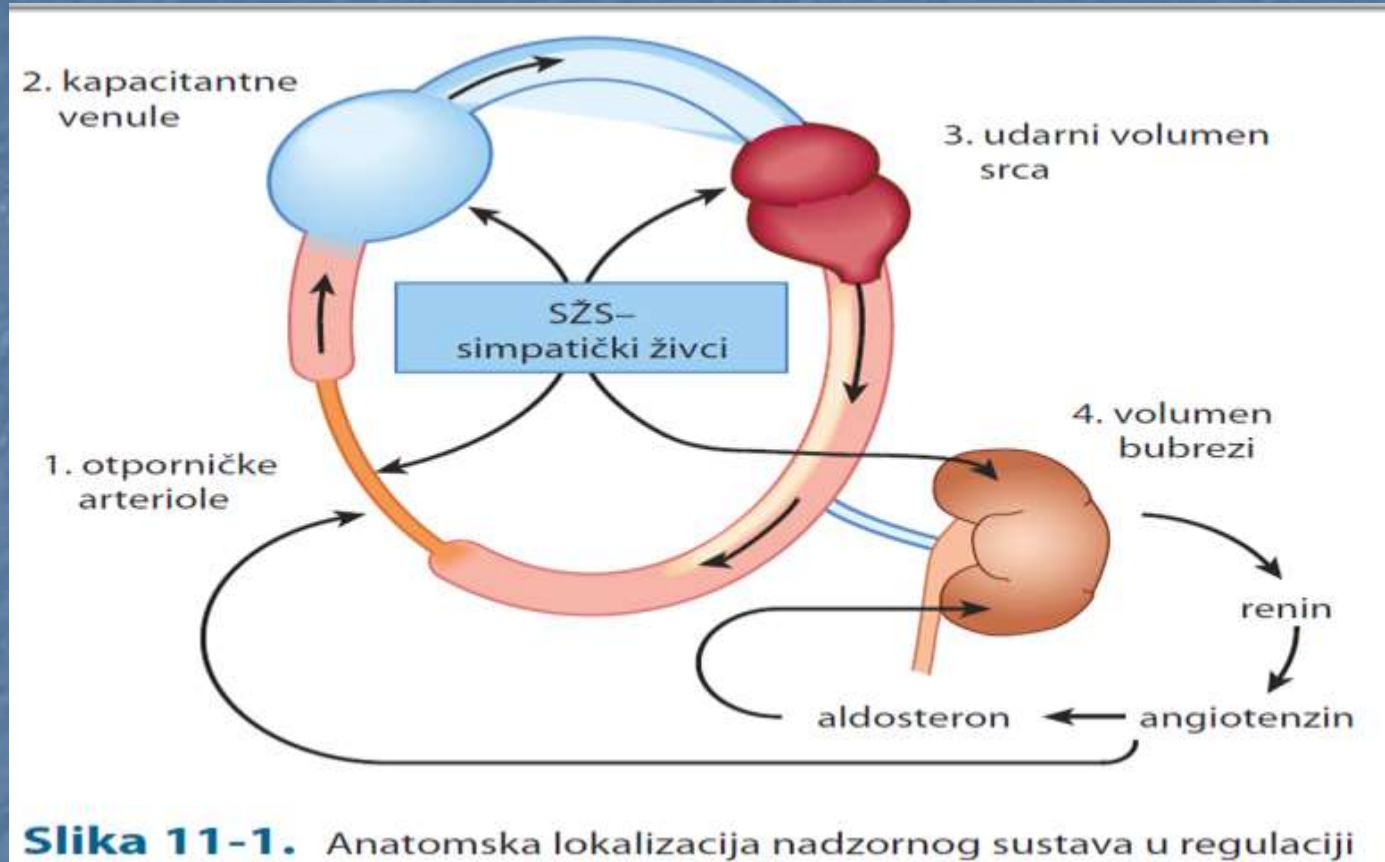


# Lijekovi za liječenje hipertenzije

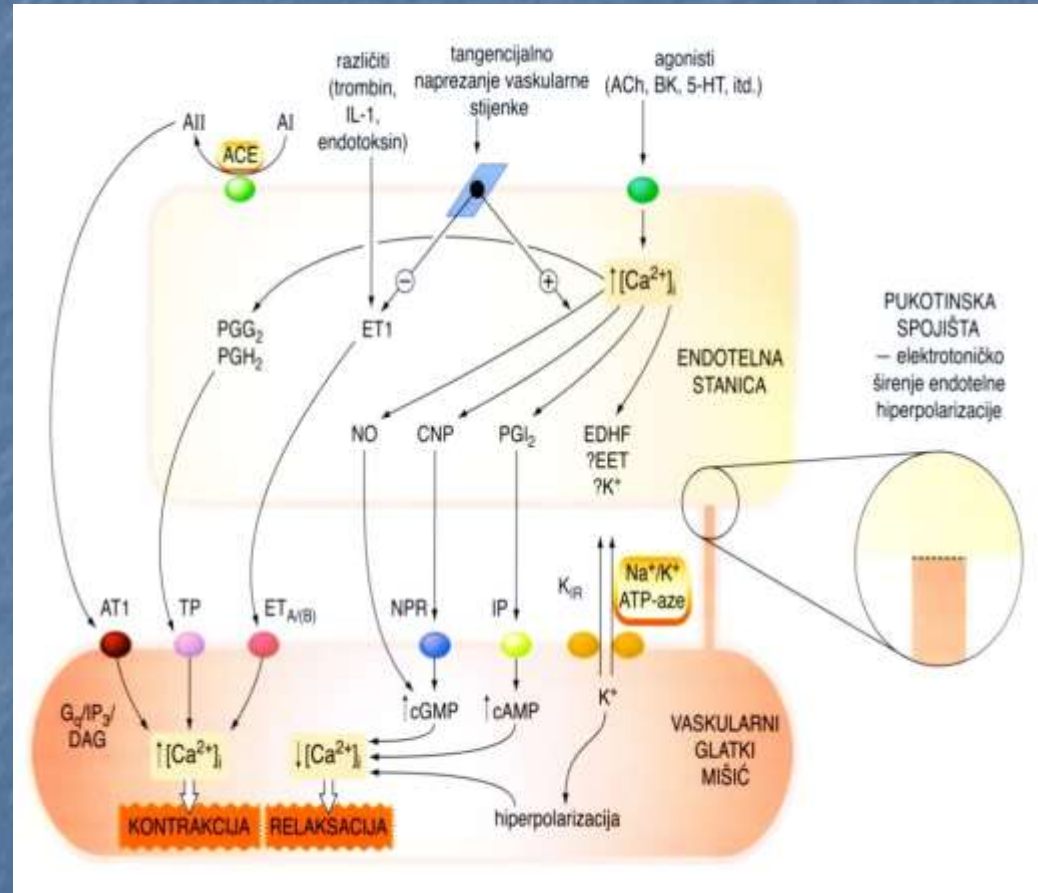
# Normalna regulacija krvnog tlaka



- $\text{Tlak} = \text{minutni volumen} \times \text{periferni otpor}$
- $\text{Minutni volumen} = \text{frekvencija} \times \text{udarni volumen}$

# KONTROLA TONUSA KRVNIH ŽILA

- Koncentracija kalcija bitan faktor
- Endotel
- Glatki mišići
- Prostaciklini
- Dušikov oksid – EDRF
- Angiotenzin
- EDHF
- C-natriuretski peptid
- Endotelin

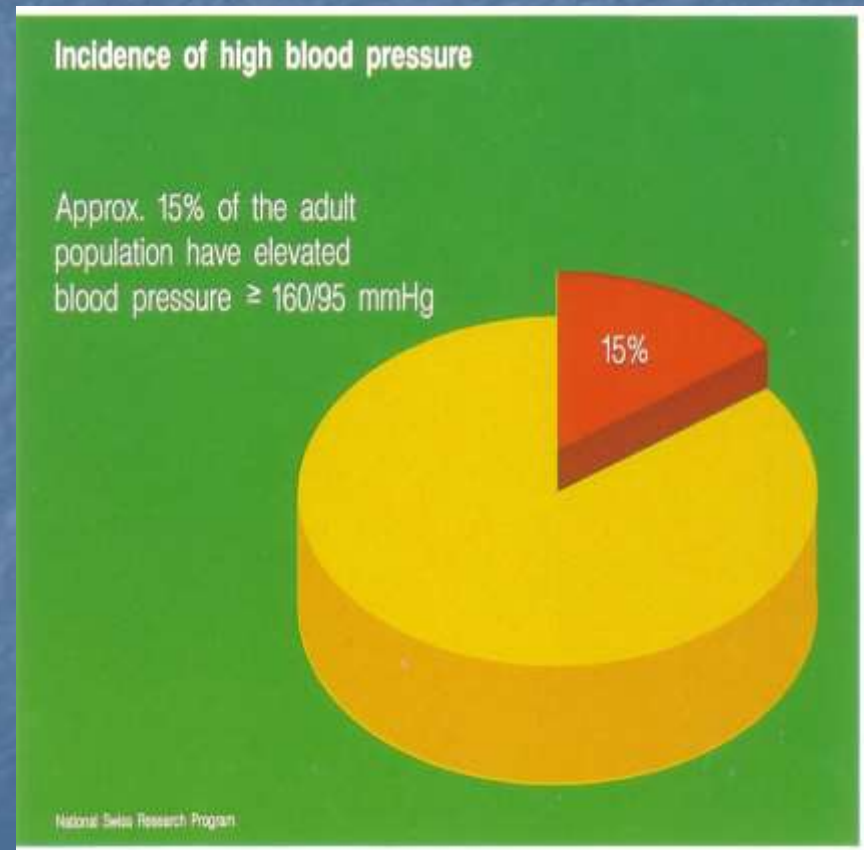


# Podjela hipertenzije ESH-ESC

|                                   | sistolički tlak (mmHg) | dijastolički tlak (mmHg) |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Optimalan                         | <120                   | <80                      |
| Normalan                          | 120-129                | 80-84                    |
| Visoko normalan                   | 130-139                | 85-89                    |
| Hipertenzija 1. stupnja           | 140-159                | 90-99                    |
| Hipertenzija 2. stupnja           | 160-179                | 100-109                  |
| Hipertenzija 3. stupnja           | >180                   | >110                     |
| Izolirana sistolička hipertenzija | >140                   | <90                      |

# Učestalost hipertenzije

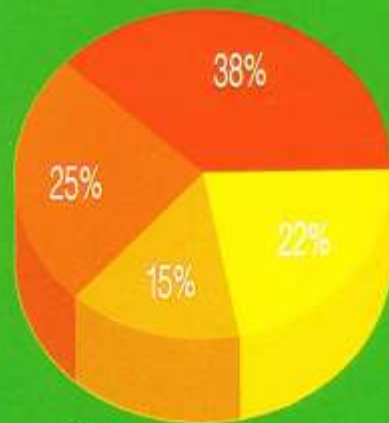
- 28-45% populacije  
boluje od hipertenzije
- 79% populacije starije  
od 65 godina boluje  
od hipertenzije



