku, vznikající v předchozí reakci, a výsledek je pak falešně nižší [3].

Nejprve byla věnována pozornost látkám, které jsou v krevní plazmě přirozeně obsaženy: jsou to především bilirubin [4] a askorbát [5, 6]. Vliv askorbátu byl odstraněn přidávkem askorbát oxidázy [7], která je nyní pravidelnou součástí činidel na enzymové stanovení kyseliny močové i kreatininu. Vliv bilirubinu omezuje přidávek hexokvanoželeznatanu [8]. Přesto však existují přirozené metabolity a některé léky, které svým redukčním účinkem mohou rovněž interferovat.

Cílem práce je zkoumat vliv látek obsažených v krvi a některých léků s redukčním účinkem, které by potenciálně mohly působit falešně nižší výsledek při stanovení kyseliny močové a kreatininu metodou zakončenou Trinderovou reakcí, a určit stupeň zjištěné interference. Všechny výše zmíněné analyty mají totiž očekávanou koncentraci řádově v jednotkách až desítkách mmol/L, jen kyselina močová a kreatinin mají sérovou koncentraci ve stovkách $\mu\text{mol/L}$. Dá se tedy očekávat, že vliv interferujících látek bude při jejich stanovení největší.

Materiál a metody

Ke stanovení kyseliny močové a kreatininu byly užity soupravy UA2 a CREP2 firmy Roche, analýzy byly provedeny na analyzátoru Cobas c702, který byl součástí analytické linky Cobas 8000 téže firmy.

Principy testovaných metod

1. Stanovení kyseliny močové

Kyselina močová + O_2 + H_2O → allantoin + CO_2 + H_2O_2 (katalyzuje urát oxidáza)

H_2O_2 + chromogen → barvivo + H_2O (katalyzuje peroxidáza)

Reakce probíhá v prostředí fosfátového pufru o pH 7,8, chromogenem je N-ethyl-N-2-hydroxy-3-sulfopropyl-3-methylanilin (TOOS) a 4-aminofenazon; činidlo obsahuje hexakvanoželeznatan draselný (k potlačení interference bilirubinu) a askorbát oxidázu (k vyloučení interference kyseliny askorbové).

2. Stanovení kreatininu

kreatinin + H_2O → kreatin (katalyzuje kreatinináza)

kreatin + H_2O → sarkozin + urea (katalyzuje kreatináza)

sarkozin + H_2O + O_2 → glycin + HCHO + H_2O_2 (katalyzuje sarkozin oxidáza)

H_2O_2 + chromogen → H_2O + barvivo (katalyzuje peroxidáza)

Reakce probíhá v prostředí TAPS pufru (kyselina N-Tris(hydroxymethyl)methyl-3-amionopropansulfonová) o pH 8,1, chromogenem kyselina 2,4,6-trijodo-3-hydroxybenzoová (HTIB) a 4-aminofenazon; činidlo obsahuje hexakvanoželeznatan draselný (k potlačení interference bilirubinu) a askorbát oxidázu (k vyloučení interference kyseliny askorbové).

Možné interferující látky byly vybrány takto:

- vyskytují se v krevním séru jak běžné metabolity;
- mohou se vyskytovat jako léky podávané i.v. nebo perorálně;
- mají redukční účinky, resp. mohou se v organismu oxidovat.

Koncentrace potenciálně interferujících látek v testovaných vzorcích byla volena tak, aby odpovídala koncentraci, která může být reálně dosažena v krevním séru.

Kyselina L-askorbová:

a) 20; 40; 60; 80; 100 $\mu\text{mol/L}$ (fyziologická koncentrace v krevním séru)

b) 4; 8; 12; 16; 20 mmol/L (během vysokodávkové infuze)

3-hydroxybutyrát: 5; 10; 15; 20; 25 mmol/L

L-laktát: 4; 8; 12; 16; 20 mmol/L

Bilirubin konjugovaný: 100; 200; 300; 400; 500 $\mu\text{mol/L}$

Dobesilát vápenatý: 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 g/L

Etamsylát (Dicynone): 20; 40; 60; 80; 100 mg/L

N-acetylcystein (ACC): 0,4; 0,8; 1,2; 1,6; 2,0 g/L

Metamizol (Novalgín): 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 g/L

Užité reagensy (vesměs od firmy Sigma Aldrich):

