

Jahrgang 17

Nummer 3/1995

**Moxonidin** (T. Kappeler) ..... 9

Ein neues Antihypertensivum, das mit Clonidin verwandt ist, aber besser vertragen wird. Praktisch bedeutsame Vorteile gegenüber anderen Antihypertensiva-Klassen konnten dagegen bisher nicht nachgewiesen werden.

**Losartan** (T. Kappeler)..... 11

Mit Losartan steht zum ersten Mal ein Angiotensin-Rezeptorantagonist zur Verfügung. Die neue Substanz könnte zukünftig den ACE-Hemmern Konkurrenz machen. Ihre klinische Anwendung ist aber bisher noch spärlich dokumentiert.

## Synopsis

### Moxonidin

T. Kappeler

Moxonidin (Physiotens®) wird zur Behandlung der essentiellen Hypertonie empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Moxonidin ist wie Clonidin (Catapresan®) ein Imidazolin-derivat. Chemisch unterscheidet es sich von Clonidin durch einen anderen aromatischen Substituenten. Die blutdrucksenkende Wirkung beider Substanzen beruht nach neueren Erkenntnissen im wesentlichen auf einer agonistischen Aktivität an zentralen Imidazolinrezeptoren. Die Stimulierung der als I<sub>1</sub>-Rezeptoren bezeichneten Strukturen im Stammhirn hat eine generelle Hemmung des Sympathikotonus zur Folge. Diese Wirkung hat eine Senkung der Noradrenalin- und Adrenalinplasmaspiegel sowie der Plasma-Renin-Aktivität zur Folge. Zur blutdrucksenkenden Wirkung von Moxonidin dürfte auch seine selektive agonistische Wirkung an zentralen  $\alpha_2$ -Rezeptoren beitragen. Inwieweit es sich in diesem Punkt grundsätzlich von Clonidin unterscheidet, ist nicht endgültig geklärt.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Moxonidin wird gastrointestinal gut resorbiert und präsystemisch nicht metabolisiert. Die biologische Verfügbarkeit liegt bei 90%. Maximale Plasmaspiegel können 1 Stunde nach der Einnahme beobachtet werden. Aus dem Plasma verteilt sich Moxonidin ausgiebig in die Gewebe. Moxonidin hat eine Plasma-Halbwertszeit von 2 bis 3 Stunden. Seine Wirkung hält aber wesentlich länger an, möglicherweise infolge einer längeren Bindung an zentrale Rezeptoren oder wegen der verzögert

eintretenden Abnahme der Adrenalinpiegel.<sup>1</sup> Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren: 60% einer Dosis finden sich unverändert im Urin. Bei Personen mit Niereninsuffizienz muss mit einer signifikant verlangsamten Elimination gerechnet werden.<sup>1,2</sup> Moxonidin wird auch mit der Muttermilch ausgeschieden; die Konzentration in der Muttermilch kann um 50 bis 100% über dem Plasmaspiegel liegen.

#### Klinische Studien

Moxonidin ist in mehreren Doppelblindstudien mit verschiedenen anderen Antihypertensiva verglichen worden. Personen mit leichter oder mittelschwerer Hypertonie wurden aufgenommen; als Einschlusskriterium galt in der Regel ein diastolischer Blutdruck zwischen 95 und 115 mm Hg. Der Studienphase mit der aktiven Behandlung ging jeweils eine «Wash-out»-Periode von 1 bis 4 Wochen voraus, während der Placebo verabreicht wurde.

Besonders interessiert der Vergleich mit dem strukturverwandten Clonidin. In einer sechs Wochen dauernden Doppelblindstudie mit parallelen Gruppen erhielten 122 Patienten Moxonidin und 30 Clonidin. Die Dosis wurde, beginnend mit 0,2 mg/Tag, individuell titriert; die durchschnittliche Dosis betrug für beide Medikamente 0,36 mg/Tag. Moxonidin senkte den Blutdruck um 26/13 mm Hg, mit Clonidin wurde ein weitgehend gleichwertiges Resultat erreicht (Senkung um 29/12 mm Hg). Die in relativ kurzer Zeit erreichte starke Blutdrucksenkung überrascht; das Resultat könnte mit der Tatsache zusammenhängen, dass die Blutdruckmessungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Arzneimittel-Verabreichung erfolgten.<sup>3</sup>

