



## VSEBINA

### Funkcijske motnje ščitnice

#### Bolezni ščitnice – klinični primeri

Hipotiroza in odvajanje kajena  
Hipotiroza – izbira zdravila  
z levotiroksinom in zniževanje povišane  
telesne teže  
Interakcije med levotiroksinom  
in pogosto predpisovanimi učinkovinami  
Hipotiroza in načrtovanje nosečnosti

#### Pomembne spremembe informacij o zdravilih

Rosiglitazon – nove kontraindikacije  
in opozorila  
Izotretinoin – program zaščite  
pred zanositvijo  
Moksifloksacin (Avelox) – pomembne  
informacije o resnih neželenih učinkih

Nacionalni bilten o zdravilih Farmakon  
izdajata Slovensko farmacevtsko društvo  
in Slovensko zdravniško društvo v sodelovanju z  
Ministrstvom za zdravje



Slovensko  
farmacevtsko društvo



Slovensko  
zdravniško društvo

#### Naslov uredništva:

**SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO**

Dunajska 184A, SI-1000 Ljubljana, SLOVENIA

**kontaktna oseba:** Jelka Dolinar

tel.: 01 569 26 01

fax: 01 569 26 02

**e-mail:** jelka.dolinar@sfd.si

**Odgovorna urednica:** Marija Sollner Dolenc

**Pomočnik odgovorne urednice:** Matija Cevc

**Glavni urednik:** Martin Možina

**Člani:** Milena Bergoč Radoha, Boštjan Debeljak,  
Jurij Fürst, Silvo Koder, Mitja Košnik,  
Mitja Lainščak, Aleš Obreza, Janez Preželj,  
Barbara Razinger Mihovec, Lovro Stanovnik

## FUNKCIJSKE MOTNJE ŠČITNICE

Asist. dr. Edvard Pirnat, dr. med.,  
Klinika za Nuklearno medicino

**Hipotiroza** je najpogostejša motnja delovanja ščitnice. Je sopomenka za premajhno delovanje ščitnice oziroma za sorazmerno pomanjkanje ščitničnih hormonov glede na metabolne potrebe perifernih tkiv. Ločimo *latentno ali subklinično hipotirozo*, pri kateri bolezenska znamenja niso vidna, najdemo pa zvišane vrednosti tirotropina (TSH) in navadno še normalne vrednosti prostega tiroksina ( $pT_4$ ) in trijodtironina ( $pT_3$ ) v serumu ter *manifestno ali klinično izraženo hipotirozo*, pri kateri so prizadeti pravzaprav vsi organski sistemi. Hipotiroza pogosteje prizadene ženske, pojavnost pa narašča s starostjo. Prevalenca v populaciji je 4 do 5 %.

**Etiologija:** Daleč najpogostejši vzrok za hipotirozo je *kronični limfocitni tiroiditis Hashimoto*, drugi vzroki so: *kirurška resekcija ščitnice, zdravljenje z  $^{131}I$ , poporodni tiroiditis, obsevanje vratu, subakutni tiroiditis, zdravila (litij, amiodaron, interferon  $\alpha$ ), redkeje tumorji hipofize in stanja po operativnem posegu na hipofizi.*

**Bolezni znaki:** Najpogosteje se pojavijo: *utrujenost, brezvoljnost, občutek mraza, povečanje telesne teže, zaprtje, motena je koncentracija in spominske funkcije, koža je hladna, suha.* Pogosti so *edemi, upočasnjen je srčni utrip, zvišan diastolni krvni tlak.* Lahko se pojavijo *motnje menstrualnega ciklusa, anemija, hiperlipidemija.*

**Prepoznavanje:** Pri prepoznavanju stana nam v pomoč *anamneza o boleznih ščitnice v družini, o predhodnem zdravljenju ščitnice, o poporodnem obdobju, ko se avtoimunske bolezni najpogosteje pojavljajo. Klinični pregled* lahko odkrije

znake hipotiroze, v veliko pomoč nam je *ultrazvok*, s katerim ocenimo velikost in zgradbo ščitnice, in je zdaj obvezen del pregleda v tirolški ambulanti. Osnovni *laboratorijski parameter* za opredelitev funkcijskega stanja ščitnice je *TSH*. Uporabljamo teste III. generacije, ki nam v večini primerov omogočajo razlikovati med normalnim delovanjem ščitnice, hipo- in hipertirozo. Kadar je TSH zunaj meja normalnih vrednosti, je treba določiti še  $pT_4$  in  $pT_3$ . Pri *primarni hipotirozi* je okvarjena ščitnica, vrednosti TSH so zvišane, znižane pa ravni  $pT_4$  in  $pT_3$ . Pri Hashimotovem tiroiditisu so zvišana protitelesa proti specifičnim ščitničnim antigenom, tiroksinperoksidazi (antiTPO) in tiroglobulinu (antiTg). Pri *sekundarni hipotirozi*, ki je zelo redka, je *okrnjeno izločanje TSH iz adenohipofize*, zato so znižani tako *TSH* kot  $pT_4$  in  $pT_3$ .

**Zdravljenje:** Hipotirozo zdravimo z dajanjem sintetičnega L-tiroksina (Euthrox, Eltroxin). Navadno začnemo z manjšim odmerkom, ki ga postopno povečujemo do polnega odmerka. Cilj zdravljenja je odpraviti simptome in znake hipotiroze ter normalizirati ravni TSH,  $pT_4$  in  $pT_3$ . Diagnostika hipotiroze in uvajanje zdravljenja z L-tiroksinom je v rokah tirologa, poznejše spremljanje in občasne, navadno letne kontrole TSH pa v rokah izbranega specialista družinske medicine.

**Hipertiroza** je sopomenka za čezmerno delovanje ščitnice in je posledica izpostavljenosti tkiv čezmernim koncentracijam ščitničnih hormonov. Tudi tu ločimo *latentno ali subklinično hipertirozo*, kjer najdemo znižane vrednosti TSH in mejno normalne vrednosti  $pT_4$  in  $pT_3$ , klinični simptomi in znaki pa še niso vidni, in *manifestno hipertirozo*, ki zajame pravzaprav vse organske sisteme. Hipertiroza je redkejša od hipotiroze, prevalenca je približno 1,2 %.