# HIPERTENZIJA

Proportion of known hypertensives, treatment and control of hypertension

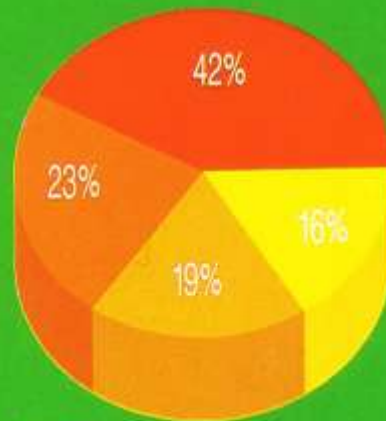
Men



n=237

Known, treated, controlled  
Known, treated, uncontrolled

Women



n=217

Known, not treated  
Not treated

- Učinkovitost liječenja

- pravilo polovine

- samo se 12.5%

bolesnika učinkovito

liječi

# HIPERTENZIJA

- vrijednost arterijskog tlaka veća od **140/90 mmHg**
- očekivano trajanje života muškarca s 35 godina i tlakom **120/80 je 76 godina**
- s tlakom **130/90 je 67.5 godina**
- s tlakom **150/100 je 55 godina**

# HIPERTENZIJA

## Causes of hypertension

90% primary (essential) hypertension



10% secondary hypertension

3% renovascular

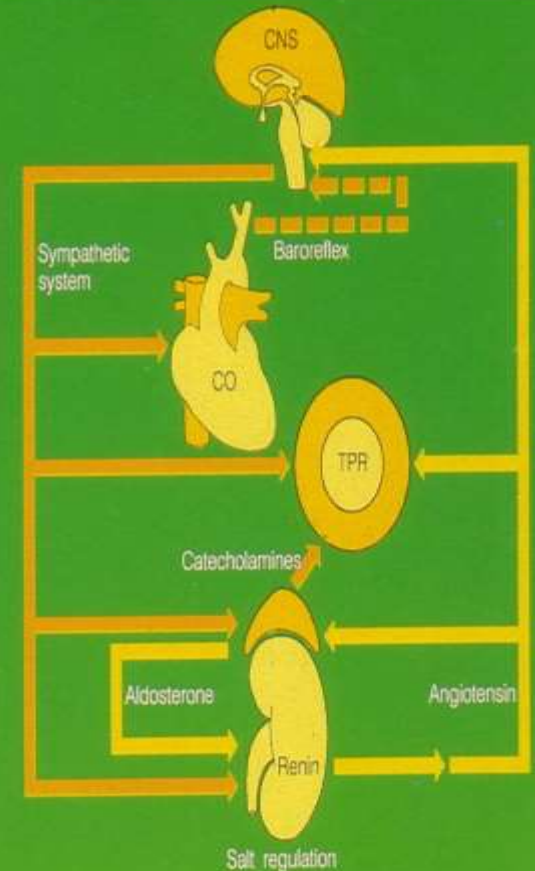
3% renal parenchymal, unilateral

3% renal parenchymal, bilateral

1% endocrine and other

## Pathophysiology of primary (essential) hypertension

Stress, sympathetic nervous system  
(Salt)  
Genetic (unknown) factor

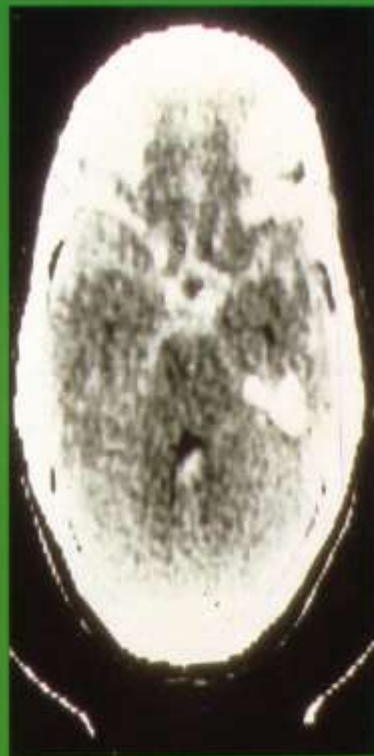




# HIPERTENZIJA

## Causes of neurogenic hypertension

Increased intracranial pressure  
Subarachnoid hemorrhage  
Cerebrovascular accident  
Neoplasms  
Poliomyelitis  
Guillain-Barré syndrome



## Hypertension in pregnancy

### Toxemia

Edema  
Proteinuria  
Hypertension

### Preeclampsia

Headache  
Flickering in front of the eyes  
Nausea  
Vomiting

### Eclampsia

Convulsions



# HIPERTENZIJA

## Organ damage: heart

Left ventricular hypertrophy  
in ECG



Cardiomegaly in  
chest X-ray

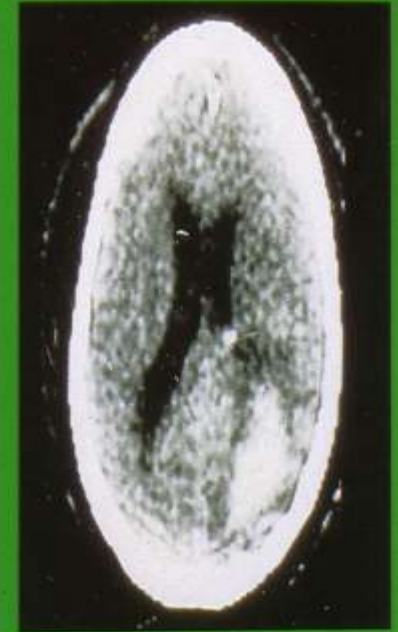


## Organ damage: CNS

Ischemia



Hemorrhage



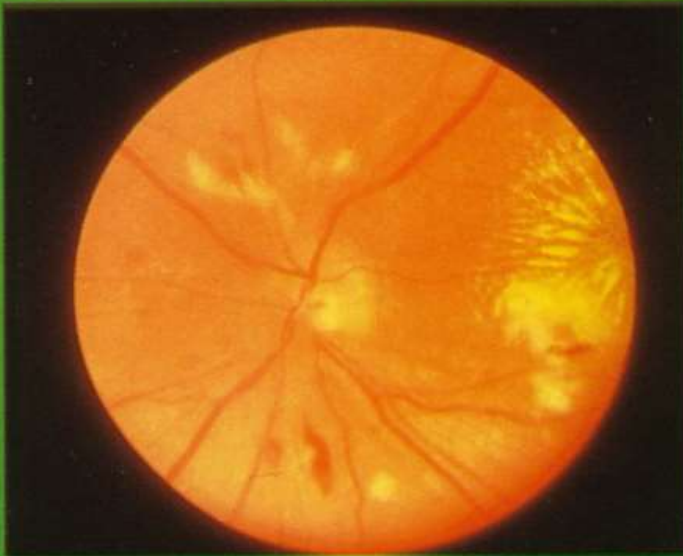
# HIPERTENZIJA

## Organ damage: retina

Fundus hypertonicus stage III

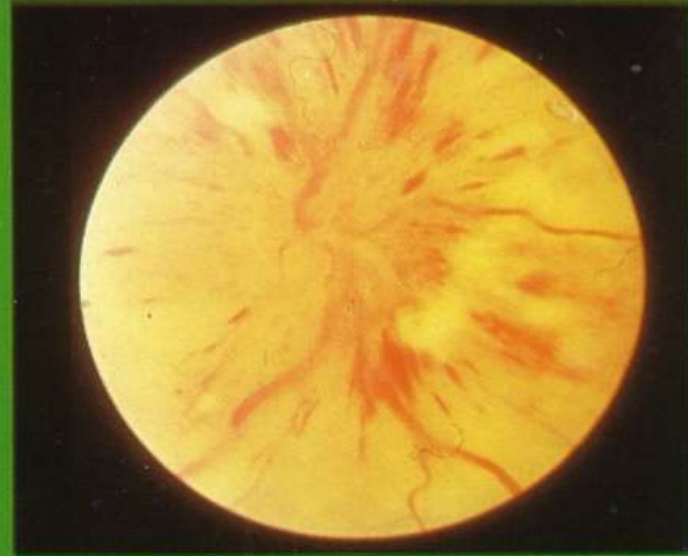
Hemorrhages

Cotton wool spots



Fundus hypertonicus stage IV

Papilledema



# HIPERTENZIJA – TERAPIJA

## Dijetni režim

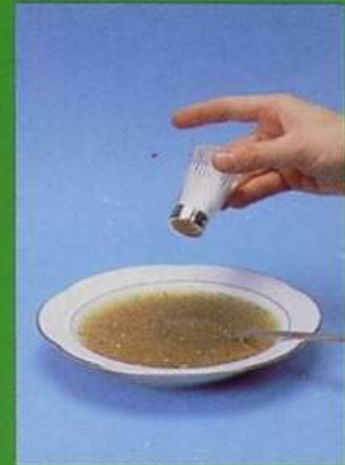
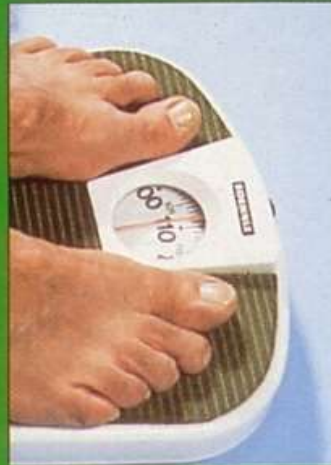
### Non-drug therapy