Kyselina L-askorbová (L-Ascorbic acid), 3-hydroxybutyrát sodný (Sodium 3-hydroxybutyrate), L-Laktát sodný (Sodium L-Lactate), Bilirubin konjugovaný (Bilirubin conjugate, ditaurate, disodium salt), Dobesilát vápenatý (Dobesilate Calcium) – odpovídá léku Doxium

Testované léky: Adrenalin (Adrenalin, Bradex), Noradrenalin (Noradrenalin Léčiva, Léčiva), Dobutamin hydrochlorid (Dobutamin Admeda, Admeda), Etamsylát (Dicynone, OM Pharma), N-acetylcystein (ACC injekt, Hexal AG), Metamizol (Novalgín, Sanofi)

Pracovní postup

Směsná plazma byla připravena smícháním zbytků plazmy (s heparinátem lithným, odběrové nádoby Vacuette firmy Greiner) nemocných s různým stupněm selhání ledvin s cílem zajistit zvýšenou koncentraci obou testovaných analytů. K devíti objemovým dílům směsné plazmy byl přidán:

- Jeden objem izotonického roztoku chloridu sodného; tento roztok byl považován za základní, bez vlivu interferentu;
- Jeden objem testovaného potenciálně interferujícího analytu v desetinasobné koncentraci; tento roztok

(100% koncentrace interferentu) byl míchán s výše uvedeným základním roztokem bez interferentu v poměru 4 + 1, 3 + 2, 2 + 3, 1 + 4; koncentrace interferující látky v těchto vzorcích byla tedy 80, 60, 40 a 20 % koncentrace v původním roztoku.

- Kyselina močová a kreatinin ve všech vzorcích byly měřeny vždy 5x a z výsledků byl spočítán aritmetický průměr.
- Tímto způsobem byl testován vliv látek, které jsou běžnými metabolity (L-laktát, 3-hydroxybutyrát, kyselina askorbová) a některé léky. Další skupina léků byla testována tak, že k devíti dílům směšného séra byl přidán jeden díl léku podávaného i.v. (v té podobě, jak je podáván, tj. neředěný nebo ředěný, a to v případě adrenalinu, noradrenalinu a dobutaminu). Tímto způsobem byl simulován nesprávný odběr vzorku krve, kdy v jehle resp. v i. v. kanyle zůstává podaný lék, který se přimísí k odebrané krvi a tvoří 10 % odebraného objemu). Výsledek byl vyjádřen jako procento koncentrace změřené v krevní plazmě bez interferující látky.

Způsob testování potenciálně interferujících látek přehledně znázorňuje Tabulka 1.

Table 1. Method of interfering substances testing (ascorbic acid tested in two different concentrations (physiological and achieved after high-dose infusion))