Eine kleinere, methodologisch schwächere Vergleichsstudie ergab ebenfalls eine ähnliche Wirksamkeit von Moxonidin und Clonidin.<sup>4</sup>

In einer doppelblinden Multizenterstudie ist Moxonidin auch mit dem Kalziumantagonisten Nifedipin (Adalat® u.a.) vergli-

chen worden. 116 Patienten erhielten Moxonidin (zuerst 0,2 mg/Tag) und 113 ein Nifedipin-Retardpräparat (zuerst 20 mg/Tag). Bei Patienten, die nach vier Wochen aktiver Behandlung noch einen diastolischen Blutdruck über 90 mm Hg hatten, wurde die Dosis verdoppelt, d.h. auch abends eine Tablette verabreicht. Diese Dosisverdoppelung war bei 40 bis 50% der Patienten notwendig. Nach insgesamt 26 Behandlungswochen war der Blutdruck in der Moxonidgruppe durchschnittlich von 169/102 auf 145/86 mm Hg reduziert. In der Nifedipingruppe erfolgte eine Senkung von 168/102 auf 140/83 mm Hg, d.h. beide Medikamente waren ähnlich wirksam.<sup>5</sup>

In einer Praxisstudie wurde Moxonidin doppelblind mit *Atenolol* (Tenormin<sup>®</sup> u.a.) verglichen. Mit einer Tagesdosis von 0,2 bis 0,4 mg Moxonidin bzw. mit 50 bis 100 mg Atenolol wurde innerhalb von 8 Wochen ein gleichwertiges Resultat erreicht. Wie in vielen anderen Antihypertensiva-Studien betrug der Prozentsatz der erfolgreich Behandelten rund 70%.<sup>6</sup>

Ähnliche, aber kleinere und nur vier Wochen dauernde Studien sind auch mit Moxonidin und *Captopril* (Lopirin<sup>®</sup>, Tensobon<sup>®</sup>) durchgeführt worden. Auch in diesen Studien wurde mit beiden Medikamenten eine vergleichbare Senkung des Blutdrucks erreicht.<sup>7,8</sup>

Mit *Hydrochlorothiazid* (Esidrex<sup>®</sup>) wurde Moxonidin in einer multizentrischen Praxisstudie einerseits verglichen, andererseits kombiniert. 161 Patienten erhielten während acht Wochen Moxonidin (einmal 0,4 mg/Tag), Hydrochlorothiazid (einmal 25 mg/Tag), die Kombination der beiden Medikamente oder Placebo. Die beiden aktiven Medikamente ergaben in Monotherapie eine praktisch identische Blutdrucksenkung. Aber auch mit dem Placebo fand sich der Blutdruck nach acht Wochen gegenüber dem Ausgangswert durchschnittlich um 13/9 mm Hg niedriger. Das beste Resultat – eine durchschnittliche Senkung um 27/16 mm Hg – wurde mit der Kombination von Moxonidin und Hydrochlorothiazid erreicht.<sup>9</sup>

Ob Moxonidin eine zuverlässige 24-Stunden-Wirkung hat, lässt sich auf Grund der vorliegenden Studien nicht ganz sicher beantworten, da die Blutdruckmessung nicht immer unmittelbar vor der Medikamenteneinnahme erfolgte und da fast in allen Studien ein Teil der Patienten morgens und abends Moxonidin einnahm.

### Unerwünschte Wirkungen

In Anbetracht der verhältnismässig störenden Nebenwirkungen von Clonidin (Mundtrockenheit und Müdigkeit bei über einem Drittel der Behandelten sowie «Rebound»-Hypertonie beim Absetzen) verdienen die unerwünschten Wirkungen von Moxonidin besondere Aufmerksamkeit. Die *Mundtrockenheit* tritt unter Moxonidin deutlich seltener (etwa bei 20%) auf als unter Clonidin. Andere Antihypertensiva, z.B. Diuretika oder Nifedipin verursachen dieses Symptom jedoch noch seltener.<sup>5,9</sup> *Müdigkeit* ist ein so wenig präzise definiertes Symptom, dass es nicht wundert, wenn es in verschiedenen Studien in sehr unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet wurde. Gesamthaft scheint diese Nebenwirkung aber unter Moxonidin doch seltener als unter Clonidin aufzutreten. Ein rascher *Anstieg des Blutdrucks nach dem Absetzen* von Moxonidin ist bisher offen-

bar nicht beobachtet worden; dennoch soll ein plötzliches Absetzen des Medikamentes vermieden werden.