**Etiologija:** Najpogostejši vzrok za hipertirozo je *bazedovka* (avtoimunska hipertiroza). Drugi vzroki so: avtonomno tkivo ščitnice, hipertirotična faza Hashimotovega tiroiditisa, obremenitev z jodom, subakutni tiroiditis, zelo redko adenom hipofize, ki izloča TSH.

**Bolezni znaki:** Najpogosteje se pojavijo: nemir, napetost, utrujenost, hujšanje pri normalnem ali povečanem apetitu, pospešena prebava, tremor, topla, vlažna koža, palpitacije, sinusna tahikardija. Pogosto je slabo prenašanje vročine, atrijska fibrilacija, srčno popuščanje, znižan diastolni krvni tlak, apatija, oslABLJENA MIŠIČNA MOČ. Lahko se pojavijo motnje menstrualnega ciklusa in osteoporoza.

**Prepoznavanje:** Tudi pri prepoznavanju hipertiroze so nam v veliko pomoč *anamneza o morebitnih boleznih ščitnice v družini, klinični pregled*, ki pri bazedovki pogosto odkrije tudi endokrino orbitopatijo (EO), ki prizadene zunanje očesne mišice in tkivo v orbiti. *Ultrazvok* z dodatkom doplerja je posebno koristen pri prepoznavanju etiologije hipertiroze. Za opredelitev avtonomnega tkiva je potrebna *scintigrafija*, na kateri so avtonomna področja vedno *hiperfunkcijska* (vroča). Pri *subakutnem tiroiditisu* oziroma *hipertirozi zaradi obremenitve z jodom* je na scintigramu kopičenje v žlezi zavrto. TSH je navadno znižan ali celo popolnoma zavrt, zvišana pa sta  $pT_4$  in  $pT_3$ . Za bazedovko so značilna protitelesa proti TSH receptorju (TSI). Izjemno redki so adenomi hipofize, ki izločajo TSH. V tem primeru so zvišani TSH ter  $pT_4$  in  $pT_3$ .

**Zdravljenje:** Bazedovko začnemo zdraviti s *tirostatiki* (*tiamazol, propiltiouracil*). Zdravljenje ob rednih kontrolah traja navadno pol do enega leta. Če zdravljenje s tirostatiki ni uspešno ali se bolezen ponovi oziroma se poslabša EO, se najpogosteje odločimo za zdravljenje z  $^{131}I$ , redkeje za kirurško resekcijo ščitnice. Hipertirozo zaradi avtonomnega tkiva zdravimo z aplikacijo  $^{131}I$ , ki je preprost, učinkovit in varen način zdravljenja. Po aplikaciji  $^{131}I$  se pogosto pojavi hipotiroza, zato je treba bolnike spremljati

sprva pri tirologu, pozneje pri specialistu družinske medicine.

## Literatura:

Gaberšček S, Zaletel K.

Bolezni ščitnice, podiplomska šola za zdravnike. Slovensko združenje za nuklearno medicino, 2007.

## BOLEZNI ŠČITNICE – KLINIČNI PRIMERI

Z izbranimi primeri želimo opozoriti na prepoznavanje bolezenskih znakov ščitnice, svetovanje ob izdaji zdravil za bolezni ščitnice, interakcije zdravil za bolezni ščitnice z drugimi zdravili ter neželene učinke zdravil za zdravljenje ščitnice.

### Hipotiroza in odvajanje kajenja

Venceslava Bavčar, mag. farm.

Petinšestdesetletni gospod je v lekarni farmacevtu povedal, da je kadilec, ki v zadnjem času poskuša nehati kaditi, poleg tega je navedel kar nekaj težav in prosil za nasvet.

Po upokojitvi pred nekaj leti je začel pridobivati telesno težo, kar je pripisoval zmanjšani telesni aktivnosti. Opazil je tudi, da je zadnje čase bolj utrujen, kar je vzrok, da veliko počiva, je telesno neaktiven in ga pogosto zebe. Pritoževal se je tudi nad zaprtjem ter težavami s sluhom in očmi. Zaradi težav je obiskal svojega osebnega zdravnika, ki mu je predpisal antidepresivno zdravilo, ki ga je jemal nekaj mesecev. Ker ni opazil nobenih sprememb v počutju, je terapijo po pol leta samovoljno končal.

Farmacevt v lekarni ne postavlja diagnoze, temveč na podlagi znakov svetuje najprimernejši ukrep v danem primeru: samozdravljenje ali nadaljnjo obravnavo pri zdravniku. Ker splošni znaki, kot so brezvoljnost, zaspanost, pozabljivost in apa-

tija, slabše prenašanje nizkih temperatur, zaprtost, slabši apetit ter povečanje telesne teže, kažejo na možnost obolenja ščitnice (1), bi bilo v tem primeru najbolje bolnika napotiti nazaj k zdravniku.

Gospod je po letu dni po naključju opravljal okulistični pregled. Okulistka mu je svetovala pregled ščitnice. Po izvidu TSH vrednosti približno 70 ga je osebni zdravnik takoj napotil k tirologu, ki je postavil diagnozo kronični tiroiditis v hipotirotični fazi. Predpisal mu je terapijo z levotiroksinom 100 µg, enkrat eno tableto na dan. Med rednim jemanjem zdravila se je gospodu stanje uredilo. Ko je znova obiskal lekarno, ga je zanimalo, ali mogoče tudi kajenje vpliva na delovanje ščitnice in ali je na voljo katero od zdravil, ki bi jih lahko uporabljal za prenehanje kajenja sočasno z uporabo levotiroksina.

Pri zadostni preskrbi z jodom kajenje ne vpliva pomembno na koncentracijo prostih ščitničnih hormonov: tiocijanati sicer zavirajo vstop jodida v ščitnično celico, organifikacijo jodida in povečajo njegov izstop; nikotin pa prek spodbujanja simpatika poveča sintezo ščitničnih hormonov (2). Potrebno pa je omeniti, da kajenje vpliva na potek avtoimunske bolezni ščitnice, predvsem pa endokrine orbitopije, zato je zaželeno prenehanje kajenja. Če oseba ne bi zmogla nehati kaditi brez sočasne substitucije, bi kot pomoč pri odvajanju od kajenja ob sočasnem zdravljenju z levotiroksinom lahko svetovali nikotinsko nadomestno terapijo.

