

Današnje mjesto diuretika u liječenju hipertenzije

The Current Role of Diuretics in the Therapy of Arterial Hypertension

Jugoslav Bagatin, Damir Fabijanić, Nediljko Pivac, Vedran Carević

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 1

Sažetak Tijazidski diuretici još su uvijek temeljni lijekovi u liječenju arterijske hipertenzije. Ravnopravni su ostalim skupinama antihipertenziva, a poželjna su kombinacija gotovo sa svim skupinama. Izrazito su pogodni u liječenju starijih, crnaca, izolirane sistoličke hipertenzije i zatajavanju srca. U meta-analizama je pokazano da sniženje arterijskog tlaka per se smanjuje incidenciju kardiovaskularnih događaja. Sniženje arterijskog tlaka za 10 mmHg, neovisno o vrsti lijeka, značajno smanjuje incidenciju moždanog udara i koronarnih događaja. Iako su zadnjih godina zapostavljeni zbog svoje niske cijene te blagih, ali prolaznih nuspojava, diuretike moramo upotrebljavati kao osnovu liječenja arterijske hipertenzije.

Cljučne riječi: diuretici, tijazidi, hipertenzija

Summary Thiazide diuretics are still fundamental drugs in arterial hypertension treatment. They are equal to other antihypertensives, and they can be combined with any antihypertensive drug. They are especially useful in the treatment of elderly, black, isolated systolic hypertension and heart failure. Meta-analyses have shown that a decrease of arterial pressure per se reduces cardiovascular incidents. A 10 mmHg decrease, irrespective of a drug taken, significantly reduces cerebrovascular and coronary events. Although they have been neglected over the last few years due to low prices and mild but transitory side effects, diuretics must be used as the basic antihypertensive treatment.

Key words: diuretics, thiazides, hypertension

Diuretici su i danas temeljni lijekovi u liječenju arterijske hipertenzije, iako im je povijesno značenje mnogo važnije. Kao i ostali lijekovi zauzimaju ravnopravno mjesto među skupinama antihipertenziva (diuretici, beta-blokatori, antagonisti kalcija, inhibitori enzima konvertaze angiotenzina – ACE-I, inhibitori angiotenzinskih receptora – ARB te antihipertenzivi s centralnim djelovanjem). Dugi niz godina bili su kamen temeljac u terapiji blage i umjerene arterijske hipertenzije (1). Kako su se granične vrijednosti “normalnog” arterijskog tlaka sve više smanjivale, a na osnovi rezultata provedenih kliničkih studija (2), tako su se i diuretici sve manje primjenjivali u monoterapiji arterijske hipertenzije. Najčešća je bila uporaba u kombinacijama s drugim lijekovima ili kao ravnopravna sastavnica fiksnih kombinacija lijekova, najčešće dvaju. Era ovih lijekova u užem smislu počela je 1921. godine otkrićem diuretskih osobina organskih živinih spojeva upotrebljivanih u liječenju lusesa. Drugi je korak bilo opažanje da sulfonamidi inhibiraju anhidrazu ugljične kiseline, što je dovelo do sinteze acetazolamida, dok je prvi potentni peroralni diuretik, klorotiazid proizveden 1957. godine (3). Novi sintetizirani snažniji diuretici zamijenili su stare živine spojeve, pa se u modernoj farmakoterapiji upotrebljavaju furosemid, bumetanid, piretanid poglavito za izazivanje kratkotrajne diureze, a za dugotrajnu uporabu dijelom i s vazodilatativnim i antihiper-

tenzivnim učinkom hidroklorotiazid (najčešća sastavnica kombiniranih antihipertenziva), hidroflumetazon, kvinetazon, metolazon, klortalidon, polijiazid. Posebne skupine su diuretici koji štede kalij amilorid i triamteren, najčešće upotrebljavani u fiksnim kombinacijama s tijazidskim diureticima, premda ih u nekim zemljama upotrebljavaju u monoterapiji hipertenzije te antagonisti aldosterona spironolakton i kanrenoat.