Weight reduction

Salt restriction

Abstinence from smoking

Exercise



# HIPERTENZIJA – TERAPIJA

## Dijetni režim

### ■ PREDNOSTI NEFARMAKOLOŠKOG PRISTUPA

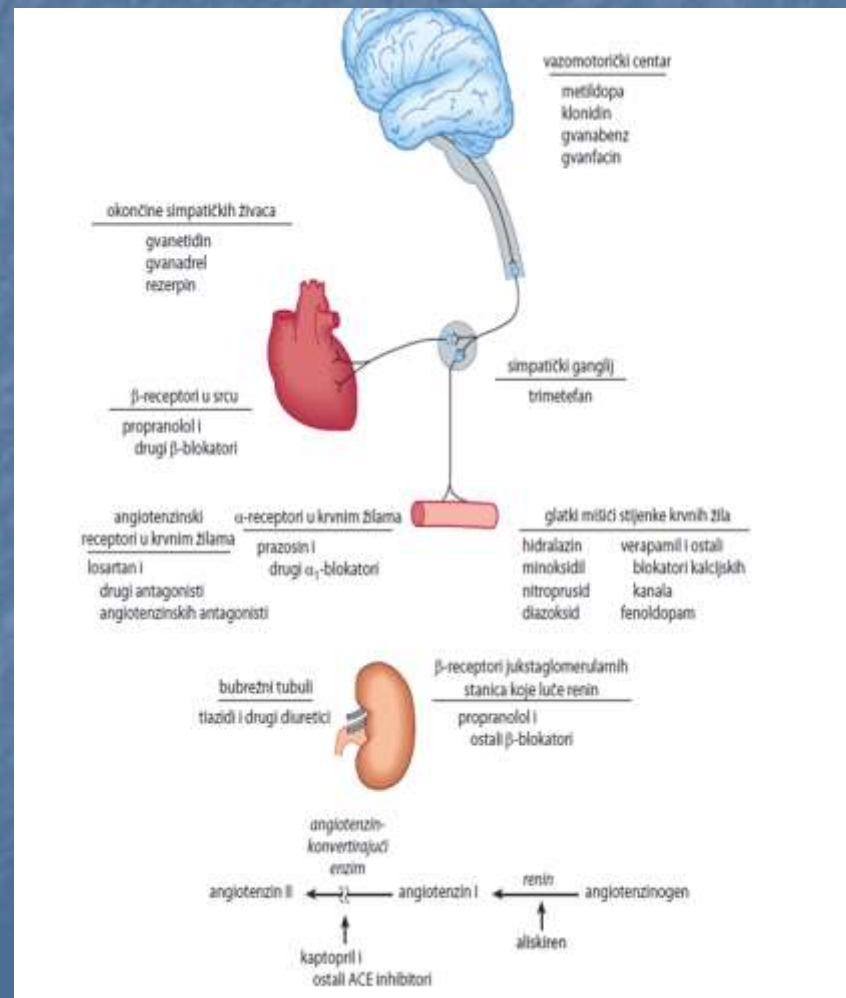
- Značajno sniženje tlaka bez lijekova
- Pojačavanje djelovanja lijekova
- Smanjenje hipertrofije lijevog ventrikula
- Smanjenje nuspojava lijekova (hipokalemija, hiperlipidemija)

### ■ NEDOSTACI NEFARMAKOLOŠKOG PRISTUP

- Zahtjeva puno rada, skup ?????
- Zahtjeva visoku motivaciju pacijenta i liječnika
- Zahtjeva stalno praćenje i poboljšavanje
- Ne štiti od kardiovaskularnih događaja kao lijekovi

# HIPERTENZIJA – TERAPIJA LIJEKOVIMA

- Diuretici
- Simpatolitici
  - Beta blokatori
  - Alfa blokatori
  - Centralni antihipertenzivi
- Izravni vazodilatatori
  - Antagonisti kalcija
- Inhibitori RAAS
  - ACE inhibitori
  - Blokatori AT receptora



# DIURETICI

- Tiazidski diuretici, diuretici henleove petlje, kombinacije
- Hidroklortiazid, klortalidon, indapamid, furosemid, torasemid
- Uglavnom prva linija
- Smanjuju volumen izvanstanične tekućine i minutni volumen, smanjuju periferni otpor



# DIURETICI

- 10-15 mmHg – sniženje tlaka
- kombinacije
- Smanjuju učestalost CVI i IM, hipertrofiju lijeve klijetke
- Liječenje sistoličke hipertenzije

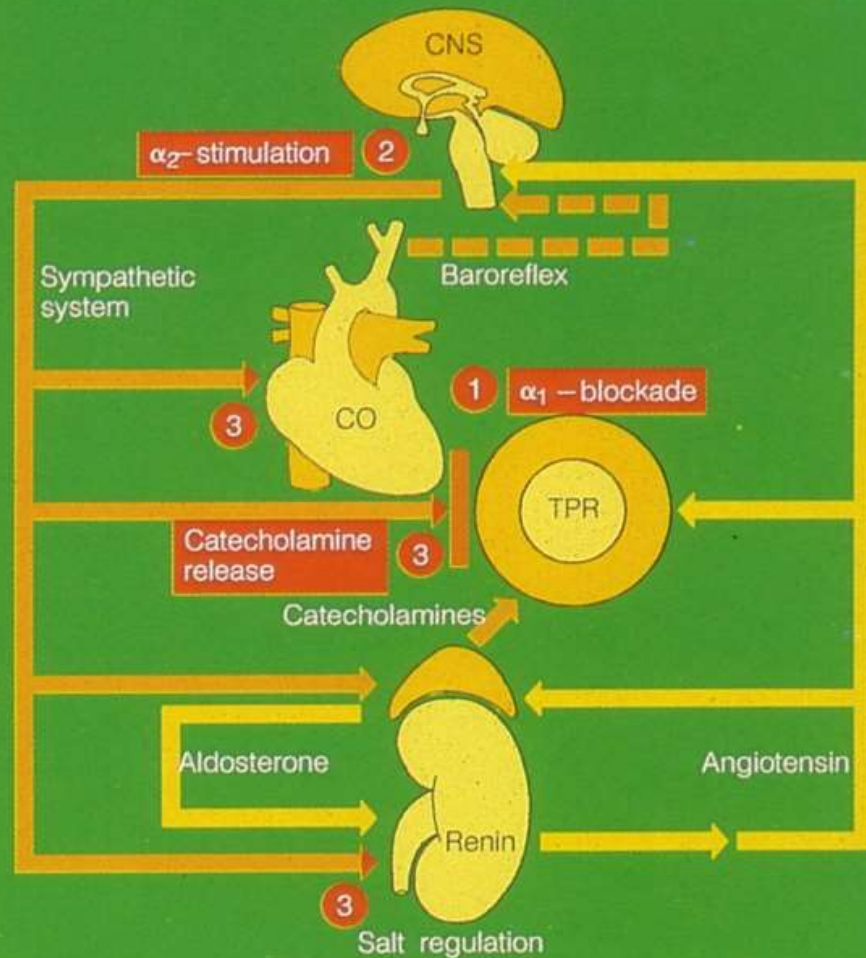
| Diuretics   |   |
|---|---|
| Main adverse reactions  |   |
| General   | Lethargy<br>Systemma<br>Orthostasis<br>Impotence                                  |
| Potassium-sparing<br>Hyperkalemia<br>Gynecomastia, metrorrhagia<br>(Spironolactone) | Potassium-eliminating<br>Hyperkalemia<br>Hyperuricemia<br>Possibly hyperlipidemia |
| Caution<br>Renal failure<br>Acidosis  | Caution<br>Digitalis  |



# SIMPATOLITICI

## Sympatholytics

### Modes of action

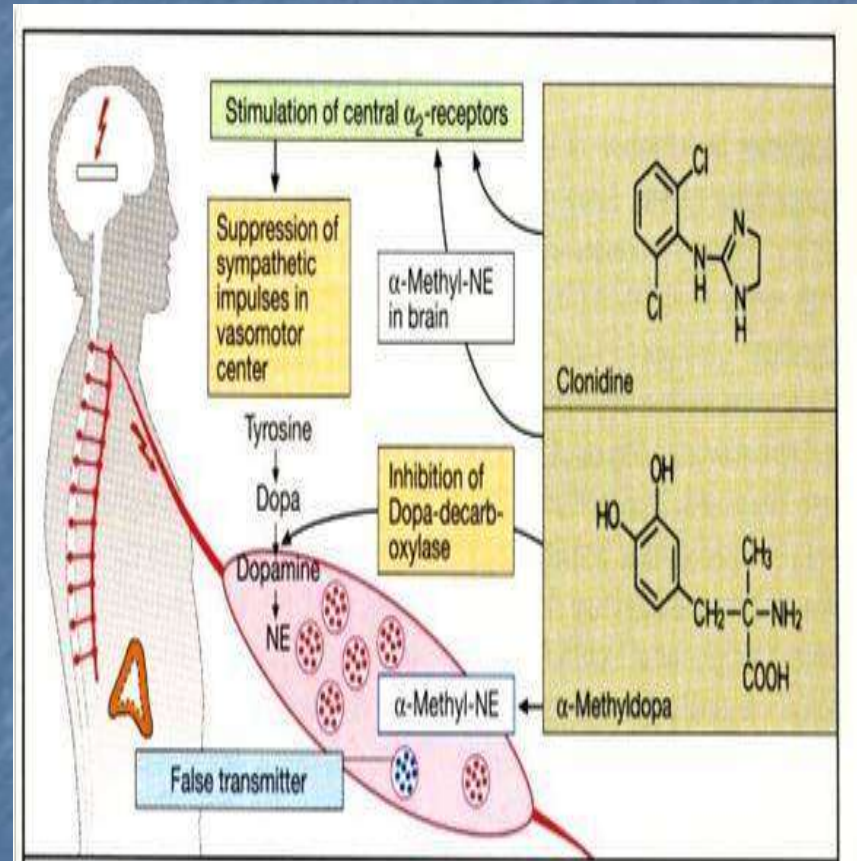


# ANTIHIPERTENZIVI SA DJELOVANJEM NA CNS

- **KLONIDIN, MOKSONIDIN**
- Stimulacija alfa 2 receptora, parcijalni agonist alfa1 - periferija, hipotalamus, produljena moždina
- Blokada imidazolskih receptora
- Smanjuje udarni volumen i frekvenciju, povećava protok u bubrezima
- Dobra apsorpcija, transdermalni pripravci, poluvijek 12 sati
- Postupno snižavanje doze zbog hipertenzivnih kriza
- **Nuspojave:** sedacija, suha usta, probavni poremećaji, impotencija, depresija

# ANTIHIPERTENZIVI SA DJELOVANJEM NA CNS

- **METILDOPA**
- Lažni prekursor katekolamina, agonist alfa receptora u CNSu
- Djeluje na alfa 1 i 2 receptore
- Liječenje **hipertenzije u trudnoći**
- **Nuspojave:** parkinsonizam, sedacija, ginekomastija, retencija vode, agranulocitoza, oštećenje jetre, ort. hipotenzija, noćne more
- GVANABENZ, GVANFACIN