Pri nenikotinski terapiji odvajanja kajenja se najpogosteje uporablja bupropion, ki je selektivni zaviralec prevzema kateholaminov, registriran kot zdravilo za zdravljenje zasvojenosti z nikotinom in kot antidepresiv. Antidepresivi, ki vplivajo na prevzem serotonina, lahko zmanjšajo učinek levotiroksina pri hipotirotičnih bolnikih. Nasprotno pa ščitnični hormoni povečajo občutljivost receptorjev za kateholamine, kar lahko poveča neželene učinke na kardiovaskularni sistem: tahikardijo, povišan krvni tlak (3, 4, 5). Zadnje je treba upoštevati tudi pri izdaji zdravil OTC s simpatomimetiki.

Razpredelnica 1: Pregled (multivitaminskih) pripravkov z jodom.

Vsebnost joda v dnevni odmerku (µg)	Tržno ime pripravka
200	Centrum materna, Centramed mami
150	Centrum, NW ABC, Now Daily viits, Unicap M/T, Duovit Ž/M
100	Bion, Centrum silver, Centramed, NW vitamini za lase
75	Supradyn tbl/šumenke
70	Unicap junior
40	Pikovit plus
10	Marsovci za otroke, Spirulina (6 tbl)

Razpredelnica 2: Pregled vsebnosti joda v pripravkih za enteralno prehrano in otroški hrani.

	Prepravek	Vsebnost joda
Hrana za posebne zdravstvene namene	Ensure (plus)	22 µg/100 ml
	Prosure	16 µg/100 ml
	Nutricomb	10 µg/100 ml
Otroška hrana	Novalac	40–50 µg/ 100 g
	Novalac Allernova	54 µg/ 100 g
	Pregomin	58 µg/ 100 g
	Aptamil	72 µg/ 100 g

Zdravilo vareniklin je selektivni agonist na nikotinskih receptorjih, povzroča spremembe razpoložanja (potrtost, tesnoba, razdražljivost), upočasni srčni ritem in poveča apetit (4, 6), kar je slabo pri zdravljenju obolenj ščitnice.

Pri prenehanju kajenja ni treba pogosteje spremljati koncentracije ščitničnih hormonov.

Pozneje je isti gospod v lekarni razložil, da je imela težave s ščitnico tudi njegova mati. Očitno je prav zato svoje težave sprejel kot vsakdanje in jih ni omenjal pri obiskih zdravnika. Hkrati je hotel v lekarni kupiti izdelek, ki vsebuje jod, saj je prebral, da je pomanjkanje joda lahko vzrok za njegove težave.

Povemo lahko, da je vpliv dednosti pri obolenjih ščitnice pomemben. Pri starejših bolnikih, posebno pri tistih s hipotirozo zaradi vnetja, se bolezen razvija počasi, tako da se simptome lahko zmotno pripiše staranju (1). Za delovanje zdrave ščitnice je pomemben jod, najpomembnejši vir joda v prehrani pa jodirana kuhinjska sol. Grobo mleta vsebuje več joda in ga tudi dlje časa zadrži. V Sloveniji je težav zaradi pomanjkanja joda po letu 1999, ko se dodaja 25 mg KJ na kg soli, manj (7).

Tako z dnevnim vnosom šest gramov soli dobimo tudi priporočeni dnevni odmerek joda. Največ je joda v morski hrani (alge, ribe, morski sadeži), v ostali ga je mnogo manj. Priporočeni dnevni odmerek joda v multivitaminskih pripravkih je 150 mikrogramov. Pri pomanjkanju joda zaradi načina prehranjevanja se ga lahko dodaja tudi v obliki tablet s kalijevim jodidom, ki jih predpiše zdravnik na recept. Opozoriti je treba tudi na stanja, ko moramo vnos natrijevega klorida omejiti, (npr. hipertenzija). V tem primeru lahko svetujemo nadomeščanje joda z ustreznim pripravkom, vendar ne pri starejših in osebah z obolenji ščitnice. Potreba po jodu se poveča tudi v nosečnosti (8). V razpredelnici 1 so navedeni nekateri pripravki, dosegljivi v naših lekarnah, ki vsebujejo jod.

Z normalo prehrano zaužijemo v Sloveniji dovolj joda, kar je pri uporabi teh pripravkov potrebno poudariti. Problem pomanjkanja joda se lahko pojavi le ob pretiravanjih, kot je uživanje izključno presne zelenjave. Večji problem so dodatki joda multivitaminskim pripravkom, ki so v prosti prodaji. Če jih redno uživamo, lahko krepko presežemo priporočeno količino dnevnega vnosa joda, kar lahko pri-

pelje do resnih motenj v delovanju ščitnice.

Vsebnost joda v enteralni prehrani za posebne zdravstvene namene in otroški hrani prikazuje razpredelnica 2.

### Literatura:

1. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D (uredniki): Interna medicina, poglavje Ščitnica. DZS 2005:657–680.
2. Gaberšek S, Hojker S: Vpliv kajenja na ščitnico. Zdrav Vestn 2001; 71: 101–103.
3. GSK, d. o. o. Ljubljana. Zyban® SmPC.
4. <http://www.thomsonhc.com/levothyroxine>, varenicline, bupropion hydrochloride, dostopano 17. 9. 2007.
5. Lexi-Comp's Drug Information Handbook Int. 13<sup>th</sup> Edition. 2005–2006.
6. Pfizer Ljubljana. Champix® SmPC.
7. Hojker S, Zaletel K, Gaberšček S: Jod in ščitnica. Zbornik predavanj in pratikum/13. srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine. Maribor 2002.

8. Gaberšček S, Geršak K et al:  
Nosečnost in ščitnica. Zdrav Vestn  
2004; 73: 25–29.

## Hipotiroza – izbira zdravila z levotiroksinom in zniževanje povišane telesne teže

mag. Nina Pisk, mag. farm.