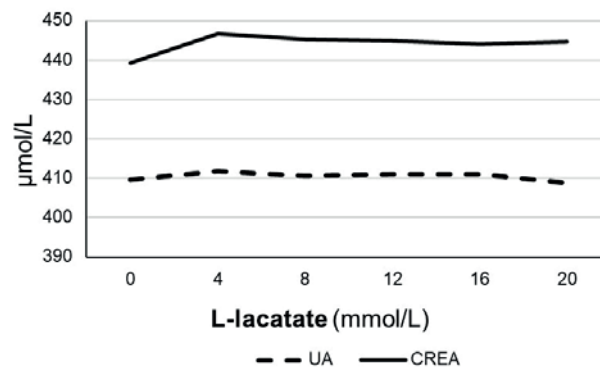
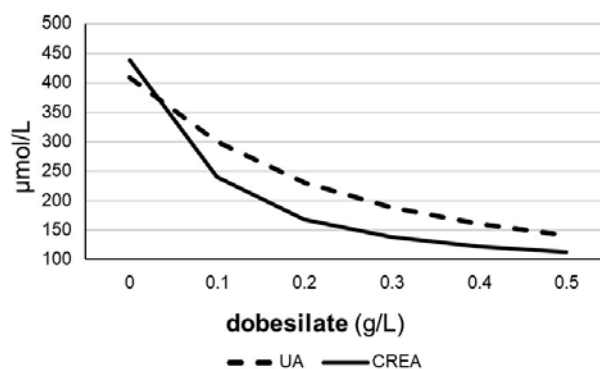
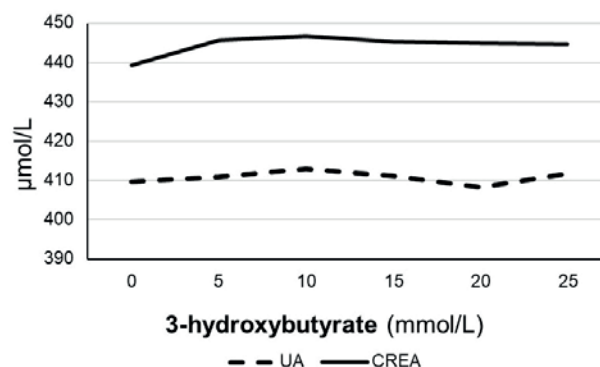
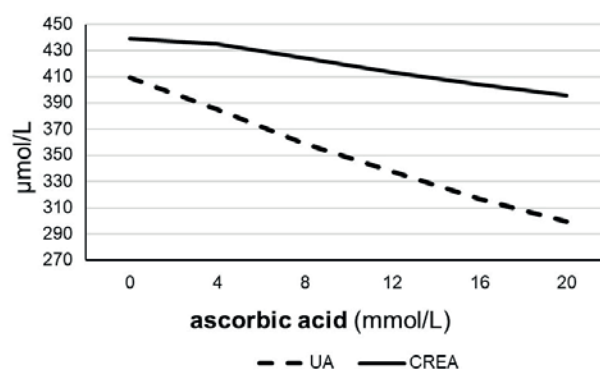
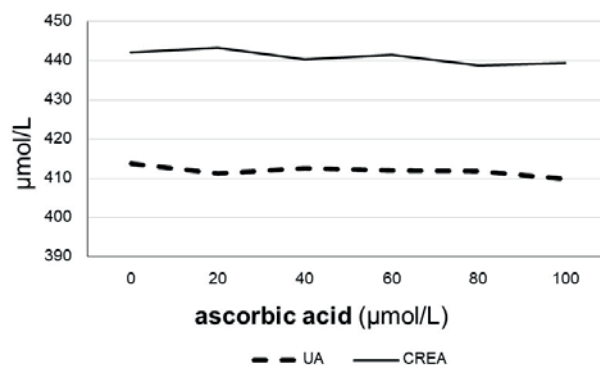
Interfering substance	Concentration in serum	Residuum in i.v. cannula
Ascorbic acid	x	
3-Hydroxybutyrate	x	
Lactatet	x	
Bilirubin taurate	x	
Dobesilate	x	
Epinephrine		x
Norepinephrine		x
Dobutamine		x
Etamsylate	x	x
N-acetylcysteine	x	x
Metamizole	x	x

Výsledky

Zjištěná koncentrace testovaných analytů (průměr z pěti měření) v základní směšné plazmě bez interferentů byla následující:

- kyselina močová: 409,8 $\mu\text{mol/L}$
- kreatinin: 439,4 $\mu\text{mol/L}$

Vliv potenciálně interferujících látek v závislosti na jejich plazmatické koncentraci je znázorněn v obr. 1 – 9. Na ose „x“ je vždy koncentrace interferující látky, na ose „y“ pak naměřené koncentrace kreatininu a kyseliny močové v příslušném vzorku.