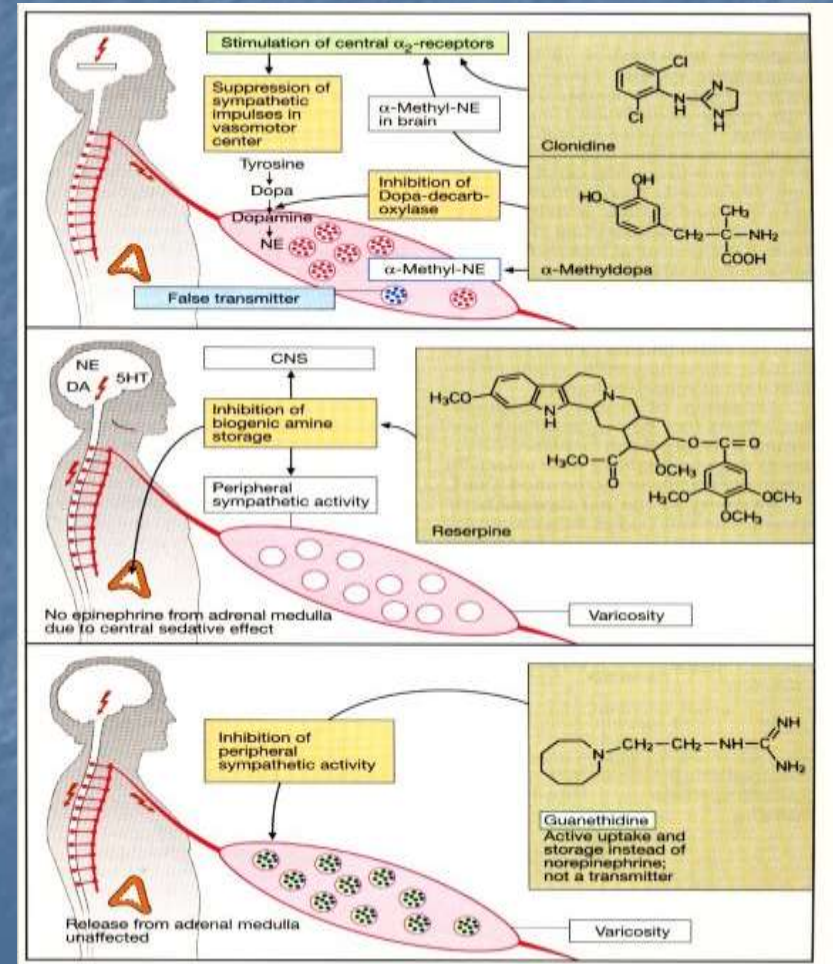


# GANGLIOPLEGICI

- **TRIMETAHAN**
- Blokada nikotinskih receptora u vegetativnim ganglijima
- Blokada simpatikusa i parasimpatikusa
- Brojne nuspojave – rijetka primjena
- Hipertenzivne krize, disekantne aneurizme i neurokirurški zahvati

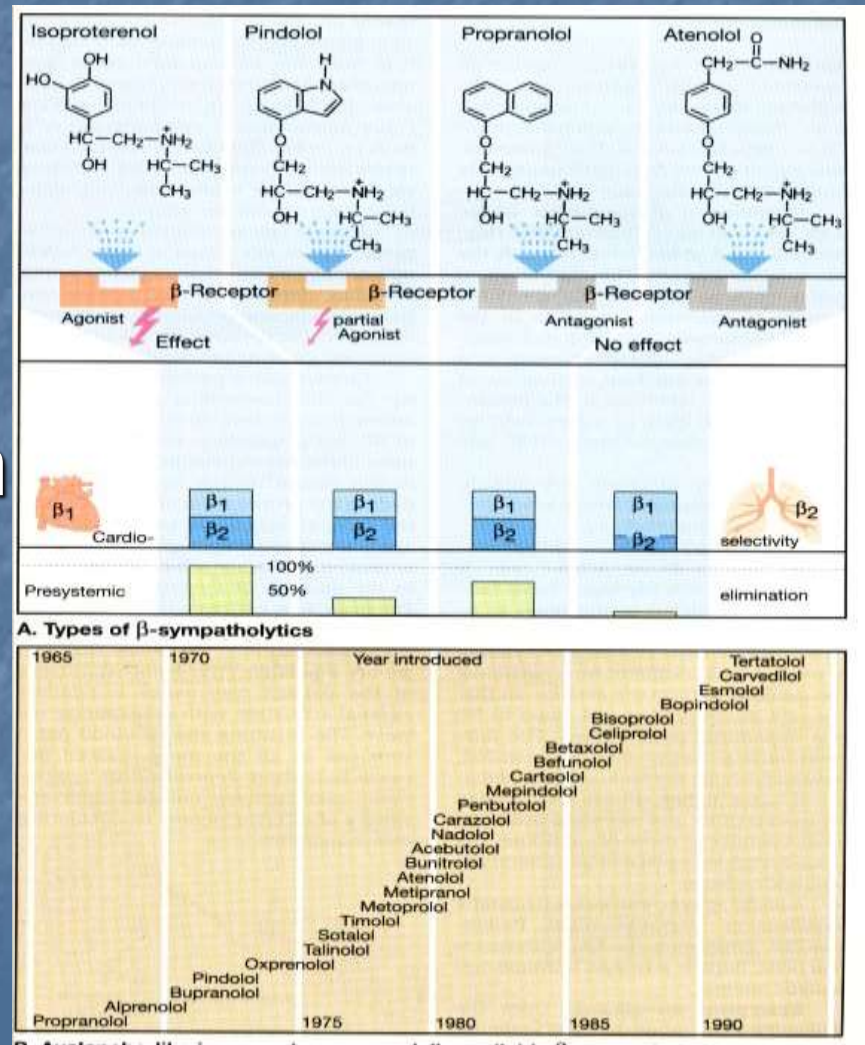
# BLOKATORI ADRENERGIČNIH NEURONA

- Snažni antihipertenzivi  
- farmakološka simpatektomija
- Ometaju funkciju sinaptičkih mjehurića
- **GVANETIDIN** – ulazi u vezikule i izbacuje NA
- **REZERPIN** – ireverzibilna blokada vezikularnog unositelja



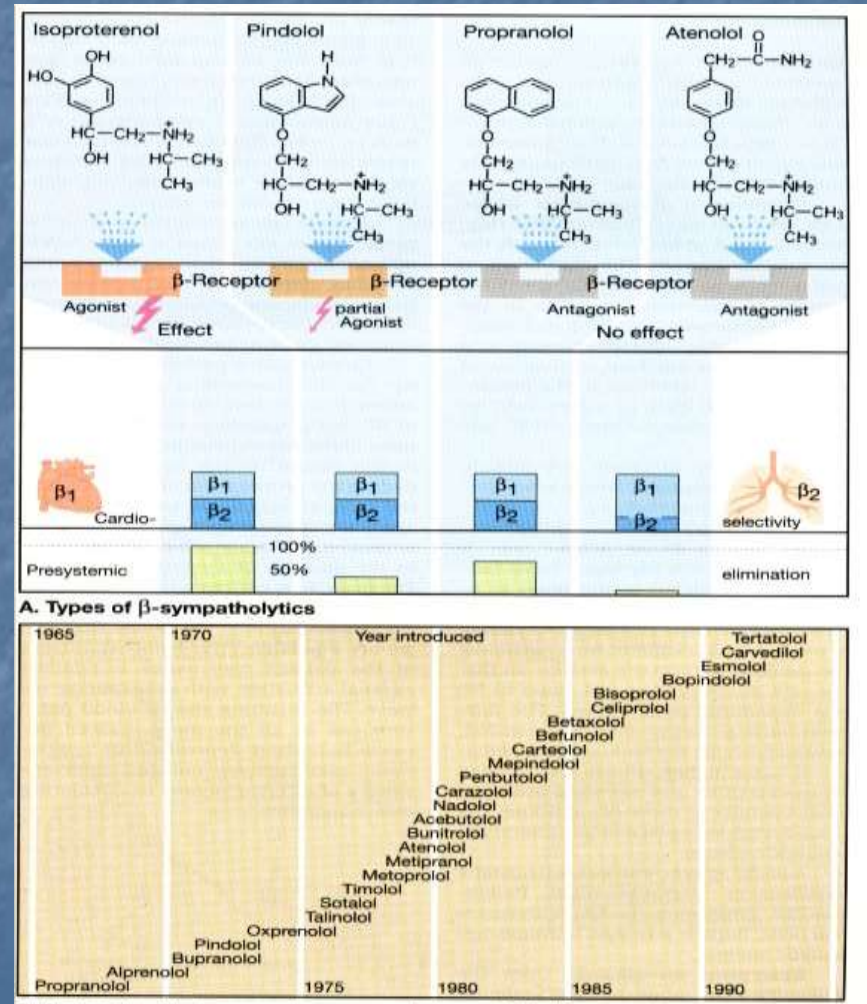
# ANTAGONISTI BETA RECEPTORA

- Neselektivni antagonisti beta receptora – PROPRANOLOL – prototip beta blokatora
- Selektivni blokatori beta 1 receptora – ATENOLOL, METOPROLOL, BISOPROLOL



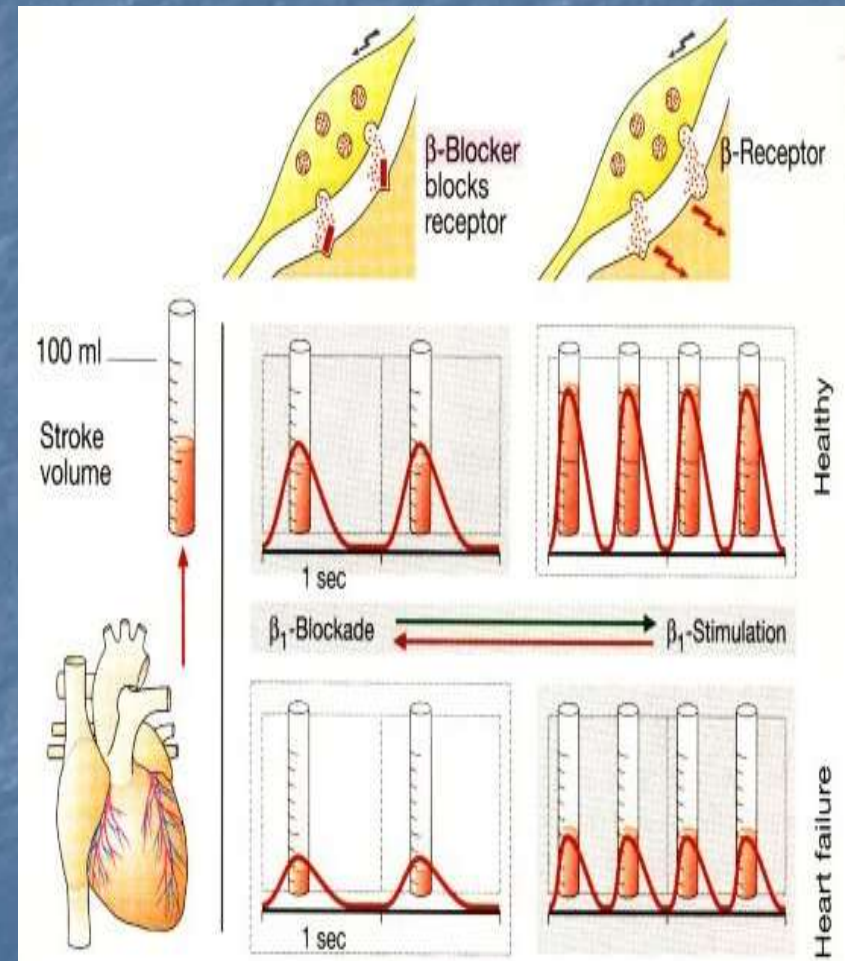
# ANTAGONISTI BETA RECEPTORA

- **Parcijalni agonisti beta receptora – PINDOLOL, ACEBUTOLOL**
- **Neselektivni antagonisti alfa i beta receptora – LABETALOL, KARVEDILOL**
- **Nebivolol, esmolol**