O djelovanju diuretika

Diuretici pospješuju filtraciju, apsorpciju i sekreciju elektrolita u bubrezima, premda je njihovo djelovanje izraženo i na krvnim žilama u smislu vazodilatacije, što je davno potvrđeno našim istraživanjima (4) te mijenjanje koncentracije kalcija. Potvrđeno je i da je povoljno djelovanje indapamida na sniženje arterijskog tlaka posljedica inhibicije kalcija u stijenci krvnih žila čime se objašnjava njegov protektivni i antihipertenzivni učinak (5). Diuretici utječu na filtracijski tlak izazivajući sustavni pad arterijskog tlaka čime podupiru konstrikciju aferentnih arteriola što izaziva smanjenje funkcionalnog protoka kroz bubrege. Navedeni mehanizam je temeljan pri nastanku prerenalne azotemije, a otkriva ga značajno veće povećanje vrijednosti ureje u

odnosu na vrijednosti kreatinina. Naime, budući da je ureja difuzibilnija, svako stanje koje značajno smanjuje intraarterijski volumen može izazvati prerenalnu azotemiju. Stoga, porast ureje prilikom primjene diuretika ne treba uvijek tumačiti nefrotoksičnošću diuretika. Ovo je važno pri uporabi snažnijih diuretika, koji se kod nas još uvijek primjenjuju u liječenju hipertenzivnih hitnih stanja, dakle kao antihipertenzivi, a zanemariv je uz primjenu diuretika s primarnim "antihipertenzivnim" učincima, kakav je primjerice klortalidon.

Diuretici u smjernicama za liječenje arterijske hipertenzije

Tijekom posljednjih tridesetak godina periodično izlaze nove smjernice o dijagnostici i liječenju arterijske hipertenzije. Najpoznatije su u izdanju američkog *The joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC)*; sedam izdanja, posljednje 2003. godine) i Europskog društva za hipertenziju (*ESH*). Od 2003. godine smjernice zajednički izdaju *ESH* i Europsko kardiološko društvo (*ESC*), čime se naglašava važnost arterijske hipertenzije kao čimbenika rizika od kardiovaskularnih bolesti (6).

U dosadašnjim smjernicama diuretici su isticali kao temeljni, lijekovi prvog izbora, u liječenju arterijske hipertenzije. Međutim, noviji randomizirani, kontrolirani, klinički pokusi koji su testirali antihipertenzivne učinke diuretika u odnosu na placebo ili u odnosu na druge kategorije antihipertenziva, bilo u monoterapiji ili u kombinacijama, značajno su promijenili ranije stavove.

Hrvatsko društvo za arterijsku hipertenziju godinama se zalagalo i podupiralo te propagiralo mišljenja o važnosti diuretika kao lijekova prvog izbora (7). Primjerenost navedenih stavova potvrdili su rezultati velikog istraživanja pod akronimom ALLHAT (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), kojim je potvrđena učinkovitost klortalidona u snižavanju sistoličkog arterijskog tlaka (dijastolički je najbolje snižavao amlodipin) (8, 9).

ESH i *ESC* su koncem 2007. godine izdali nove preporuke u liječenju arterijske hipertenzije, među kojima se ističu:

1. Bolesnici koji bi prema vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka pripadali različitim kategorijama težine arterijske hipertenzije, trebaju se prilikom procjene ukupnog kardiovaskularnog rizika kategorizirati na temelju vrijednosti višeg tlaka.
2. Ponovno se uvodi pojam sistolička hipertenzija. Ako je sistolička hipertenzija udružena s nižim dijastoličkim tlakom, to se smatra većim kardiovaskularnim rizikom.
3. Visinu arterijskog tlaka treba razmatrati fleksibilno uzimajući u obzir ukupnost kardiovaskularnog rizika.