Petintridesetletna gospa, mamica dveh otrok, do zdaj ni imela nobenih resnih zdravstvenih težav, zaradi katerih bi iskala zdravniško pomoč. V zadnjem času pa opaža, da je zelo utrujena, nima prave energije in volje, več spi, pridobila je na telesni teži, pogosteje je zaprta. Gospa je obiskala osebnega zdravnika, kjer so ji postavili diagnozo hipotiroze in predpisali zdravilo Euthyrox. Ko je gospa v lekarni prvič dvignila zdravilo, je povedala, da se je že veliko pozanimala o bolezni in zdravilih, predvsem na svetovnem spletu. Ker res težko prenaša težave, si želi, da bi ji bilo zaradi zdravil bolje. Skrbi jo predvsem, kako bo na začetku zdravljenja z zdravili, ker bo uživala biološko snov – hormone, ki so že v človeškem organizmu.

Bolnici je smiselno razložiti mogoče izvore levotiroksinata v zdravilih in tudi izraz biološko zdravilo. Bolniki so čedalje pogosteje dobro informirani o svojih boleznih in zdravilih. Pogost vir informiranja bolnikov o zdravljenju z zdravili je prav internet. Tudi na področju ščitničnih obolenj je dostopnih vrsta spletnih strani, ki pa so večinoma v angleškem jeziku in so kazalnik stanja zdravljenja v ZDA. Zdravili Euthyrox in Eltroxin, dosegljivi v Sloveniji, vsebujeta sintetični levotiroksin. Ta ima enak učinek kot naravni hormon, ki ga izloča ščitnica, in se v perifernih organih spremeni v  $T_3$  in tako kot endogeni hormon razvije svoje specifične učinke na receptorjih  $T_3$ . Ugotovili so, da telo ne razlikuje med endogenim in eksogenim levotiroksinom (1, 2, 3). V Ameriki so dosegljiva tudi zdravila, ki vsebujejo levotiroksinat, izoliran iz

ščitnice prašičev. Gre torej za zdravilo, pridobljeno z izolacijo učinkovine iz živalskih tkiv ali človeških organov. Ko govorimo o bioloških zdravilih, večinoma mislimo na uporabo sodobnih bioloških zdravil, pridobljenih predvsem s pomočjo rekombinantne tehnologije DNA, tako imenovana biotehnološka zdravila (na primer rekombinantni eritropoetin, rastni hormon, inzulin ...). Bolniki pogosto ne poznajo teh razlik oziroma delitve bioloških zdravil, po drugi strani pa se želijo zdraviti s sodobnimi zdravili.

Bolnici se je z uporabo zdravil stanje umirilo. Še vedno pa jo je najbolj motila povečana telesna teža in je iskala informacije o možnosti sočasne uporabe zdravil za znižanje telesne teže.

Bolnici moramo razložiti, da se bo z uporabo levotiroksinata uredila tudi telesna teža. Delovanje ščitnice je le eden od številnih dejavnikov, ki vpliva na telesno težo. Svetovati ji je treba, naj upošteva predpisane odmerke levotiroksinata, sočasna uporaba drugih zdravil pa zaradi mogočega medsebojnega delovanja med zdravili ni primerna.

Levotiroksin bi načeloma lahko celo uporabljali za zdravljenje debelosti, zaradi delovanja ščitničnih hormonov na metabolizem. Pri pomanjkanju ščitničnih hormonov je eno od znamenj zato tudi povečanje telesne teže oziroma nasprotno pri hipertirozi lahko oseba hujša pri normalnem ali povečanem apetitu ali ima slabšo prebavo. Znane so raziskave (leta 1975), ko so ščitnične hormone uporabljali za zdravljenje debelosti pri evtiroičnih bolnikih, vendar je bil rezultat le kratkotrajna izguba telesne teže, problem so bili tudi resni neželeni učinki, predvsem na srcu (3). Znani so primeri, ko so atleti zlorabljali ščitnične hormone za uravnavanje telesne teže (3). Seveda je dobro opozoriti, da se tiroksin ne uporablja za zdravljenje debelosti in lahko povzroči življenjsko ogrožajoča stanja v velikih odmerkih (nastopi iatrogena hipertiroza, ki lahko povzroči hude motnje v delovanju srca:

atrijska fibrilacija, srčno popuščanje, koronarne bolezni) ali v kombinaciji z drugimi anorektiki (3).

Podatkovne baze Lexi-comp, Martindale, drugs.com in Povzetki temeljnih značilnosti zdravil ne opisujejo interakcij med levotiroksinom in orlistatom oziroma sibutraminom (1, 2, 3, 6, 7), ki se najpogosteje predpisujejo za zmanjševanje povečane telesne teže.

Orlistat potencialno vpliva na absorpcijo liposolubilnih vitaminov (A, D, E, K) in liposolubilnih učinkovin, zato ne smemo pričakovati, da bi vplival na absorpcijo hidrofilnih učinkovin, kot so tudi levotiroksin in druga zdravila za ščitnico, čeprav je glavno mesto absorpcije levotiroksina prav zgornji del tankega črevesja. Za orlistat je znano, da se absorbira le v neznamni količini in nima opredeljene sistemske farmakokinetike, v in vitro pogojih pa je ugotovljeno, da se več kot 99 % orlistata veže na proteine v plazmi (8). Mogoče je, da bi prav ta vezava na proteine in s tem vpliv na delež prostega levotiroksina v plazmi lahko vplivala na učinkovitost. Torej je smiselno znova oceniti vrednosti ščitničnih hormonov po določenem času jemanja orlistata.