# ANTAGONISTI BETA RECEPTORA

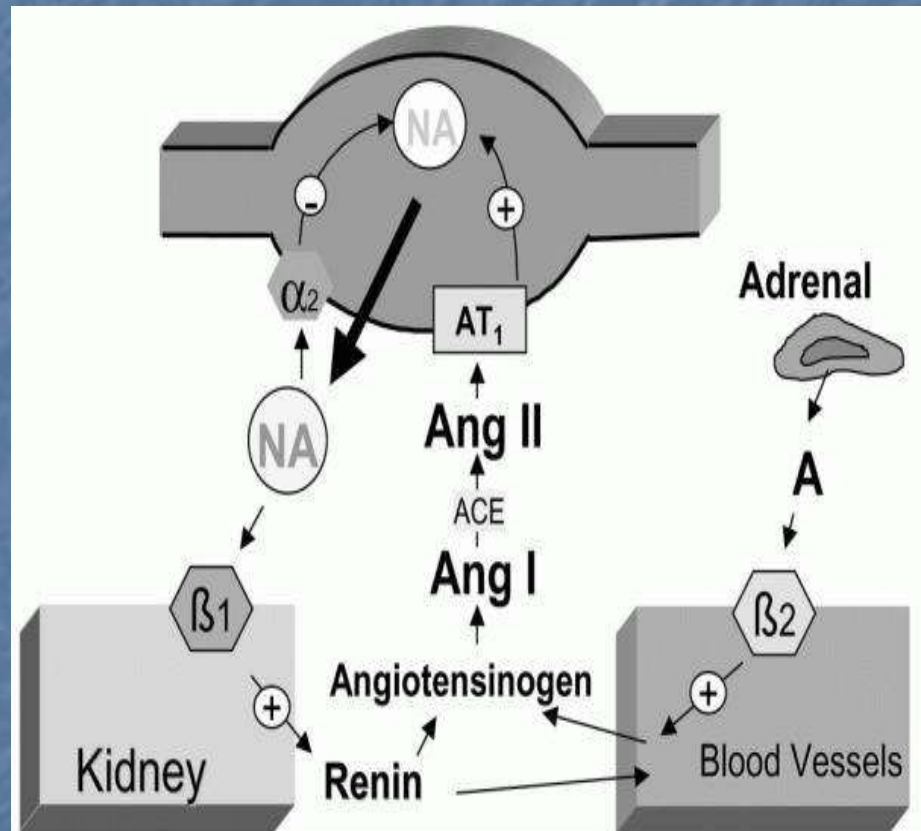
- UČINCI NA KVS
- Smanjuju snagu srčane kontrakcije
- Smanjuju srčanu frekvenciju
- Smanjuju minutni volumen
- Smanjuju potrošnju kisika
- Usporavaju AV provođenje





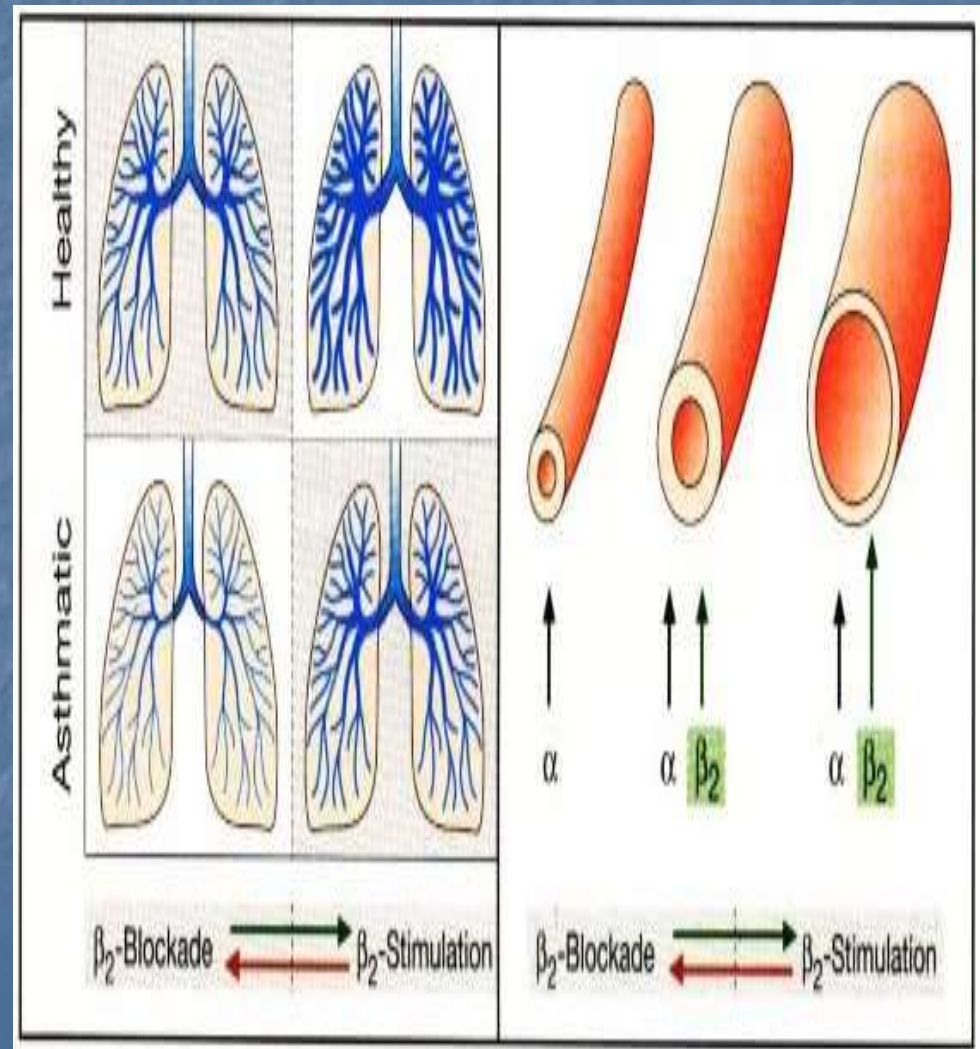
# ANTAGONISTI BETA RECEPTORA

- OSTALI UČINCI
- Smanjuju otpuštanje renina
- Smanjuju lipolizu
- Smanjuju glikogenolizu
- Smanjuju središnju simpatičku aktivnost



# ANTAGONISTI BETA RECEPTORA

- NEPOŽELJNI UČINCI
- zatajenje srca
- bradikardija
- astma
- hipoglikemija
- umor
- hladni ekstremiteti
- seksualna disfunkcija
- sedacija
- depresija



# BLOKATORI ADRENERGIČNIH ALFA RECEPTORA

- Alfa 1 i alfa 2 receptori
- Neselektivni i selektivni blokatori
- Neselektivni: **Fentolamin**
- **Fenoksibenzamin** – ireverzibilna blokada alfa receptora
- Liječenje i dijagnoza feokromocitoma

# BLOKATORI ADRENERGIČNIH ALFA RECEPTORA

- **PRAZOSIN, DOKSAZOSIN, TERAZOSIN**: selektivni alfa 1 blokator
- Ortostatska hipotenzija, tahikardija, impotencija
- Liječenje visokog tlaka i hipertrofije prostate
- **URAPIDIL** – blokira alfa 1 i 5HT receptora – hipertenzivne krize

## Sympatholytics

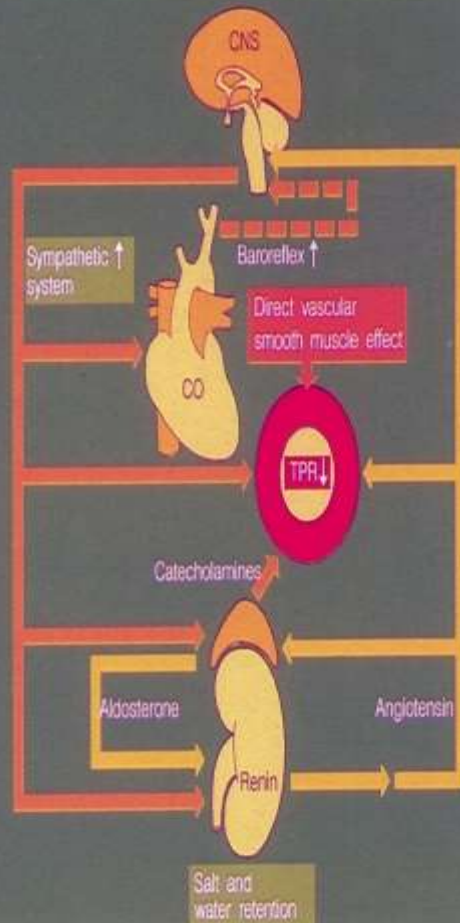
### Main adverse reactions

|                       |   |
|-----------------------|---|
| 1. Prazosine          | Orthostasis on first dose and when dosage is increased    |
| 2. General            | Sedation, depression, dryness of mouth, sexual function ↓ |
| Clonidine, guanfacine | Rebound hypertension on withdrawal                        |
| Methyldopa            | Orthostasis, hepatitis, hemolytic anemia                  |
| 3. Debrisoquine       | Orthostasis   |
| Reserpine             | Depression, gastrointestinal bleeding                     |