Stavovi *JNC-7* su:

- a) U osoba starijih od 50 godina sistolički je tlak mnogo važniji čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih kom-

plicacija od visine dijastoličkog tlaka.

- b) Uz početnu vrijednost arterijskog tlaka od 115/75 mm Hg, svako povećanje tlaka za 20/10 mmHg udvostručuje kardiovaskularni rizik.
- c) U liječenju većine bolesnika s nekomplikiranom arterijskom hipertenzijom lijekovi prvog izbora su **tijazidski diuretici**, sami ili u kombinaciji s lijekovima iz drugih skupina.
- d) U liječenju većine bolesnika treba upotrijebiti dva ili više antihipertenziva u cilju postizanja arterijskog tlaka nižeg od 140/90 mmHg, odnosno od 130/80 mmHg u bolesnika s dijabetesom ili oštećenom bubrežnom funkcijom.
- e) Ako je arterijski tlak povišen za više od 20/10 mmHg u odnosu na ciljne vrijednosti, liječenje treba započeti kombinacijom dvaju antihipertenziva, od kojih bi jedan trebao biti **tijazidski diuretik**.

Danas su jedino randomizirane studije koje se bave fatalnim i nefatalnim ishodima, prihvaćene kao najjači dostupni dokazi o korisnosti pojedinog liječenja u hipertenziji, premda i one mogu imati ograničenja. Naime, u studijama se lijekovi nastavljaju primjenjivati bez obzira na njihovu djelotvornost glede liječenja arterijskog tlaka. U praksi je međutim stanje sasvim drugačije. Liječnik, čim primijeti nedjelotvornost jednog lijeka, prelazi na drugi. Drugo ograničenje studija je kratkoća trajanja. Što znači trajanje studije od nekoliko godina kad je liječenje sredovječnih hipertoničara uglavnom doživotno.

Korisnost liječenja može se procjenjivati s obzirom na oštećenje ciljnih organa, kao krajnjeg ishoda liječenja, međutim oni imaju ograničenu vrijednost u odnosu na "teške" krajnje ishode (fatalni ili nefatalni infarkt miokarda, moždani udar, kardiovaskularna i sveukupna smrtnost). Korisnost liječenja nekim lijekom može se procijeniti incidencijom ili pogoršanjem bolesti s dodatnim prognostičkim učinkom kao što su dijabetes, kronična bubrežna bolest ili utjecaj na metaboličke promjene (kolesterol, mokraćna kiselina). Nije svejedno ako neki lijek snižuje arterijski tlak, a istodobno povećava incidenciju npr. šećerne bolesti. Zato su nam u procjeni određenog načina liječenja korisne metaanalize, ali one nisu apsolutno točne jer su to zapravo *post hoc* analize.

Usporedba drugih skupina i diuretika

U velikoj metaanalizi (10) studija s više od 68.000 ispitanika, u kojoj je uspoređivan antagonist kalcijevih kanala u odnosu na diuretike i beta-blokatore, pokazana je neznatna prednost antagonista kalcijevih kanala u odnosu na diuretike. Sniženje vrijednosti arterijskog tlaka bilo je slično među različitim skupinama, ali s obzirom na krajnje ishode antagonist kalcija su se pokazali nešto boljima u zaštiti od moždanog udara, ali i manje učinkoviti u razvoju srčanog zatajavanja. Rezultati su bili slični u dijabetičara i nedijabetičara (11). Novija studija ASCOT (*Anglo-Scandinavi-*