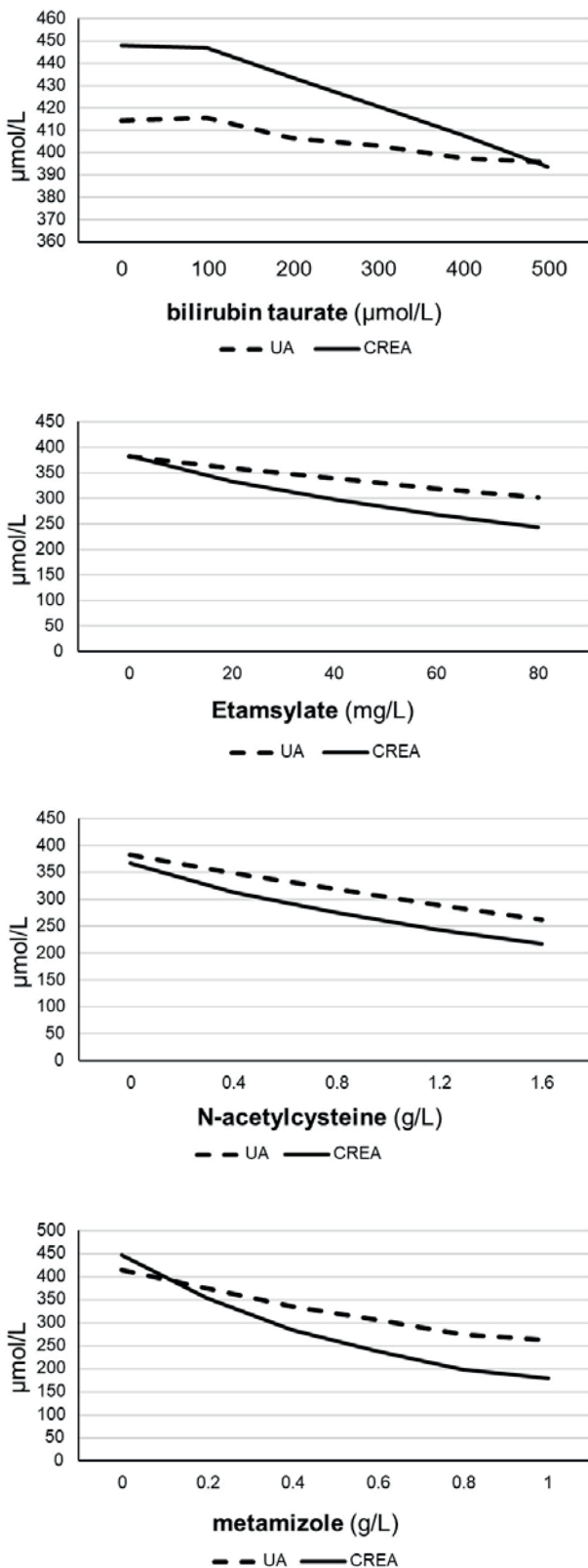


Fig. 1 – 9: Effect of individual potential interfering substances on enzyme determination of creatinine and uric acid (UA = uric acid, CREA = creatinine)

Vliv zbytku léku, který při odběru z kanyly kontaminoval odebranou krev, shrnuje Tabulka 2. V tomto případě je výsledek vyjádřen jako procento průměrné změřené hodnoty ve vzorcích s přidavkem interferující látky; za 100 % byl považován výsledek v krevní plazmě bez přidavku interferující látky (s přidavkem 0,1 dílu izotonického roztoku NaCl).

Table 2. Effect of the rest of the i.v. drug that contaminated the collected blood (0.1 volume of drug and 0.9 volume of blood); expressed in % of the original analyte concentration, chosen by the concentration actually administered to the i.v. patient

Interfering substance (name of the therapeutic drug)	Concentration in the solution of the drug	Creatinine	Sensitivity [%]
Epinephrine	2 mg/L	98.9	99.8
Norepinephrine	2 mg/L	99.0	99.2
Dobutamine	0,5 g/L	56.1	63.5
Etamsylate (Dicynone)	125 g/L	25.9	10.3
N-acetylcysteine (ACC)	100 g/L	10.0	5.21
Metamizole (Novalgin)	500 g/L	0.0	3.43

Dá se očekávat, že vliv interferující látky, vyjádřený jako % poklesu měřené koncentrace, bude záviset na koncentraci kyseliny močové a kreatininu ve vzorku. Interference je dána především tím, že redukující látka odstraňuje peroxid vodíku, který se nemůže uplatnit v peroxidázové reakci. Při nízké koncentraci měřené látky je množství vzniklého peroxidu vodíku malé a může být odstraněn téměř všechn, u koncentrace vysoké vzniká peroxidu vodíku hodně a odstraní se ho jen část.

Rozhodli jsme se proto otestovat vliv jednoho z prokázaných interferentů, metamizolu (lék Novalgin), u vzorků s různou koncentrací kreatininu. Kreatininu byla dána přednost před kyselinou močovou, protože se u něho dá očekávat větší šíře předpokládaných koncentrací. Výsledky shrnují obr. 10 a 11. Je vidět, že relativní vliv interferující látky s rostoucí koncentrací kreatininu klesá, i když zdaleka ne tolik, jak jsme očekávali.