# VAZODILATATORI

## Vasodilators

### Action



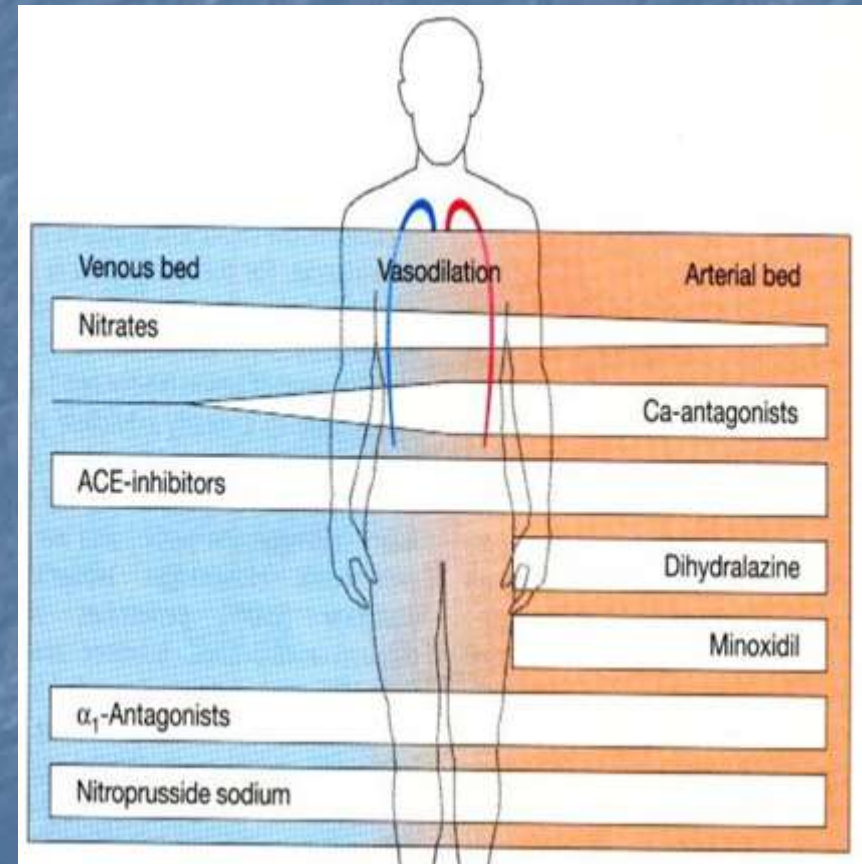
## Vasodilators

### Dosage and pharmacological characteristics

|  | Dose in mg/day                      | Pharmacological characteristics         |
|--|-------------------------------------|---|
| Hydralazine                                    | 50 – 200                            | Augments renal and cerebral blood flows |
| Endralazine                                    | 10 – 20                             |   |
| Minoxidil                                      | 5 – 60                              | Potent oral vasodilator                 |
| Sodium nitroprusside<br>i.v. emergency therapy | 3 $\mu$ g/kg/min<br>Dose adjustment |   |

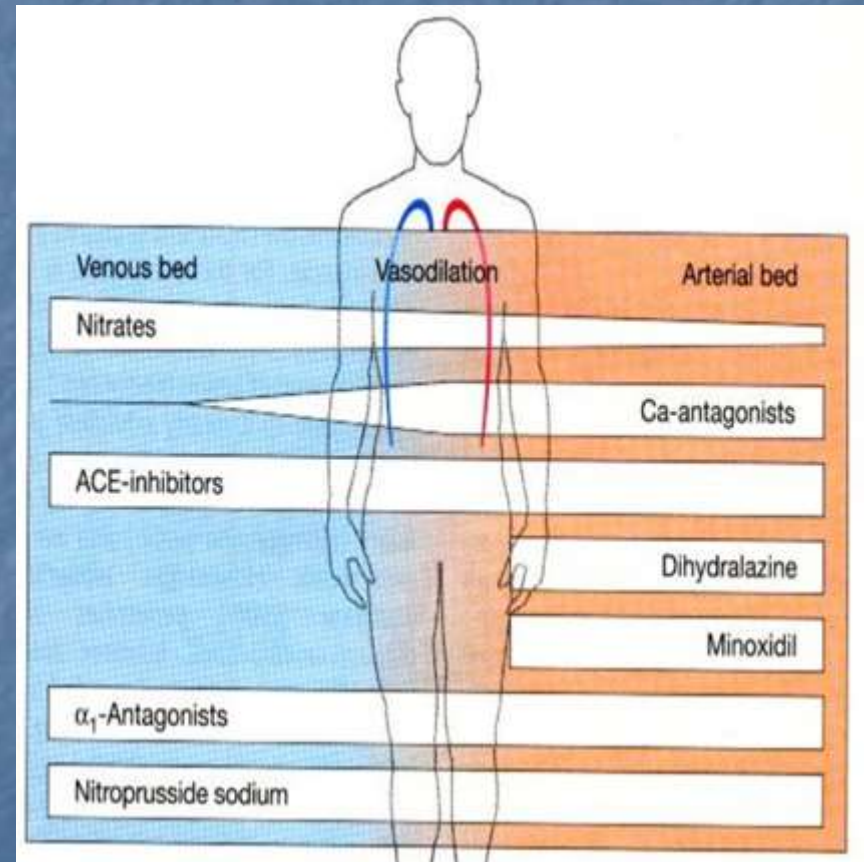
# VAZODILATATORI

- **HIDRALAZIN**
- Oslobađa NO iz endotela
- Jači učinak na arteriole i dijastolički tlak
- Aktivacija kompenzacijskih mehanizama – neophodna kombinacija s drugim lijekovima
- Brza i spora acetilacija
- Liječenje hipertenzije u trudnoći
- **Nuspojave:** tahikardija, glavobolja, znojenje, crvenilo, lupus eritematodes, tromboflebitis



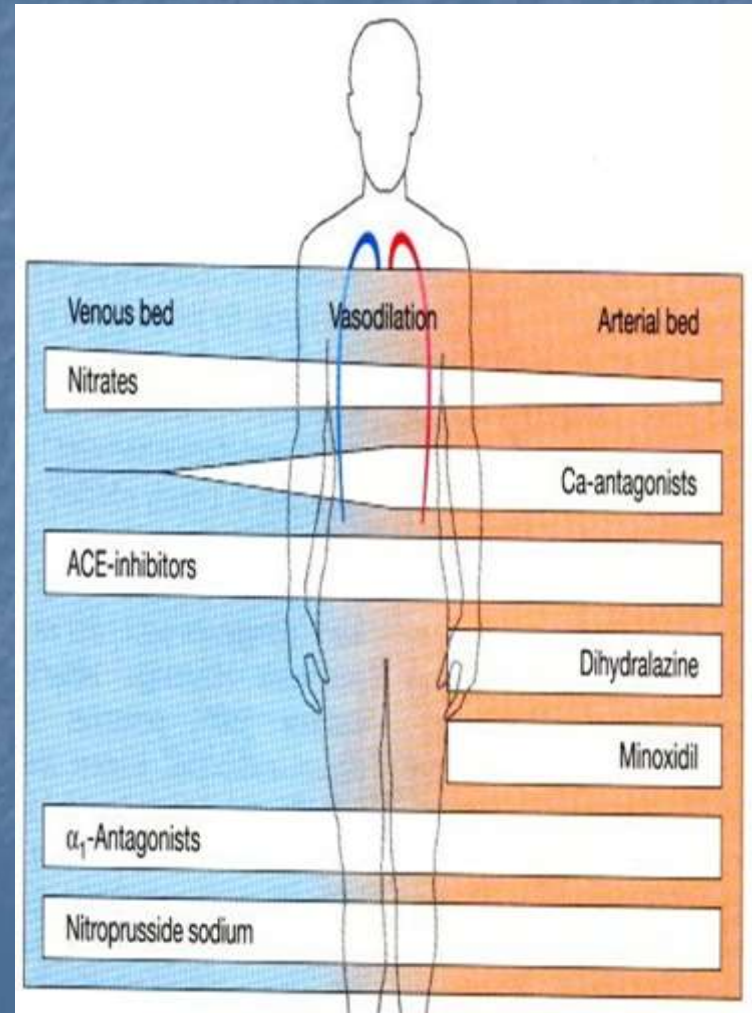
# VAZODILATATORI

- **MINOKSIDIL**
- Otvara kalijeve kanale
- Širi arteriole, smanjuje sistolički i dijastolički tlak
- Kombinacije s drugim antihipertenzivima
- Lokalno se primjenjuje kod alopecije
- **Nuspojave:** hipertrihoza, zastoje tekućine, palpitacije



# VAZODILATATORI

- **NATRIJ-NITROPRUSID**
- Jaki antihipertenziv
- Parenteralna primjena - infuzija
- Osjetljiv na svjetlost
- Liječenje hipertenzivnih kriza i zatajenja srca
- U kontaktu s eritrocitima stvara NO
- Širi vene i arterije
- Brzi nastup djelovanja i brzi prestanak
- **Nuspojave:** acidoza, aritmije, hipotenzija, trovanje cijanidima





# VAZODILATATORI

- **DIAZOKSID**
- Intravenska primjena
- Liječenje hipertenzivnih kriza
- Aktivira kalijeve i o ATP-u ovisne kalijeve kanale
- Jaka veza s albuminima
- **Nuspojave:** smanjuje lučenje inzulina, retencija vode, hipotenzija, CVI, IM – zbog aktivacije simpatikusa

# VAZODILATATORI

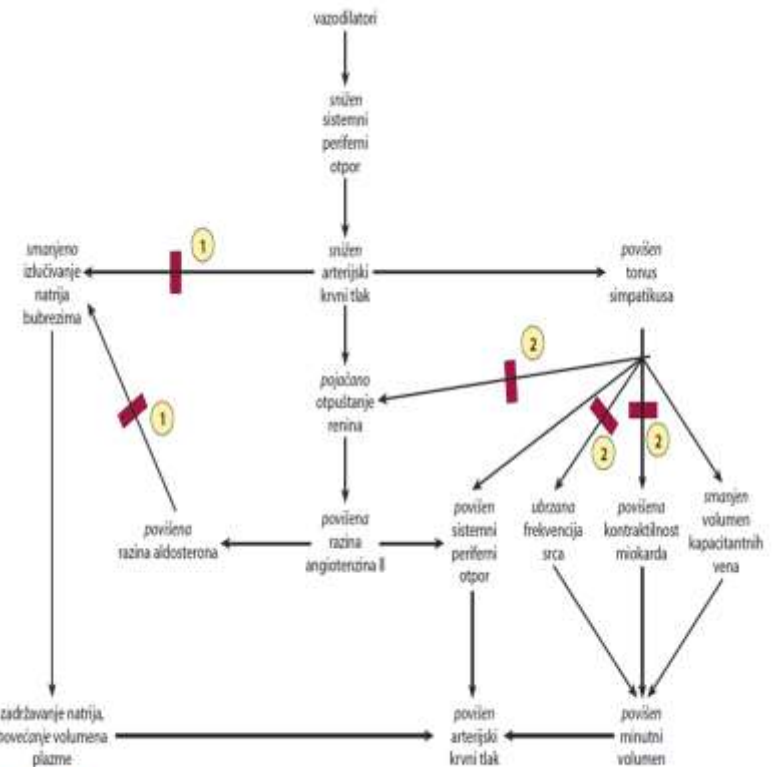
- **FENOLDOPAM**
- Agonist D1 receptora
- Dilatacija arteriola i natriureza
- Liječenje hipertenzivnih kriza – infuzija
- Nuspojave: glavobolja, crvenilo lica, tahikardija, glaukom

# VAZODILATATORI

**Tablica 11-3.** Mehanizmi djelovanja vazodilatatora

| Mehanizam  | Primjeri  |
|--|---|
| otpuštanje dušikova oksida iz endotela   | nitroprusid, hidralazin, nitrati <sup>1</sup> , histamin, acetilkolin |
| inhibicija utoka kalcija   | verapamil, diltiazem, nifedipin                                       |
| hiperpolarizacija glatkih mišićnih stanica krvnih žila otvaranjem kalijskih kanala | minoksidil, diazoksid   |
| stimulacija dopaminskih receptora  | fenoldopam  |