an Cardiac Outcomes Trial) koja nije bila uključena u ovu analizu dala je dodatne informacije o komparativnoj učinkovitosti liječenja započetog bilo beta-blokatorom s diuretikom ili bez njega, prema amlodipinu s ACE-I ili bez njega (12). Studija INVEST (The International Verapamil Trandolapril Study) pokazala je jednaku incidenciju kardiovaskularnih događaja u bolesnika s atenololom s diuretikom ili bez njega u odnosu na verapamil često kombiniran s ACE-I (13). U metaanalizi BPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration) uspoređivali su se i ACE-I s diureticima i beta-blokatorima. Izračunani zajednički rizik, u odnosu na mogući koristan učinak, bio je jednak za ukupnu i kardiovaskularnu smrtnost i koronarnu bolest, dok je primijećen trend manje učinkovitosti ACE-I u prevenciji moždanog udara i zatajenja srca. Studije koje su uspoređivale ACE-I s diureticima nisu uvijek dale identične rezultate. U jednoj australskoj studiji hipertoničari koji su uzimali ACE-I imali su smanjen broj kardiovaskularnih događaja u usporedbi s onima randomiziranim na tijazidske diuretike (14). Razlika je bila malena, opažena samo u muškarcima, a značajna samo kada su bili uključeni ponavljani događaji. Klortalidon se pokazao sličan lizinoprilu u incidenciji koronarne bolesti u studiji ALLHAT, a incidencija moždanog udara i zatajenja srca bila je značajno niža u skupini na klortalidonu (15). Čak je u toj skupini postignuto i veće sniženje arterijskog tlaka. Usporedne randomizirane studije pokazale su da je za slično sniženje arterijskog tlaka, bez obzira na primijenjeni lijek, incidencija kardiovaskularnih događaja bila gotovo jednaka. Proizlazi da je važnije snižavanje arterijskog tlaka *per se* od primijenjenog lijeka. Metaanalize su pokazale da svako snižavanje arterijskog tlaka od 10 mmHg, neovisno o upotrijebljenom lijeku, značajno smanjuje incidenciju moždanog udara i koronarnih događaja (16).

Zaključci prve analize BPLTTC u koju je uključeno više od 160.000 hipertoničara, i druge s više od 180.000 hipertoničara, mogu se svesti na ovo:

- ACE-I i ARB su bolji od klasičnih lijekova;
- dijabetogeni učinci beta-blokatora i diuretika su mogući, ali maleni i vremenski ograničeni;
- dokazano je nefroprotektivno djelovanje ACE-I u dijabetesu tipa I i ARB u tipu II (17).

Neki antihipertenzivi mogu imati i specifičan utjecaj na pojedine korisne učinke neovisne o sniženju arterijskog tlaka, npr. blokatori kalcija na moždani udar, a ACE-I na koronarna događanja. Nasuprot tomu, blokatori kalcija slabiji su u zaštiti od novonastalog zatajivanja srca u usporedbi s beta-blokatorima i diureticima te prema ACE-I i ARB.

Smjernice JNC-7 iz 2003. te ESH/ESC iz 2007. godine preporučuju diuretike kao ravnopravne lijekove prvog izbora u liječenju arterijske hipertenzije. Oni su poglavito pogodni u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, u starijih hipertoničara i izoliranoj sistoličkoj hipertenziji. Kako se u većine hipertoničara ciljni arterijski tlak ne može postići monoterapijom, pribjegava se raznim kombinacijama lijekova, gdje su diuretici gotovo uvijek prisutni u jednom dijelu kombinacija. U Hrvatskoj su registrirane fiksne kombinacije diuretika uz beta-blokator, ACE-I, antagonist kal-

cija i ARB. Prema ESH/ESC sve su skupine antihipertenziva izjednačene i mogu se primijeniti kao lijekovi prvog izbora.