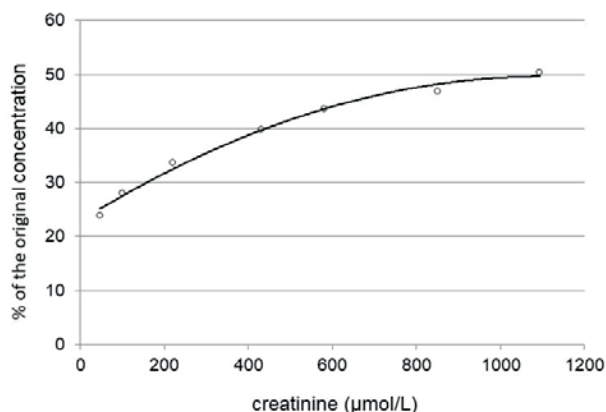


Fig. 10: Decrease in measured creatinine concentration depending on its original serum concentration due to 1 g/L metamizole; result expressed as % of creatinine concentration without the addition of an interfering agent.

Obr. 11 znázorňuje výsledky stejného pokusu, na ose „y“ je však místo procent měřená koncentrace kreatininu v μmol/L. Metamizol vyvolal u vzorku o koncen-

traci kreatininu 1090 $\mu\text{mol/L}$ pokles měřené hodnoty o 541 $\mu\text{mol/L}$; kdyby interference byla dána jen odstraněním vznikajícího peroxidu vodíku, musely by všechny vzorky o koncentraci menší než 541 $\mu\text{mol/L}$ v přítomnosti metamizolu dát hodnotu kreatininu 0 $\mu\text{mol/L}$.

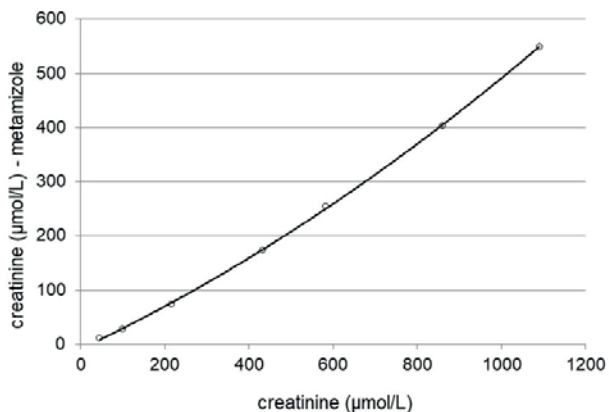


Fig. 11: Decrease in measured creatinine concentration depending on its original serum concentration due to 1 g/L metamizole; on the x-axis creatinine concentration without interfering substance, on the y-axis with metamizole of that concentration.

Diskuse

Hlavním přínosem naší práce je přehledný popis interferencí redukcujících endogenních látek a klinicky užívaných léků při stanovení kreatininu a kyseliny močové aktuálně používanými enzymatickými metodami. Jak je z našich výsledků patrné, při fyziologické koncentraci askorbátu v krevní plazmě je jeho interference zcela potlačena (obr. 1). Askorbát je však někdy podáván ve vysokých dávkách v intravenózní infuzi – během ní a krátce po ní může v plazmě dosahovat koncentrací až 20 mmol/L [9]. V tomto případě se již interference projeví, askorbát oxidáza nestačí tak vysokou koncentraci askorbátu zvládnout (obr. 2).

Rovněž v případě bilirubinu se ukazuje, že přidavek hexoksyanoželeznatanu interferenci zcela neodstraní, zejména v případě stanovení kreatininu (obr. 3); ta však není příliš velká – bilirubin o koncentraci 300 $\mu\text{mol/L}$ vede ke snížení měřené koncentrace kreatininu asi o 4,5 %. Vliv bilirubinu na stanovení kyseliny močové je také zanedbatelný.

Z běžných metabolitů, přítomných v krevní plazmě, jsme testovali možný vliv laktátu a 3-hydroxybutyrátu. Oba tyto metabolity vznikají v nepřítomnosti kyslíku ve tkáních z jejich oxidovaných redoxních párů (pyruvát resp. acetoacetát) působením NADH a příslušné dehydrogenázy. Ani jeden z nich však interferenci nevykazuje, a to ani ve vysokých koncentracích (obr. 4 a 5).