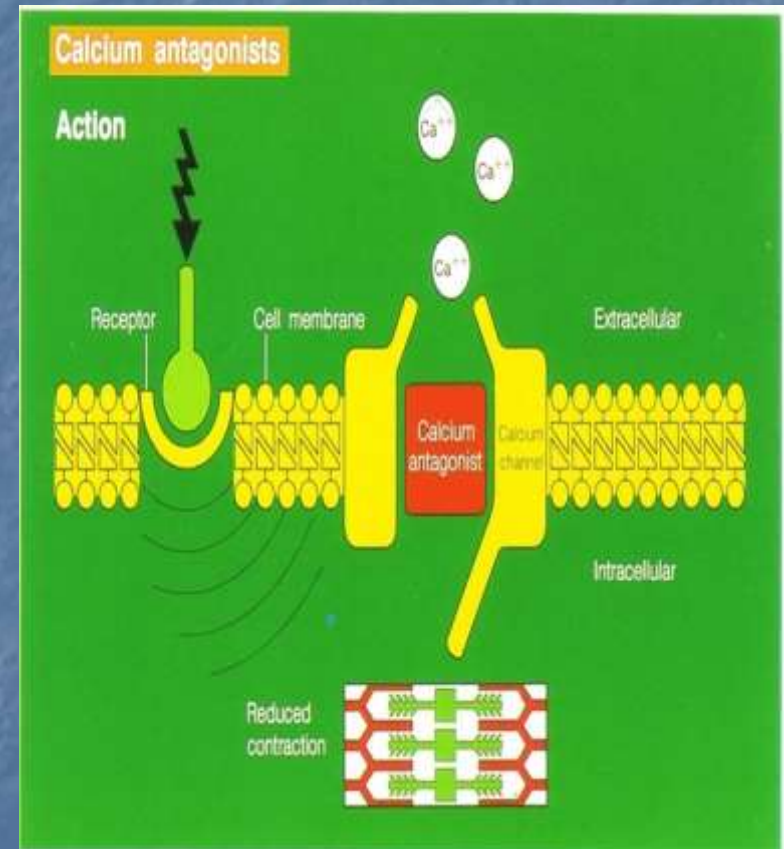
<sup>1</sup> vidi 12. pogl.



**Slika 11-4.** Kompenzacijski mehanizmi potaknuti djelovanjem vazodilatatora; temelj za kombinirano liječenje  $\beta$ -blokatorima i diureticima.  
 ① Učinak blokiran diureticima. ② Učinak blokiran  $\beta$ -blokatorima.

# BLOKATORI KALCIJSKIH KANALA

- L,N,P,T kanali
- Blokatori kalcijskih kanala - L tip
- Fenilalkilamini, benzotiazepini, dihidropiridini
- **Amlodipin, nifedipin, lacidipin**
- Učinci na arteriole
- Liječenje hipertenzije, angine pectoris, migrena, R. Sindrom, spazam arterija



# BLOKATORI KALCIJSKIH KANALA

**Tablica 12-5.** Klinička farmakologija nekoliko blokatora kalcijevih kanala

| Lijek                  | Oralna bioraspoloživost (%) | Poluvijek eliminacije (h) | Indikacije                                 | Doziranje                                      |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------|--|--|
| <b>Dihidropiridini</b> |                             |                           |  |  |
| amlodipin              | 65–90                       | 30–50                     | angina, hipertenzija                       | oralno, 1 × 5-10 mg na dan                     |
| felodipin              | 15–20                       | 11–16                     | hipertenzija,<br>Raynaudov fenomen         | oralno, 1 × 5-10 mg na dan                     |
| isradipin              | 15–25                       | 8                         | hipertenzija                               | oralno, 2 × 2,5-10 mg na dan                   |
| nikardipin             | 35                          | 2–4                       | angina, hipertenzija                       | oralno, 3 × 20-40 mg na dan                    |
| nifedipin              | 45–70                       | 4                         | angina, hipertenzija,<br>Raynaudov fenomen | 3-10 µg/kg iv.; oralno 3 × 20-40 mg na dan     |
| nimodipin              | 13                          | 1–2                       | subarahnoidalno krvarenje                  | 20 mg oralno svaka 4 sata                      |
| nisoldipin             | <10                         | 6–12                      | hipertenzija                               | oralno, 1 × 20-40 mg na dan                    |
| nitrendipin            | 10–30                       | 5–12                      | u razvoju                                  | oralno, 1-2 × 20 mg na dan                     |
| <b>Ostali</b>          |                             |                           |  |  |
| diltiazem              | 40–65                       | 3–4                       | angina, hipertenzija,<br>Raynaudov fenomen | 75-150 µg/kg iv.; oralno, 4 × 30-80 mg na dan  |
| verapamil              | 20-35                       | 6                         | angina, hipertenzija,<br>Raynaudov fenomen | 75-150 µg/kg iv.; oralno, 3 × 80-160 mg na dan |

# BLOKATORI KALCIJSKIH KANALA

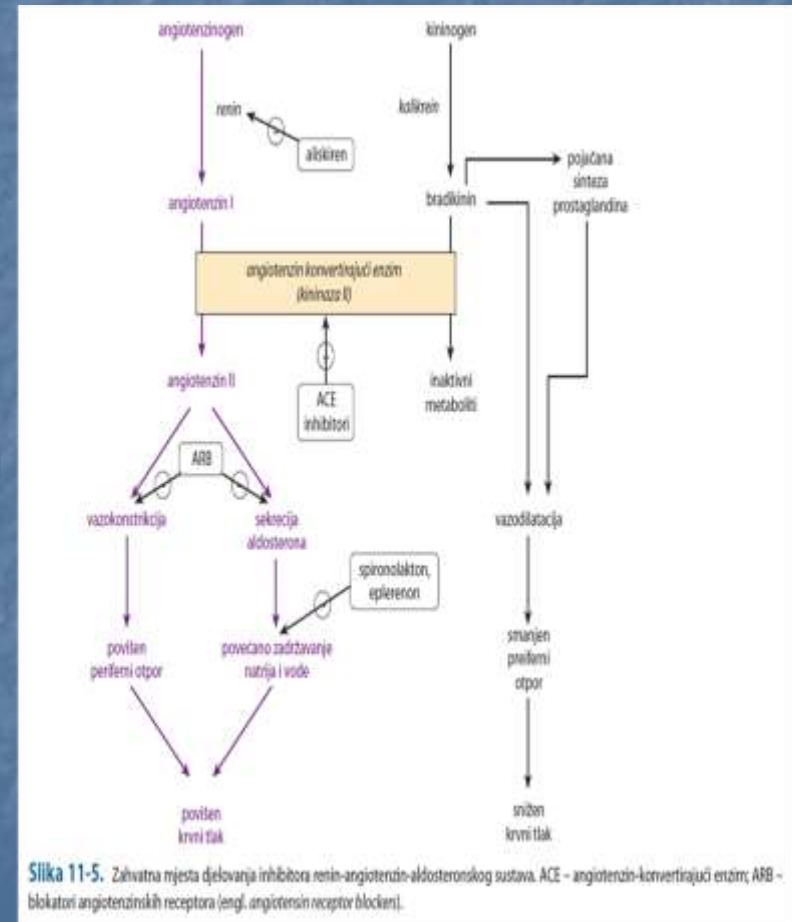
## Calcium antagonists

### Dosage and adverse reactions

|                   | Amlodipin<br>lacidipin | Nifedipine<br>Nitrendipine          | Verapamil  | Diltiazem                         |
|-------------------|------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------------------|
| Dose in mg/day    |                        | 40 – 80 (nif.)<br>10 – 40 (nitr.)   | 120 – 480  | 180 – 360                         |
| Adverse reactions |                        | Headache<br>calf edema,<br>flushing | Constipation   | Gastro-<br>intestinal<br>symptoms |
| Caution           |                        |                                     | Sick sinus node<br>AV heart blocks II and III<br>Heart failure |                                   |
| Interaction       |                        |                                     | Poss. digitalis<br>Poss. beta blockers                         |                                   |

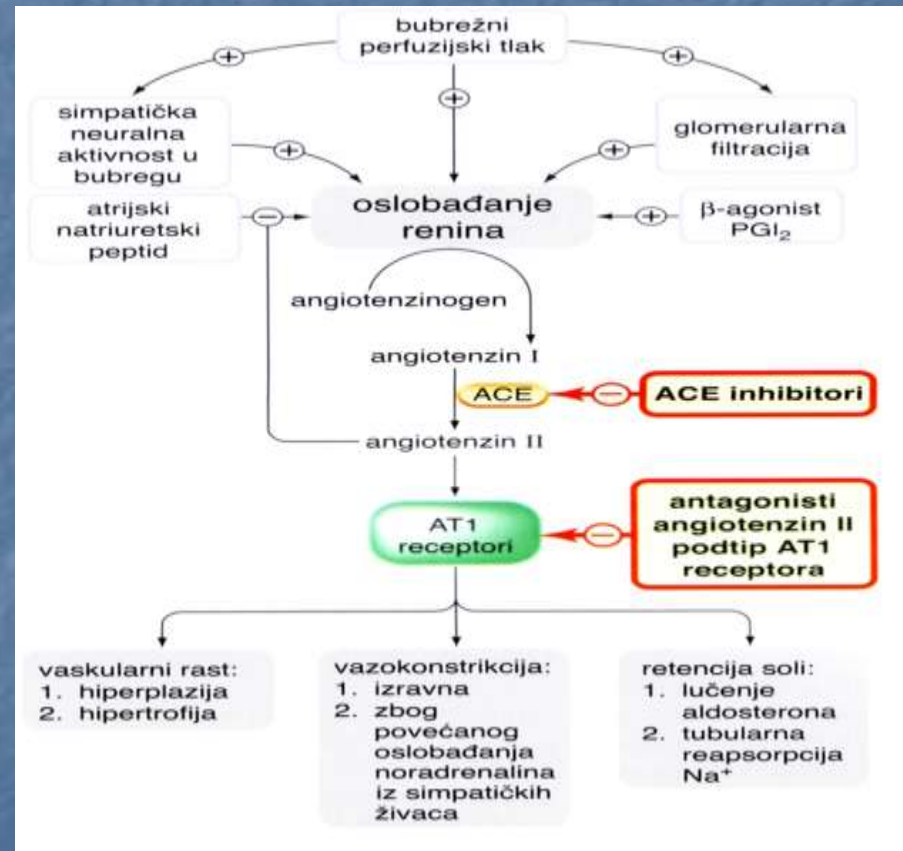
# RENIN ANGIOTENZINOGEN ANGIOTENZIN

- Renin iz jukstaglomerularnog aparata
- Angiotenzin nastaje u krvnim žilama, osobito pluća
- Jaki vazokonstriktor s učincima na aldosteron
- Djeluje na angiotenzionske receptore



# INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTAZE

- **Kaptopril, enelpril, lizinopril, ramipril.....**
- Vecinom su predlijekovi
- Ne mijenjaju frekvenciju ni minutni volumen te zbog toga nema refleksne aktivacije simpatikusa
- Inhibiraju nastanak angiotenzina i razgradnju bradikininina
- **Indikacije:** hipertenzija, sistolička disfunkcija srca, infarkt miokarda, dijabetička nefropatija,





# INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTAZE

## CEIs

### Dosage and adverse reactions

|                   | Captopril  | Enalapril               |
|-------------------|--|-------------------------|
| Dose in mg/day    | 25 – 100   | 10 – 40                 |
| Adverse reactions | Rash<br>Sense of taste↓<br>Leukopenia<br>Proteinuria   | Suhi kašalj<br>Trudnoća |
| Caution           | Hypotension<br>Renal failure in bilateral renal artery stenosis<br>Potassium-sparing diuretics |                         |
| Potentialiation   | With diuretics (renin stimulation)   |                         |

# BLOKATORI ANGIOTENZINSKIH RECEPTORA

- **Losartan, valsartan, irbesartan**
- Blokada AT1 receptora – nalaze se u krvnim žilama, srcu, bubrezima, mozgu, nadbubrežnoj žlijezdi
- Visoka cijena – zamjena za ACE inhibitore
- Kontaindicirani u trudnoći i dojenju
- Nuspojave: hipotenzija, hiperkalijemija, smanjenje bubrežne funkcije

# Antagonisti renina

- **Aliskiren**
- Novi pristup u liječenju hipertenzije
- Inhibiranje RAAS sustava ACEI može biti nepotpuno jer nema povratne sprege Ang II na izlučivanje renina te prema tome renin raste
- Smanjuje aktivnost renina u plazmi i sprječava njegov porast koji inace nastaje korištenjem ACEI, sartana ili diuretika

# UČINAK ANTIHIPERTENZIVA NA METABOLIZAM UGLJIKOHIDRATA

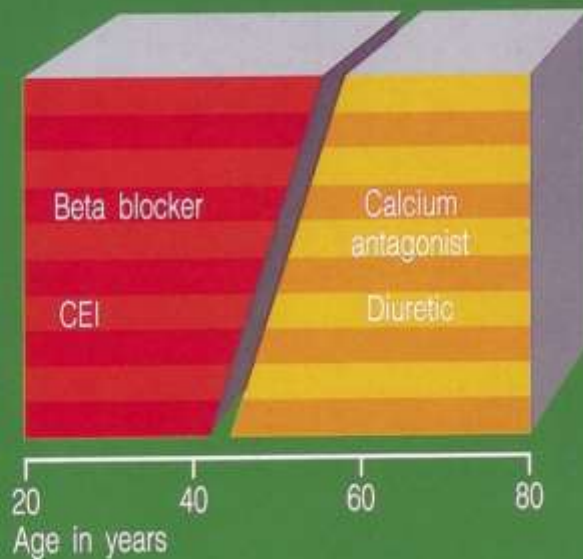
|                          | osjetljivost na inzulin | tolerancija glukoze |
|--------------------------|-------------------------|---------------------|
| Tiazidi                  | -                       | -                   |
| Beta blokatori           |                         |                     |
| - neselektivni           | -                       | -                   |
| - selektivni             | -                       | -                   |
| - s agonističkim učinkom | 0                       | 0                   |
| Kalcijevi antagonisti    | 0                       | 0                   |
| ACE inhibitori           | +                       | +                   |
| A II antagonisti         | 0                       | 0                   |
| Alfa1 blokatori          | +                       | +                   |

# UČINAK ANTIHIPERTENZIVA NA METABOLIZAM LIPIDA

|                          | Ukupni kolesterol | LDL kolesterol | HDL kolesterol | Trigliceridi |
|--------------------------|-------------------|----------------|----------------|--------------|
| Diuretici                |                   |                |                |              |
| - Tiazidi                | +                 | +              | 0              | +            |
| - petlje                 | +                 | +              | 0              | +            |
| - spironolakton          |                   | 0              | 0              | 0            |
| Beta blokatori           |                   |                |                |              |
| - neselektivni           | 0                 | 0              | -              | +            |
| - selektivni             | 0                 | 0              | -              | +            |
| - s agonističkim učinkom | 0                 | 0              | 0              | 0            |
| Kalcijevi antagonisti    | 0                 | 0              | 0              | 0            |
| ACE inhibitori           | 0                 | 0              | 0              | 0            |
| A II antagonisti         | 0                 | 0              | 0              | 0            |
| Alfa1 blokatori          | -                 | -              | +              | -            |

# HIPERTENZIJA - LIJEČENJE

Age-related basic antihypertensive therapy

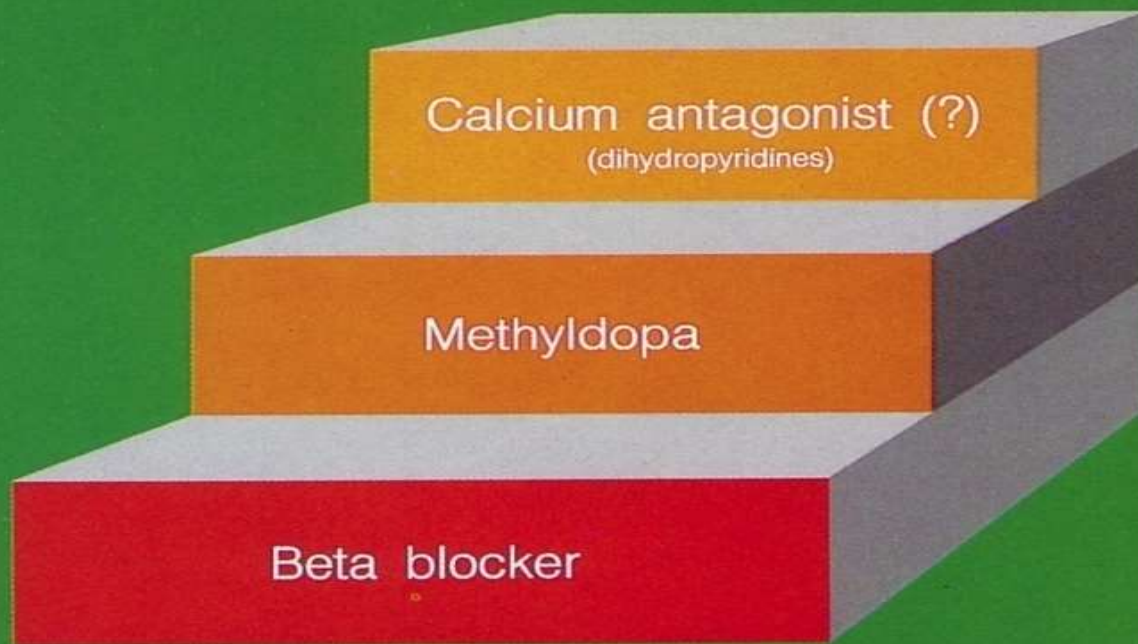


Hypertension and heart failure



# HIPERTENZIJA - LIJEČENJE

## Hypertension and pregnancy



# HIPERTENZIJA - LIJEČENJE

| Klinička situacija   | Poželjna terapija                              | Zahtjeva nadziranu primjenu | Relativno ili apsolutno kontraindicirani                                 |
|--|--|-----------------------------|--|
| Angina pectoris  | beta blokatori,<br>antagonisti kalcija         | -                           | Direktni vazodilatatori  |
| Bradikardija, srčani blok,<br>poremećaji sinusnog ritma              | -  | -                           | beta blokatori,<br>verapamil, diltiazem                                  |
| Zatajenje srca   | diuretici, ACE inhibitori                      | -                           | beta blokatori,<br>antagonisti kalcija                                   |
| Hipertrofična kardiomiopatija s izrazitom dijastoličkom disfunkcijom | beta blokatori, diltiazem,<br>verapamil        | -                           | diuretici, ACE inhibitori,<br>alfa1 blokatori,<br>hidralazin, minoksidil |
| Hiperdinamička cirkulacija   | beta blokatori                                 | -                           | direktni vazodilatatori  |
| Periferna arterijska okluzivna bolest                                | -  | beta blokatori              | -  |
| Stanje nakon infarkta miokarda                                       | beta blokatori bez simpatomimetičke aktivnosti | -                           | direktni vazodilatatori  |
|  |  |                             |  |



# HIPERTENZIJA – LIJEČENJE

Ovisno o bubrežnoj funkciji

| <b>Klinička situacija</b>                      | <b>Poželjna terapija</b>  | <b>Zahtjeva nadziranu primjenu</b> | <b>Relativno ili apsolutno kontraindicirani</b> |
|--|---------------------------|------------------------------------|---|
| Bilateralna stenoza renalne arterije           | -                         | -                                  | ACE inhibitori                                  |
| Renalna insuficijencija                        |                           |                                    |   |
| Rana (serumski kreatinin 130-221 umol/L)       | -                         | -                                  | kalij štedeći diuretici, dodavanje kalija       |
| Izražena (serumski kreatinin iznad 221 umol/L) | diuretici Henleove petlje | ACE inhibitori                     | -   |

# HIPERTENZIJA - LIJEČENJE

| Klinička situacija                        | Poželjna terapija     | Zahtjeva nadziranu primjenu | Relativno ili apsolutno kontraindicirani |
|---|-----------------------|-----------------------------|--|
| Astma, kronična opstruktivna bolest pluća | -                     | -                           | beta blokatori                           |
| Ciklosporinom uzrokovana hipertenzija     | nifedipin             | verapamil, diltiazem*       | -  |
| Depresija                                 | -                     | alfa2 agonisti              | rezerpin                                 |
| Dijabetes                                 |                       |                             |  |
| Inzulin ovisan                            | -                     | beta blokatori              | -  |
| Inzulin neovisan                          | -                     | beta blokatori, diuretici   | -  |
| Dislipidemija                             | -                     | diuretici, beta blokatori   | -  |
| Jetrena bolest                            | -                     | -                           | metildopa                                |
| Vaskularna glavobolja                     | beta blokatori        | -                           | -  |
| Trudnoća                                  |                       |                             |  |
| Preeklampsija                             | metildopa, hidralazin | -                           | diuretici, ACE inhibitori                |
| Hipertenzija                              | metildopa             | -                           | ACE inhibitori                           |

# Učinkovitost liječenja

- loša suradljivost (compliance)
  - hipertenzija ne uzrokuje subjektivne tegobe
  - neznanje o posljedicama hipertenzije
  - nuspojave lijekova

# SAŽETAK