Već je spomenuto da uz diuretsko djelovanje tijazidi imaju i vazodilatacijsko djelovanje na stijenku krvnih žila, što je slabo prepoznato. Njihova potrošnja s godinama opada, a odavno se ne nalaze među deset najpropisivanijih lijekova. Zamijenili su ih ACE-I, blokatori kalcijevih kanala i ARB koji su mnogo skuplji. Treba naglasiti farmakoeкономsku isplativost tijazidskih diuretika jer su to lijekovi izrazito niske cijene i da bi se "kupila" jedna godina života, moramo potrošiti gotovo neznatna sredstva u odnosu na druge, znatno skuplje antihipertenzive. Dakle, njihova je dodatna prednost niska cijena, a to je u našem društvu često kočnica umjesto prednost u primjeni ove skupine lijekova (tablica 1).

Tablica 1. Registrirani antihipertenzivi u Republici Hrvatskoj, definirane dnevne doze (DDD), cijena dnevne i godišnje monoterapije arterijske hipertenzije

Lijek	DDD, mg	Na dan, kn	Na god., kn
klortalidon	25	0,55	200,0
indapamid	2,5	1,06	386,9
nifedipin	30	1,17	434,0
verapamil	240	1,34	489,1
lizinopril	10	1,36	496,4
ramipril	2,5	1,36	496,4
amlodipin	5	1,69	616,0
spironolakton	75	1,95	711,7
enalapril	10	1,96	715,4
fosinopril	15	2,12	773,8
trandolapril	2	2,40	876,0
cilazapril	2,5	2,44	890,6
atenolol	75	1,17	963,0
doksazosin	4	2,68	978,0
diltiazem	0,24	2,72	992,8
moksonidin	0,3	3,18	1.142,0
bisoprolol	10	3,26	1.189,9
karvedilol	37,5	3,45	1.259,2
losartan	50	3,45	1.259,2
telmisartan	40	4,38	1.460,0
urapidil	0,12	4,52	1.649,8
valsartan	80	4,61	1.682,6

Često se griješi primjenom diuretika Henleove petlje u liječenju arterijske hipertenzije, umjesto tijazidskih diuretika ili diuretika koji štede kalij (premda su i ovi nešto skuplji u odnosu na tijazide klortalidon ili indapamid). Klortalidon je diuretik davan u najvećem broju studija i on je temeljni diuretik, a uz njega je hidroklorotijazid kojeg u

Hrvatskoj nema kao samostalnog lijeka, ali ga ima u fiksnim kombinacijama. Furosemid se uglavnom rabi u hipertoničara sa znatnije oštećenom funkcijom bubrega gdje tijazidi praktički ne djeluju, ili u hipertoničara s kongestivskim zatajenjem srca gdje je nužna brža i izdašnija diureza. Međutim, u tom slučaju ukupnu dozu furosemida valja primijeniti dvokratno ili čak u tri navrata (djeluje to duže i bolje što se duže zadržava u unutrašnjem dijelu Henleove petlje). Klortalidon se primjenjuje u dozi od 12,5 mg do 25 mg jedanput na dan ($t_{1/2}$ iznosi oko 72 h).

Jedna od grešaka je i primjena diuretika svaki drugi ili treći dan. Tijazid se u pravilu primjenjuje svakodnevno, ali u najnižoj efektivnoj dozi. Pri nižoj dozi nuspojave su manje izražene (hipokalemija, hiperglikemija, hiperkolesterolemija, hiperuricemija).

Na kraju, ne smijemo zaboraviti promjenu načina života odnosno higijensko-dijetetske mjere koje moraju biti baza svake antihipertenzivne terapije (30-60 minuta svakodnevnog umjerenog tjelesnog opterećenja, održavanje indeksa tjelesne mase $< 25 \text{ kg/m}^2$, opsega struka $< 102 \text{ cm}$ za muškarce i $< 88 \text{ cm}$ za žene, ograničen unos alkohola na 2-4 dl vina na dan, više voća i povrća, nemasne hrane, smanjenje unosa soli). Smanjeni unos soli trebalo bi staviti na prvo mjesto jer sol poništava antihipertenzivno djelovanje diuretika.