Weitere unerwünschte Wirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen und in seltenen Fällen orthostatische Beschwerden, Brechreiz, Ödeme sowie pektanginöse Beschwerden.

*Interaktionen:* Moxonidin kann die sedierende Wirkung zentral dämpfender Substanzen (Alkohol, Schlaf- und Beruhigungsmittel) verstärken. Tolazolin (Priscol<sup>®</sup>), ein ophthalmologisch verwendeter  $\alpha_2$ -Blocker, antagonisiert die Moxonidin-Wirkung.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Moxonidin (Physiotens<sup>®</sup>) ist als Filmtabletten zu 0,2 und zu 0,4 mg erhältlich. Das Medikament ist in der Schweiz kassenzulässig. Es wird empfohlen, Moxonidin zunächst *einmal* täglich zu verabreichen. Bei etwa der Hälfte der Behandelten mit einer leichten bis mittelschweren Hypertonie soll eine Tagesdosis von 0,2 mg genügen. Bei ungenügender Wirkung kann diese Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Eine Tagesdosis von 0,6 mg (bei Personen mit Niereninsuffizienz: 0,4 mg) soll nicht überschritten werden. Bei Sinusknotensyndrom, AV-Block II. oder III. Grades, Bradykardie unter 50/min, gefährlichen Arrhythmien und bei fortgeschrittenen Herz-, Leber- und Nierenerkrankungen soll Moxonidin nicht verwendet werden. Auch in bei schwangeren und stillenden Frauen sowie Kindern soll auf Moxonidin verzichtet werden. Bei einer Tagesdosis von 0,2 mg belaufen sich die monatlichen Kosten auf CHF 26.40. Eine entsprechend niedrige Clonidindosis (Catapresan<sup>®</sup>, 0,15 mg/Tag) kostet nur etwa die Hälfte (CHF 13.90 pro Monat).

### Kommentar

*Eine neue Substanzklasse stellt Moxonidin nicht dar. Auch die antihypertensive Wirkung von Clonidin scheint massgeblich auf der Stimulierung zentraler Imidazolin-Rezeptoren zu beruhen. Ein wesentlicher Vorteil von Moxonidin gegenüber Clonidin liegt in einem verbesserten Nebenwirkungsprofil. Insbesondere verursacht Moxonidin deutlich weniger häufig Mundtrockenheit, und der beim Absetzen von Clonidin beobachtete gefährliche Blutdruckanstieg ist unter Moxonidin bis anhin nicht aufgetreten. Im Vergleich mit anderen Antihypertensiva-Klassen fällt es dagegen schwer, einen Vorteil von Moxonidin auszumachen. Das neue Medikament ist wohl ebenso wirksam, subjektiv aber kaum besser verträglich als die heute gebräuchlichen Mittel. Obwohl Moxonidin schon seit mehreren Jahren bekannt ist, fehlen noch kontrollierte Langzeitstudien.*

### Literatur

- 1 Chrisp P, Faulds D. *Drugs* 1992; 44: 993-1012
- 2 Kirch W et al. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 245-53
- 3 Plänitz V. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 46-51
- 4 Plänitz V. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27: 147-52
- 5 Wolf R. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 4): S42-4
- 6 Prichard BNC et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 4): S45-9
- 7 Kraft K, Vetter H. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 1): S29-33
- 8 Lotti G, Gianrossi R. *Fortschr Med* 1993; 27: 429-32
- 9 Frei M et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 1): S25-8

## Losartan

T. Kappeler

Losartan (Cosaar®) ist ein Angiotensin-II-Rezeptoren-Antagonist, der zur Behandlung der essentiellen Hypertonie empfohlen wird.