V literatuře je zmíněna celá řada léků, které mohou Trinderovu reakci významně ovlivnit. Jsou to především fenolické látky (o- a p-difenoly), kam patří:

- katecholaminy adrenalin, noradrenalin a dopamin [3, 10-13];
- dobesilát (lék Doxium) [14, 15];

- dobutamin [11, 13, 16];
- etamsylát (lék Dicynone) [17, 18].

Do této skupiny by patřila i kyselina homogentisová; protože alkaptonurie je velmi vzácné onemocnění, nebyla tato látka v naší studii testována.

Katecholaminy adrenalin a noradrenalin se podávají ředěné v infuzi; proto byla testována jen příměs do krve ze zbytku v i.v. kanyle. Dopamin nebyl testován, protože se od jeho aplikace postupně upouští. Pro nízkou koncentraci katecholaminů v podávané infuzi nepřekvapilo, že ovlivnění bylo zanedbatelné u adrenalinu a noradrenalinu. O něco větší byl vliv dalšího sympatomimetika dobutaminu, který se ředí méně (Tabulka 2).

Na druhou stranu dobesilát a etamsylát mohou v krevní plazmě dosahovat značně vyšších koncentrací; ve shodě s ostatními autory [14, 15, 17, 18] byla nalezena významná interference (obr. 6 a 7); v případě etamsylátu (Dicynone), který se může i neředěný podat intravenózně, může zbytek léku nasátý z kanyly vést k hodnotám, které se v podstatě v krevní plazmě nevy-skytují (viz Tabulka 2).

Fenolické látky, obsahující dvě hydroxylové skupiny na aromatickém jádře v poloze orto (adrenalin, noradrenalin, dobutamin) nebo para (dobesilát, etamsylát) se mohou oxidovat na chinony a ovlivnit tak Trinderovu reakci likvidací peroxidu vodíku. V literatuře je však zmíněna i jiná možnost interference: tyto látky mohou soutěžit s derivátem fenolu, který je součástí Trinderova činidla, a reagovat se 4-aminoantipyrinem. Vzniklý produkt může mít nižší molární absorpční koeficient a vede tudíž k nižší měřené absorbanci [19].

Další dva léky často zmiňované v literatuře fenolickou strukturu neobsahují. Je to především N-acetylcystein, podávaný jako expektorans, ale zejména jako antidotum při otravě acetaminofenem (paracetamolem) [20]. V tomto případě se podává ve vysokých dávkách intravenózně a může v krvi dosáhnout značných koncentrací. Volná sulfhydrylová (-SH) skupina má významné redukční účinky a může vázat peroxid vodíku, vznikající při stanovení kyseliny močové i kreatininu. V souladu s ostatními autory [21, 22] jsme prokázali významné snížení měřené koncentrace obou analytů při koncentracích N-acetylcysteinu nacházených v krevní plazmě při léčbě otrav acetaminofenem (obr. 8); samozřejmě ještě větší vliv může mít zbytek léku v intravenózní kanyle přimísený k odebrané krvi (Tabulka 2). Protože se jedná o urgentní stavy, kdy je kreatinin důležitý pro odhad glomerulární filtrace, může dojít k jejím falešnému nadhodnocení.

Často je diskutován i účinek metamizolu, který je hlavní složkou analgetických léků (např. Novalgin, Analgin, Algifen aj.). Významné ovlivnění Trinderovy reakce popsala řada autorů včetně českých [23, 24]. Naše výsledky jsou v souladu s literárními údaji; zbytek z kanyly může vést k hodnotám kreatininu a kyseliny močové blízcí se nule (obr. 9 a Tabulka 2). Vzhledem k tomu, že při stanovení kreatininu se vliv stejné koncentrace metamizolu liší při různé koncentraci kreatininu ve vzorku, zdá se, že likvidace peroxidu vodíku není jediným

mechanismem interference tohoto léčiva (obr. 10 a 11).