Drugo zdravilo za zmanjševanje povečane telesne teže, ki je registrirano pri nas, sibutramin, je zaviralec apetita z osrednjim delovanjem. Uporaba zdravila je kontraindicirana pri motnji ščitnice, in sicer pri hipertireoidizmu. Za zdravilo so znani neželeni učinki; pri 1–10 % bolnikov nastopi pospešen srčni utrip, palpitacije, znojenje, anksioznost, navali vročine (znaki podobni kot pri hipertireoidizmu); pri manj kot odstotku pa psihiatrične motnje, kot je depresija. Podatki o izdanih zdravilih za bolezni ščitnice v lekarnah kažejo, da slovenski bolniki z boleznimi ščitnice najpogosteje uporabljajo zdravila za zdravljenje hipotiroze, in sicer ščitnični hormon natrijev levotiroksinat, najpogosteje kot zdravilo Euthyrox 100 µg, Eltroxin 50 µg, in Eutyrox 50 µg. Bolnike pogosto zanima, zakaj jim je predpisano oziroma izdano prav določeno zdravilo. Zaradi precej podobnih imen Euthy-

rox/Eltroxin, iste jakosti in terapevtskega področja bi lahko prišlo do napake pri predpisovanju zdravila v ambulanti ali pri izdaji zdravila v lekarni.

Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke na seznam medsebojno zamenljivih zdravil ni uvrstila učinkovine levotiroksinat oz. zdravili Eltroxin in Euthyrox (8). Zdravili sta farmacevtska in kemijska ekvivalenta, saj je v obeh zdravilih učinkovina v enakem odmerku in v enaki kemijski obliki, razlika med zdravili je v dveh pomožnih snoveh (Euthyrox 50 µg vsebuje natrijev karmelozat in želatino, Eltroxin 50 µg pa natrijev citrat in arabski gumij). Zdravili sta terapevtski alternativni, saj ne kažeta bioekvivalentnosti in zato nista zamenljivi.

Pri zdravilu Euthyrox proizvajalec Merck v poglavju Posebna opozorila in previdnostni ukrepi piše: Če preidemo na drugo registrirano zdravilo z levotiroksinom, je priporočljivo, da odmerek prilagodimo glede na klinični izvid bolnika in laboratorijske teste (1).

V literaturi najdemo različne navedbe glede bioekvivalence različnih proizvajalcev zdravil z levotiroksinom. Večina raziskav je narejenih v ZDA. Pišejo, da farmacevtska oblika lahko vpliva na razlike med zdravili. V eni od študij na 22 ženskah s hipotirozo (objava v reviji JAMA leta 1997) so ugotovili bioekvivalentnost štirih zdravil različnih proizvajalcev (relativna bioekvivalentnost 0,9 – 1,07) in so sklenili, da so zdravila zamenljiva (3).

Leta 2004 je FDA izdala priporočila, da so različna zdravila z levotiroksinom, ki so na trgu, bioekvivalentna, kar pa je povzročilo veliko kritiko pri Ameriškem združenju za klinično endokrinologijo. To združenje je kot odgovor na to vsem zdravnikom priporočilo, naj pri enem bolniku uporabljajo vedno isto zdravilo, če zamenjajo proizvajalca, naj se znova določi laboratorijske vrednosti TSH in odmerek levotiroksina (4). Opozoriti je treba, da sta si imeni zdravil z levotiroksinom – Euthyrox in Eltroxin, zelo podobni, kar bi bilo lahko vzrok za

napako pri predpisovanju zdravila v ambulanti ali izdaji zdravil v lekarni. SZO je maja 2007 med devet rešitev za varnost pacienta navedla kot prvo točko prav opozorilo o zdravilih s podobnimi imeni oziroma imeni, ki podobno zvenijo (5).

## Literatura:

1. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Euthyrox (dostopno X. 2007)
2. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Eltroxin (dostopno X. 2007).
3. An Electronic Version of Martindale 35: The Complete Drug Reference, Pharmaceutical Press, 2006.
4. <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/AACE-TES-ATA.ThyroxineProducts.pdf> (dostopano 20/06/2006).
5. <http://www.jcipatientsafety.org/fpdf/Presskit/PS-Solution1.pdf>.
6. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Reductil (dostopano 1. 10. 2007).
7. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Xenical (dostopano 1. 10. 2007).
8. Recept, Letnik 5, št. 1/2007, 26. junij 2007.

## Interakcije med levotiroksinom in pogosto predpisovanimi učinkovinami

mag. Katja Gombač Aver, mag. farm.

Bolnica se že vrsto let zdravi zaradi hipotiroze z natrijevim levotiroksinom 100 µg. V 56. letu je bila napotena k specialistu kardiologu še zaradi drugih zdravstvenih težav. Po nekaj obiskih sta določila terapijo in ta zdravila jemlje še danes:

- tableto 10 mg enalapрила in 25 mg hidrokortiazida zjutraj,
- tableto 100 mg metoprolola dopoldne,
- tableto 100 mg acetilsalicilne kisline po kosilu in
- tableto 20 mg enalapрила zvečer.

Zaradi nespečnosti občasno vzame tudi tableto 10 mg zolpidema zvečer pred spanjem.

Bolnica je v lekarni potožila o izrazitejših bolečinah, ki jih vedno teže prenaša, predvsem v kolkih. Želela je nasvet in zdravilo, ki bi ga lahko dobila brez recepta, za lajšanje bolečin.

V lekarni ji lahko svetujemo uporabo analgetika, najprej paracetamola (1), v naslednjem koraku, če paracetamol ne bi zadostoval, bi lahko svetovali nesteroidno protivnetno in protirevmatično zdravilo. Ker ima pacientka poleg urejene hipotiroze tudi kardiovaskularne težave, ji za lajšanje bolečine v lekarni brez recepta lahko svetujemo le paracetamol. Paracetamol in natrijev levotiroksinat nimata pomembnih kliničnih interakcij. V danem primeru moramo biti bistveno bolj pozorni na neželene učinke in interakcije, ki jih imajo nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila z beta blokatorji in zaviralci angiotenzinskih konvertaz (v obeh primerih je zmanjšana antihipertenzivna učinkovitost) (2, 3, 4).

Zato smo bolnici svetovali, če se stanje z jemanjem paracetamola ne bo izboljšalo v enem tednu ali če se bo poslabšalo, naj obiše zdravnika.

Ker bolečine kljub ustreznemu odmerjanju paracetamola niso popustile in so se širile tudi vzdolž hrbtenice, se je bolnica odločila za obisk zdravnika. Ta ji je predpisal do dvakrat eno tableto 300 mg etodolaka.

Poleg tega jo je napotil še na merjenje kostne gostote. Rezultati so pokazali, da ima gospa osteoporozo, zato ji je specialist predpisal še tableto 70 mg alendronske kisline s 70 mcg holekalci-ferola enkrat na teden.