### Chemie/Pharmakologie

Losartan (DuP 753) ist der erste Angiotensin-Antagonist, der oral verabreicht werden kann. Es handelt sich um ein benzylsubstituiertes Imidazolderivat, eine nicht-peptidische Verbindung. Losartan blockiert die Angiotensinrezeptoren selektiv, kompetitiv und ohne agonistische Aktivität. Das Medikament geht nur mit einem der zwei zur Zeit bekannten Angiotensin-II-Rezeptoren (AT<sub>1</sub>) eine Bindung ein. Durch die Besetzung dieses Rezeptors werden alle wesentlichen biologischen Wirkungen von Angiotensin II, die zur Entstehung einer Hypertonie beitragen können, hochspezifisch antagonisiert. Unter Losartan steigen die Plasma-Renin-Aktivität und die Angiotensin-II-Spiegel im Plasma an.<sup>1</sup>

### Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung wird Losartan rasch resorbiert. Maximale Plasmaspiegel lassen sich etwa eine Stunde nach oraler Gabe messen. Die biologische Verfügbarkeit beträgt rund 25%. Losartan hat eine Plasmahalbwertszeit von 2 Stunden. Der wichtigste Metabolit, ein Karbonsäurederivat (E-3174), ist pharmakologisch wesentlich aktiver als die Muttersubstanz. Maximalwerte von E-3174 können nach 2 bis 4 Stunden beobachtet werden. E-3174 wird mit einer Halbwertszeit von 4 Stunden (nach anderen Untersuchungen: 6 bis 9 Stunden) relativ langsam aus dem Plasma entfernt und erreicht etwa die doppelten Plasmakonzentrationen von Losartan.<sup>2</sup> Auf Grund seiner ausgeprägten Lipophilie gelangt Losartan ins Zentralnervensystem; es ist möglich, dass die Blockierung zentraler Rezeptoren zur blutdrucksenkenden Wirkung beiträgt.<sup>3</sup> Nach bisher nicht in den Einzelheiten publizierten Studien erfolgt die Ausscheidung von Losartan und E-3174 mindestens zur Hälfte über die Galle. Nur etwa 10% einer verabreichten Dosis finden sich innerhalb von 24 Stunden als aktive Substanzen (Losartan + E-3174) im Urin.<sup>2</sup>

### Klinische Studien

An den bisher mit Losartan ausgeführten Studien haben mindestens 3000 Patienten teilgenommen. Das neue Medikament ist mit Placebo, ACE-Hemmern, Atenolol (Tenormin® u.a.), Felodipin (Munobal®, Plendil®) und Diuretika verglichen worden. Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch grösstenteils bisher nicht veröffentlicht.

#### Arterielle Hypertonie

In einem doppelblinden Vergleich mit *Placebo* wurden verschiedene Losartan-Dosen eingesetzt. Je etwa 30 Patienten mit

leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie erhielten während vier Wochen entweder Placebo oder einmal täglich 50 oder 100 mg Losartan oder zweimal täglich 50 mg Losartan. In allen aktiv behandelten Gruppen konnte eine klinisch relevante Blutdrucksenkung beobachtet werden. Am wirksamsten war die Verabreichung von zweimal 50 mg Losartan täglich; damit wurde im Durchschnitt eine Blutdrucksenkung von 13/8 mm Hg erreicht.<sup>4</sup>

In einer grösseren, 12 Wochen dauernden Studie wurde die Wirkung von Losartan bei Patienten untersucht, die *nach vier Wochen Hydrochlorothiazid-Behandlung* (Esidrex®, 25 mg/Tag) noch einen erhöhten Blutdruck hatten. 25, 50, oder 100 mg Losartan, immer nur *einmal täglich*, wurden bei insgesamt 304 Personen doppelblind mit Placebo verglichen. Alle Patienten erhielten weiterhin Hydrochlorothiazid. Die Blutdruckkontrollen erfolgten 22 bis 26 Stunden nach der Verabreichung des Medikamentes. Mit Losartan liess sich dosisabhängig eine weitere Blutdrucksenkung erreichen, die meistens schon nach drei Wochen kombinierter Behandlung ihr höchstes Ausmass erreicht hatte.<sup>5</sup>