Je třeba zmínit, že při stanovení kyseliny močové se můžeme setkat s falešně nízkými hodnotami i z jiných důvodů, než je ovlivnění Trinderovy reakce: je to u nemocných s hematologickými malignitami, kteří jsou léčeni intravenózně podanou urát oxidázou (preparát Rasburicase) s cílem zabránit enormnímu nárůstu urikémie při rozpadu nádorových buněk následkem cytostatické terapie. Enzym rozkládá kyselinu močovou i v odebraném vzorku krve, který má být podle údajů výrobce preparátu odebrán do zchlazené zkumavky s heparinem a doručen do laboratoře na tajícím ledu; v laboratoři pak mají vzorky odstředit v chlazené centrifuze, plazmu uchovávat zchlazenou a koncentraci kyseliny močové změřit do čtyř hodin po odběru krve [25]. Podle některých autorů však ani toto opatření nezabrání poklesu měřené koncentrace kyseliny močové [26]. Správné výsledky lze docílit i tehdy, je-li stanovení kyseliny močové provedeno bezprostředně po odběru krve [27].

Závěr

Při enzymovém stanovení kreatininu a kyseliny močové se zakončením Trinderovou reakcí byly zjištěny následující interference:

- Z běžně se vyskytujících analytů je interference kyseliny askorbové odstraněna přidáním askorbát oxidázy k činidlu. Je-li však kyselina askorbová přiváděna v infuzi v rámci vysokodávkové terapie, může být její vliv významný.
- Vliv bilirubinu přes přidávek hexakvanoželeznatánu k činidlu byl prokázán, avšak z klinického hlediska je málo významný.
- Další testované metabolity (laktát, 3-hydroxybutyrát) Trinderovu reakci neovlivňují.
- Z léků může být koncentrace v krevní plazmě, způsobující významnou (> 10 %) negativní interferenci, dosažena u dobesilátu, N-acetylcysteinu, etamsylátu a metamizolu.
- Přímíšení léčiva podávaného intravenózně k odebrané krvi ovlivní výsledek významně v případě dobutaminu, etamsylátu a zejména N-acetylcysteinu a metamizolu. Adrenalin a noradrenalin jsou podávány značně naředěné, a proto je jejich vliv na Trinderovu reakci zanedbatelný.