Nuspojave

Osim nepopularnosti tijazida zbog malog "interesa" farmaceutske industrije zbog njihove niske cijene, diuretici su zapostavljeni i zbog "razvikanih" metaboličkih nuspojava, poglavito glikemije. Utjecaj na glikemiju je moguć, ovisan je o dozi i vremenski je ograničen. Često je u kliničkim ispitivanjima statistički značajan, ali bez kliničkog učinka. Izaživanje hipokalemije jedan je od mehanizama hipoglikemije pa na to treba obratiti pažnju pri odabiru doze i kombinacije s drugim lijekovima.

Zaključak

Tijazidski diuretici temeljni su lijekovi u liječenju arterijske hipertenzije. Jeftini su, ravnopravni ostalim skupinama antihipertenziva, a poželjna su kombinacija gotovo sa svim skupinama, osobito s ACE-I i ARB. U bolesnika s latentnom glikemijom mogu podići nivo glukoze u krvi i izazvati manifestnu šećernu bolest, blažu hipokalemiju i blagu hiperuricemiju i hiperkolesterolemiju, pa je proaterosklerotski učinak moguć, ovisan o dozi i prolazan. Tijazidski diuretici su izrazito pogodni u liječenju starijih, kod izolirane sistoličke hipertenzije i hipertenzije pri zatajenju srca.

Literatura

1. Hypertension detection and follow-up program. The effect of treatment on mortality in «mild» hypertension: results of the Hypertension detection and follow-up Program. *N Engl J Med* 1982;307:976-80.
2. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG i sur. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
3. BAGATIN J. O liječenju diureticima. U Rumboldt Z: Odabrana poglavlja iz terapije, Split 1987, Jedinica za znanstveni rad KBC «Firule» Split, 235-41.
4. BAGATIN J, RUMBOLDT Z, POLIĆ S i sur. Single versus double doses of hydrochlorothiazide in the management of moderate arterial hypertension. *Iug Physiol Pharm Acta* 1989;25:7-8.
5. SUPURAN CT. Diuretics: from classical carbonic anhydrase inhibitors to novel applications of the sulfonamides. *Curr Pharm Des* 2008;1:641-8.
6. The Task force for the management of the arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
7. Glasnik Hrvatskog društva za hipertenziju broj 21 iz 2003: Diuretici su sigurno antihipertenzivi prvog izbora.
8. CUSHMAN WC, FORD CE, CUTLER JA i sur. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002;4:393-404.
9. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002;288:2998-3007.

10. Blood pressure lowering treatment trialists collaboration: Effect of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
11. Blood pressure lowering treatment trialists collaboration: Effect of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with or without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-19.
12. DAHLOF B, SEVER PS, POULTER NR i sur. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial - blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
13. PEPINE CJ, HANDBERG EM, COOPER-DEHOFF RM i sur. Calcium antagonists versus a non-calcium antagonists hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
14. WING LM, REID CM, RYAN P i sur. A comparison of outcomes with angiotensin enzyme converting inhibitor and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
15. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretics. *JAMA* 2002;288:2981-97.
16. VERDECHIA P, REBOLDI G, ANGELI F i sur. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386-92.
17. Blood pressure lowering treatment trialist collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertension* 2007;25:951-8.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prof. dr. sc. Jugoslav Bagatin, dr. med.
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Splitu
KBC Split
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: jbagatin@kbsplit.hr

Primljeno / Received

8. 5. 2008.
 May 8, 2008

Prihvaćeno / Accepted

16. 5. 2008.
 May 16, 2008



karvedilol
Carvetrend



Selektivni blokator α_1 -adrenergičkih receptora

Neselektivni blokator β -adrenergičkih receptora

Snažno antioksidativno djelovanje

INDIKACIJE: kongestivno zatajenje srca
 esencijalna hipertenzija
 koronarna bolest srca

OBLICI: tablete 28*3,125 mg tablete 28*6,25 mg
tablete 28*12,5 mg tablete 28*25 mg