Ko je prišla gospa z recepti v lekarno, je želela izvedeti, kdaj naj glede na vsa zdravila jemlje alendronsko kislino s holekalciferolom. Sočasno si je hotela kupiti tudi kalcij, ker ji je zdravnik svetoval, da ga mora zaradi osteoporoze obvezno jemati.

Odločitev o pravilni razporeditvi jemanja dveh zdravil, kot so ščitnični hormoni, ki jih morajo jemati na tešče (5), in difosfonati, ki imajo še strožjo zahtevo glede jemanja (po zaužitju je treba ostati v pokončnem položaju še 30 min do uro) zaradi preprečitve draženja ali razjed vzdolž požiralnika (6, 7), ni preprosta. Alendronsko kislino s holekalciferolom bi bilo treba glede na navodila za uporabo zaužiti na tešče, še preden se zaužije katero koli drugo zdravilo, hrano ali pijačo, in sicer približno šest ur po zadnjem obroku, da dosežemo pričakovano učinkovitost in se izognemo morebitnim neželenim učinkom. Pozneje, najmanj po 30 minutah oziroma še bolj po eni uri, lahko vzamemo naslednje predpisano zdravilo (6, 7). Tudi natrijev levotiroksinat moramo, da dosežemo pričakovano učinkovitost, vzeti na tešče, najmanj 30 min pred zajtrkom (5).

O pravilni shemi jemanja se zato odločamo na podlagi pomembnosti vzdrževanja evtirotičnega stanja in glede na biološko uporabnost posamezne učinkovine v organizmu. Natrijev levotiroksinat doseže bistveno večjo absorpcijo (do 80 %) od alendronske kisline (manj kot odstotek) (2, 3). Ker je biološka uporabnost natrijevega levotiroksinata pogojena z vnosom na tešče in ker lahko glede na pravila jemanja pričakujemo bistveno večje nihanje koncentracije natrijevega levotiroksinata v krvi v primerjavi z alendronsko kislino, je najbolj prav, da bolnica najprej vzame natrijev levotiroksinat, čez uro alendronsko kislino s holekalciferolom in nato počaka še najmanj 30 min do zajtrka. Bolnikom je v olajšanje predvsem to, da se alendronsko kislino jemlje le enkrat na teden in ne vsak dan.

Kalcij in tudi vse preostale minerale (magnezij, železo itd.) je treba jemati z najmanj štiriurno zakasnitvijo glede na vnos

natrijevega levotiroksinata (3, 4). S študijami so ugotovili, da če se uživa levotiroksinat zjutraj na tešče, kalcij pa po kosilu ali večerji, je minimalni vpliv na zmanjšano učinkovitost ščitničnih hormonov na začetku jemanja ali ob povečanju vnosa kalcija in nasprotno na povečano učinkovitost ščitničnih hormonov pri zmanjšanju vnosa kalcija ali prenehanju jemanja (8). Mehanizem interakcije med natrijevim levotiroksinom in kalcijem ni znan. Predvidevajo, da gre za keliranje kalcija in levotiroksinata v gastrointestinalnem traktu. Ker tudi antacidi vsebujejo minerale, ne smemo pozabiti opozoriti bolnikov na ustrezen štiriurni presledek v primerih jemanja natrijevega levotiroksinata in antacidov.

Čez nekaj mesecev se je bolnica vrnila k zdravniku zaradi neželenih učinkov, ki so se pojavili zaradi jemanja zdravila alendronske kisline s holekalciferolom. Zdravnik je poklical v lekarno in prosil za mnenje, s čim bi pri bolnici lahko zamenjal zdravilo, ki ga zdaj jemlje za povečanje kostne gostote.

Pri bolnici je smiselno preveriti možnosti o nadaljnji uporabi difosfonatov, morda ibandronata, ki se jemlje le enkrat na mesec in v manjši meri povzroča neželene učinke pri jemanju oziroma celo o upravičenosti predpisovanja stroncijevega renelata, ki se jemlje zvečer. Vsekakor moramo zdravnika opozoriti, da se včasih lahko za zdravljenje in preprečevanje osteoporoze predpiše tudi raloksifen, za katerega so znane klinično pomembne interakcije z natrijevim levotiroksinom. Raloksifen zmanjša absorpcijo natrijevega levotiroksinata, kar lahko privede do hipotiroidizma (3, 4). V literaturi najdemo poročila o najmanj 12-urnem presledku med jemanjem raloksifena in natrijevega levotiroksinata (3) oziroma o neprimerosti take zamenjave. Tudi tukaj mehanizem interakcije med obema učinkovinama ni popolnoma znan. Študije so pokazale, da raloksifen prek inhibicije CYP3A4 in/ali neposrednega ali posrednega učinka na prenašalce privzema natrijevega levotiroksinata v gastrointestinalne epitelne celice vpliva na

zmanjšan vnos natrijevega levotiroksinata (4).

Hkrati moramo v tem primeru opozoriti tudi na možnost povzročitve nastanka osteoporoze s prevelikim odmerkom natrijevega levotiroksinata, zaradi česar bi bilo smiselno napotiti bolnico tudi na ponovno določitev ščitničnih hormonov in po potrebi na obisk k tirologu.

## Literatura:

1. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Lekadol 500 MG filmsko obložene tablete.
2. Martindale 35<sup>th</sup> Ed, CD format, 2006.
3. ePocrates Online, <http://www.epocrates.com/>, oktober 2007.
4. Lexi-Comp Online: Lexi-Interact, <http://www.lexi.com/>, oktober 2007.
5. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Euthyrox 100 mcg (datum zadnje revizije besedila: 26. 4. 2002).
6. Register zdravil R Slovenije, X izdaja, Fosavance tablete, [http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg\\_zdravil2/910.HTM](http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg_zdravil2/910.HTM) (prenovljeno: 10. 7. 2007).
7. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Fosamax (datum zadnje revizije besedila: 22. 10. 2004).
8. Schneyer CR. Calcium Carbonate and Reduction of Levothyroxine Efficacy. JAMA, 1998; 279 (10): 750.