Literatura

1. **Trinder, P.** Determination of blood glucose using an oxidase peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J. Clin. Path.*, 1969, 22, s. 158–161.
2. **Wiewiorka, O., Dastych, M., Čermáková, Z.** Trinderova reakce v klinické biochemii – přínosy a limity. *Chem. Listy*, 2017, 111, s. 186–191.
3. **Tarasek, D., Gąsowska-Bajger, B., Wojtase, H.** Mechanisms of interference of *p*-diphenols with the Trinder reaction. *Bioorganic Chemistry*, 2020, 97, 103692.
4. **Aoki, Y., Ihara, H., Nakamura, H., Aoki, T., Yoshida, M.** Effects of serum bilirubin on determination of uric acid by the uricase-peroxidase coupled reaction. *Clin. Chem.*, 1992, 38(7), s. 1350–1352.
5. **Martinello, F., da Silva, E. L.** Interferência do ácido ascórbico nas determinações de parâmetros bioquímicos séricos: estudos *in vivo* e *in vitro*. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, 2003, 39(4), 2003, s. 323–333.
6. **Martinello, F., da Silva, E. L.** Mechanism of ascorbic acid interference in biochemical tests that use peroxide and peroxidase to generate chromophore. *Clin. Chim. Acta*, 2006, 373, s. 108–116.
7. **Whitehead, T. P., Bevan, E. A., Miano, L., Leonardi, A.** Defects in diagnostic kits for determination of urate in serum. *Clin. Chem.*, 1991, 37(6), s. 879–881.
8. **Fossati, P., Prencipe, L., Berti, G.** Use of 3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system in direct enzymic assay of uric acid in serum and urine. *Clin. Chem.*, 1980, 26(2), s. 227–231.
9. **Cullen, J. J., Kubecová, M., Majirský, M., Kostiuk, P., Kotlářová, L., Procházka, Z., Sliva, J.** Využití intravenózního vitamínu C u onkologického pacienta. *Onkologie*, 2013, 7(4), s. 196–200.
10. **Dumitrascu, V., Grecu, D., Matusz, A., Vlad, D.** Dopamine influence on pathological values of analyte determinations based on Trinder reaction. *Medicus*, 2005, 6(3), s. 11–13.
11. **Karon, B. S., Daly, T. M., Scott, M. C.** Mechanisms of dopamine and dobutamine interference in biochemical tests that use peroxide and peroxidase to generate chromophore. *Clin. Chem.*, 1998, 44(1), s. 155–160.
12. **Koprowicz, K. T., Ooi, D. S., Donnelly, J. G.** Influence of dopamine on peroxidase-based assays. *Clin. Chem.*, 1996, 42(1), s. 1502.
13. **Seegmiller, J. C., Saenger, A. K.** A negative interference observed in an enzymatic creatinine assay due to dopamine and dobutamine. *Clin. Chem.*, 2016, 62(10), s. S76.
14. **Guo, X., Hou, L., Cheng, X., Zhang, T., Yu, S., Wu, J., et al.** Strong negative Interference by calcium dobesilate in sarcosine oxidase assays for serum creatinine involving the Trinder reaction. *Medicine*, 2015, 94(23), s. 1–7.
15. **Guo, X., Hou, L., Yin, Y., Wu, J., Zhao, F., Xia, L., et al.** Negative interferences by calcium dobesilate in the detection of five serum analytes involving Trinder reaction-based assays. *PLoS ONE*, 2018, 13(2), e0192440.
16. **Sečník, P., Franeková, J., Komínková, M., Kotrbatý, J., Hunal Z., Tlučoňová, D., Jabor, A.** Interference dobutaminu při stanovení analytů s využitím Trinderovy reakce. *Klin. Biochem. Metab.*, 2012, 20(1), s. 17–30.
17. **Dastych, M., Wiewiorka, O., Benovská, M.** Ethamsylate (Dicynone) interference in determination of serum creatinine, uric acid, triglycerides, and cholesterol in assays involving the Trinder reaction; *in vivo* and *in vitro*. *Clin. Lab.*, 2014, 60(8), s. 1373–1376.
18. **Wiewiorka, O., Dastych, M., Čermáková, Z.** Strong negative interference of ethamsylate (Dicynone®) in serum creatinine quantification via enzymatic assay using Trinder reaction. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2013, 73(5), s. 449–451.

19. **Slaughter, M. R., Yee, K.** Interference by the catecholic cephalosporin BRL-41897-A with diagnostic clinical chemistry assays. *J. Anal. Chem.*, 2001, 56(1), s. 70–76.
20. **Heard, K. J.** Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359(3), s. 285–292.
21. **Genzen, J. R., Hunsaker, J. J., Nelson, L. S., Faine, B. A., Krasowski, M. D.** N-acetylcysteine interference of Trinder-based assays. *Clin. Biochem.*, 2016, 49, s. 100–104.
22. **Zhu, Y.** Clinical significance of N-acetylcysteine interferes with the Trinder reaction-based assays. *Poster P27-7, 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, Kyoto (Japan), September 24–27, 2017.*
23. **Bagnoud, M. A., Reymond, J. Ph.** Interference of metamizol (Dipyrone) on the determination of creatinine with the Kodak dry chemistry slide. Comparison with the enzymatic method from Boehringer. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1993, 31, s. 753–757.
24. **Kotaška, K., Jedličková, B., Průša, R.** Je stanovení sérového kreatininu vždy věrohodné? Úskalí preanalytické fáze. *Čas. Lék. Čes.*, 2008, 147(7), s. 392–395.
25. **Rasburicase for injection**, příbalový leták. Dostupné z: product.sanofi.us/elitek/html#section-7.4.
26. **Depreter, B., Stove, V., Delanghe, J.** Sampling on ice will not yield reliable uric acid monitoring in rasburicase-treated patients. *Clin. Biochem.*, 2016, 49(18), s. 1390–1395.
27. **Lindeman, N. I., Melanson, S. E. F., McDonnell, A., DeAngelo, D. J., Jarolim, P.** Refrigeration is not necessary for measurement of uric acid in patients treated with rasburicase. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013, 51(5), s. 1053–1057.

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806).

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 28. 5. 2021

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

*Ústav klinické biochemie a hematologie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice v Plzni
alej Svobody 80*

304 60 Plzeň

e-mail: racek@fnplzen.cz