## Hipertiroza in načrtovanje nosečnosti

mag. Katja Gombač Aver, mag. farm.

Bolnica, ki se je rodila leta 1978, se zdravi zaradi hipertiroze s tiamazolom. Odločila se je za uporabo peroralnih kontracepcijskih tablet, predpisali so ji tablete, ki vsebujejo etinilestradiol in ge-

stoden. Ko je v lekarni prvič dvignila kontracepcijske tablete, jo je zanimalo, ali jih lahko jemlje sočasno s tiamazolom in na kaj mora biti posebej pozorna.

Tiamazol zavira sintezo naravnih ščitničnih hormonov tetrajodotirozina in trijodotironina prek zavore vgrajevanja joda v organske snovi (jodotirozini) in prek zavore vezave jodotirozinov v ščitnične hormone. Zdravilo ne aktivira obstoječih ščitničnih hormonov (tistih, ki so uskladiščeni v žlezi ščitnici v obliki tireoglobulina, ali tistih v krvnem obtoku) in nima vpliva na učinke ščitničnih hormonov pri njihovi peroralni ali parenteralni uporabi (1).

Tiamazol se hitro absorbira, njegova biološka uporabnost je 93 %. Na absorpcijo vpliva hrana, zato je treba tiamazol jemati vedno na prazen želodec ali vedno s hrano, da se v organizmu vzpostavi in vzdržuje ustrezna serumska koncentracija učinkovine. Nepomembno se veže s proteini. Presnovi se večinoma v jetih prek CYP450. Zelo hitro se odstrani iz organizma z urinom, zato ga moramo jemati v rednih časovnih presledkih vsakih osem ur (1, 2, 3). Po priporočilih tirologov lahko tudi v daljših presledkih (npr. na 12 ur).

Estrogenski derivati, ki jih najdemo tudi v kontracepcijskih tabletah, se prav tako presnavljajo v jetih prek CYP450, in sicer prek podvrste 3A4 (2, 3). Vendar v literaturi ne najdemo navedb, da bi med peroralnimi kontraceptivi in tiamazolom zasledili klinično pomembne farmakokinetične interakcije. Obstajajo le posamezne študije, da estrogenski derivati, povečajo koncentracijo plazemskega proteina TBG (vezavni globulin za ščitnične hormone), kar vodi pri normalnem delovanju ščitnice do povečanja sinteze T4 in s tem vzpostavitve povišane ravni serumske koncentracije prostega T4 (2). Pri hipotiroidizmu je treba le na začetku jemanja kontracepcijskih tablet ali hormonskega nadomestnega zdravljenja ustrezno prilagoditi odmerke zdravil za zdravljenje ščitnice (5). Zato je priporočljivo približno 12 tednov po uvedbi zdravil, ki vsebujejo estrogene,

znova določiti raven ščitničnih hormonov v krvi.

Bolnica je po dveh letih jemanja kontracepcijskih tablet načrtovala nosečnost, zato se je odločila za prekinitev uporabe kontracepcijskih tablet. Zanimalo jo je, ali mora med nosečnostjo in dojenjem prekiniti tudi z uporabo zdravil za zdravljenje ščitnice.

Med nosečnostjo in dojenjem bolnica nadaljuje uporabo zdravil za zdravljenje bolezni ščitnice. Po potrebi preverimo raven ščitničnih hormonov v krvi in prilagodimo odmerke zdravil za zdravljenje ščitnice. Bolnici svetujemo, da pred načrtovano nosečnostjo, po prekinitvi kontracepcije, jemlje dvojni odmerek folne kisline, saj je znano, da kontracepcija znižuje nivo folne kisline v telesu.

V primeru zdravljenja hipotiroze in pri tem uporabe natrijevega levotiroksinata se nam odgovor ponuja sam. Učinkovina je sintezna različica človeku lastnega hormona in je glede na kategorijo zdravil, ki se uporabljajo v nosečnosti, razvrščena v skupino A glede na Food and Drug Administration (FDA) klasifikacijo. V skupino A sodijo tiste učinkovine, pri katerih kontrolirane raziskave pri nosečnicah niso dokazale, da bi snov škodovala otroku (4).

Pri hipertirozi se prednostno priporoča, da bolnica najprej obišče tirologa in si uredi porušeno hormonsko stanje ter nato načrtuje nosečnost. Pred načrtovano nosečnostjo se tirologi odločajo za dokončno zdravljenje – dajanje terapevtske doze radioaktivnega joda ali tiroidektomija. Pri nenačrtovani nosečnosti je treba nadaljevati jemanje zdravil za zdravljenje hipertiroze, vendar je treba izbrati med tistimi, ki čim manj prehajajo prek posteljice in se ne izločajo v materino mleko.

Obe pri nas registrirani učinkovini tiamazol in propiltiouracil sodita glede na Food and Drug Administration (FDA) klasifikacijo v skupino D zdravil, ki se uporabljajo v nosečnosti. To pomeni, da obstaja pozitiven dokaz škodljivosti za plod, vendar lahko dobro za mater v do-

ločenih primerih vseeno odtehta tveganje (4). Propiltiouracil je tista učinkovina, ki naj bi se v nosečnosti in pri dojenju uporabljala prednostno. Študije so pokazale, da vseeno manj prehaja prek krvno-posteljnične pregrade, ker se veže na plazemske beljakovine oziroma je pri pH 7,4 v ionizirani obliki (1, 2).

Med nosečnostjo in dojenjem se po priporočilu tirologa sme uporabljati tudi tiamazol, pri čemer se priporoča uporabo najmanjšega možnega odmerka zdravila, da zmanjšamo tveganje za nastanek hipotiroze pri materi in plodu (1, 2).

## Literatura:

1. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Athyrazol (datum zadnje revizije besedila: 22. 10. 2004).
2. Martindale 35<sup>th</sup> Ed., CD format, 2006.
3. ePocrates Online, <http://www.epocrates.com/>
4. Register zdravil R Slovenije, X izdaja, [http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg\\_zdravil2/pdf/nosecnost.pdf](http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg_zdravil2/pdf/nosecnost.pdf) (prenovljeno: 10. 7. 2007).
5. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1743–9.

## POMEMBNE SPREMEMBE INFORMACIJ O ZDRAVILIH

Milena Bergoč Radoha, mag. farm.

### Rosiglitazon – nove kontraindikacije in opozorila

Rosiglitazon (Avandia) je indiciran za zdravljenje sladkorne bolezni tipa II. Učinkovina je na voljo tudi v kombinaciji z metforminom (Avandamet) in glimepiridom (Avaglim). Rezultati meta analize 42 kliničnih študij, ki so bili objavljeni maja 2007 v *New England Journal of Medicine* (NEJM), kažejo na povečano tveganje za miokardni infarkt in smrt za-

radi srčno-žilnih vzrokov, vendar celotna umrljivost ni bila pomembno večja. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je oktobra 2007 v postopku ponovne ocene vseh razpoložljivih podatkov sklenil, da je razmerje med koristjo in tveganjem za rosiglitazon še naprej pozitivno, vendar je treba dopolniti navodilo za predpisovanje. V povzetku glavnih značilnosti zdravila je po zadnji odobreni spremembi k že znani kontraindikaciji pri bolnikih s srčnim popuščanjem dodana še kontraindikacija pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (nestabilna angina pectoris, miokardni infarkt z dvigom ali brez spojnice ST v EKG – STEMI in NSTEMI). Dodano je tudi opozorilo, da se pri bolnikih s simptomi ishemijske miokarda in pri bolnikih z boleznijo perifernih arterij uporaba rosiglitazona ne priporoča, ker podatki, ki so na voljo, kažejo, da je zdravljenje z rosiglitazonom lahko povezano z večjim tveganjem za pojav ishemičnih miokardnih dogodkov. V kliničnih preizkušanjih so pri uporabi rosiglitazona v kombinaciji z inzulinom poročali o večji pojavnosti srčnega popuščanja, zato se sočasno zdravljenje lahko uvede le v izjemnih primerih in pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Dopolnjeno je tudi poglavje o neželenih učinkih. Celotni povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo za zgoraj našeta zdravila so dostopni na [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net) s povezavo na register zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku.

### **Izotretinoin – program zaščite pred zanositvijo**

Izotretinoin (Roaccutane) se uporablja za zdravljenje hujših oblik aken (kot so nodulocistične ali konglobirane akne ali akne, ki povzročajo trajne brazgotine), odpornih na ustrezne standardne oblike zdravljenja s sistemskimi antibiotiki in lokalno terapijo. Znano je, da je zdravilo močno teratogeno in da izpostavljenost ploda izotretinoinu lahko vodi v prirojene okvare. Nosečnost (in dojenje) je med zdravljenjem absolutno kontraindicirana in še pet tednov po

končanem zdravljenju bolnice ne smejo zanositi. Zdravilo Roaccutane je pri ženskah v rodni dobi zato treba predpisati v skladu s sprejetim programom zaščite pred zanositvijo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v okviru programa pripravil izobraževalno gradivo, ki vključuje:

- navodila zdravnikom pri predpisovanju zdravila (informacije o tveganjih in resnosti okvar ploda in navodila za predpisovanje v skladu s programom),
- kontrolni seznam pred predpisovanjem (seznam vseh kriterijev in zahtev, ki morajo biti izpolnjeni pred pričetkom zdravljenja),
- soglasje z zdravljenjem z zdravilom (ki ga podpiše vsaka bolnica pred izdajo prvega recepta),
- informacije za bolnike (informacije in navodila o zdravljenju ter z njim povezana tveganja, vsak bolnik naj bi knjižico prejel ob izdaji prvega recepta),
- knjižico o kontracepciji (obširen vir informacij o metodah zaščite pred zanositvijo, knjižico naj bi prejela vsaka bolnica),
- navodila farmacevtom pri izdajanju zdravila (opis programa s poudarkom na omejitvi izdajanja zdravila).

Zahteve programa je treba upoštevati pri vsakem obisku bolnice v rodni dobi – pri prvem obisku, kontrolnih obiskih in na koncu zdravljenja. Zdravilo lahko predpiše le dermatolog. Ženskam v rodni dobi je zdravilo lahko predpisano za največ 30 dni zdravljenja, za nadaljevanje je potreben nov recept. Veljavnost recepta je 7 dni. Pri izdajanju zdravila moškemu bolniku ni omejitev. Izobraževalno gradivo vsebuje le informacije v zvezi s programom zaščite pred zanositvijo, natančnejša navodila o predpisovanju zdravila, kontraindikacijah, tveganjih, povezanih z zdravljenjem, in neželenih učinkih so v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

### **Moksifloksacin (Avelox) – pomembne informacije o resnih neželenih učinkih**

Znano je, da moksifloksacin oslabi delovanje jeter. Na podlagi ocene vseh prejetih poročil o resnih in celo smrtnih primerih hepatotoksičnih učinkov in buloznih kožnih reakcij npr. Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN) sta povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo dopolnjena z novimi informacijami in priporočili:

- Zdravljenje z moksifloksacinom spremljata tveganje za fulminantni hepatitis, ki lahko povzroči smrtno nevarno jetrno odpoved, in tveganje za bulozne kožne spremembe npr. Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize, ki prav tako lahko ogrožajo življenje.
- Zaradi nezadostnih kliničnih podatkov je uporaba moksifloksacina kontraindicirana pri bolnikih z oslabiljeno jetrno funkcijo (Child Pugh C) in pri bolnikih s povečanimi vrednostmi transaminaz (ki so več kot petkrat večje od normalnih).
- Zdravniki naj bodo pozorni na zgodnje znake in simptome hude okvare jeter in buloznih kožnih reakcij. Bolnike je treba opozoriti, naj pri takšnih simptomih takoj prenehajo jemanje zdravila in naj se posvetujejo z zdravnikom. Znaki in simptomi hude okvare jeter so hitro razvijajoča se astenija, ki jo spremljajo zlatenica, temen urin, nagnjenost h krvavitvam in jetrna encefalopatija.
- Obenem velja poziv strokovnemu osebju, da poroča o vsakem sumu na neželene učinke pri bolnikih, ki se zdravijo z moksifloksacinom.