Ganz verschiedene Losartan-Dosen (einmal täglich 10, 25, 50, 100 oder 150 mg) wurden in einer grossen Doppelblindstudie auch *mit Enalapril* (Reniten®, 20 mg/Tag) und *Placebo* verglichen. 576 Personen mit leichter oder mittelschwerer essentieller Hypertonie wurden während acht Wochen behandelt. Im Vergleich mit der Placebowirkung konnte mit Enalapril und Losartan-Tagesdosen von 50, 100 und 150 mg eine statistisch signifikante und klinisch relevante Blutdrucksenkung erreicht werden. Im Mittel liess sich der Blutdruck mit 20 mg Enalapril um 15/11 mm Hg und mit 50 mg Losartan um 13/10 mm Hg senken. Niedrigere Losartan-Dosen hatten zwar auch einen antihypertensiven Effekt; dieser hielt jedoch nicht während 24 Stunden an.<sup>6</sup>

In einem anderen, kleineren Vergleich zwischen Losartan (100 mg/Tag) und *Enalapril* (20 mg/Tag) fand sich ebenfalls eine ähnliche blutdrucksenkende Wirkung der beiden Medikamente. Nach sechs Wochen Losartan-Verabreichung konnte eine mässig erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und ein reduzierter Aldosteron-Plasmaspiegel festgestellt werden; die Plasma-NoradrenalinKonzentration, die nach zwei Wochen Behandlung angestiegen war, unterschied sich später nicht mehr signifikant von den Ausgangswerten. Die Autoren dieser Studie vermuten, diese biochemischen Veränderungen hätten keine Bedeutung für die antihypertensive Wirkung.<sup>7</sup>

Nach Angaben der Herstellerfirma hat Losartan in Tagesdosen von 50 bis 100 mg eine ähnliche blutdrucksenkende Wirkung wie übliche Dosen von Atenolol oder Felodipin und soll einer einmal-täglichen Verabreichung von Captopril überlegen sein.

#### Herzinsuffizienz

Losartan, bisher nur zur Behandlung der Hypertonie zugelassen, ist auch bei Kranken mit Herzinsuffizienz untersucht worden.

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden die Auswirkungen von *Losartan-Einzeldosen* untersucht: Bei 66 Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction unter 40% liess sich eine *gefässerweiternde Wirkung* nachweisen, die

jedoch bei einer Dosis von 25 mg bereits ihr Maximum erreichte. Höhere Dosen (75 und 150 mg) ergaben keine weitere Vasodilatation, dagegen verstärkte neurohumorale Effekte (Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität und der Angiotensin-II-Spiegel).<sup>8</sup>

In einer anderen Doppelblindstudie erhielten 134 Patienten mit Herzinsuffizienz während 12 Wochen Placebo oder Losartan (2,5, 10, 25 oder 50 mg/Tag): Signifikante Unterschiede zu Placebo konnten initial und nach längerer Anwendung jeweils für etwa 12 Stunden nach der Verabreichung von 50 mg Losartan nachgewiesen werden. Blutdruck, systemischer Widerstand und Pulmonalkapillardruck wurden gesenkt; bei der Untersuchung nach 12 Wochen fand sich auch eine diskrete, aber statistisch signifikante Senkung der Herzfrequenz.<sup>9</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Gemäss einer Analyse der bis Ende 1994 durchgeführten (grösstenteils noch unveröffentlichten) Doppelblindstudien, in denen rund 2900 Personen Losartan erhielten, traten unter diesem Medikament folgende unerwünschte Ereignisse auf: Kopfschmerzen (bei 14% der Behandelten), Atemwegsinfektionen (6,5%), Schwindel (4%), Müdigkeit (4%) und Husten (3%). Die Inzidenz fast aller dieser Symptome war jedoch bei den mit Placebo behandelten Personen (n= 535) praktisch identisch. Einzig Schwindel wurde unter Losartan deutlich häufiger beobachtet.<sup>10</sup> Vereinzelt verursacht Losartan initial eine deutlicher ausgeprägte orthostatische Hypotonie.

Husten und Angioödem, die für ACE-Hemmer charakteristischen Nebenwirkungen, sind wahrscheinlich Folge der unter diesen Medikamenten erhöhten Bradykininspiegel. Unter Angiotensin-II-Antagonisten wie Losartan sollten diese Nebenwirkungen nicht auftreten. Tatsächlich war bisher Husten unter Losartan nicht häufiger als unter Placebo; auch ein Angioödem ist noch nicht beobachtet worden.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Losartan (Cosaar<sup>®</sup>) ist als Tabletten zu 50 mg erhältlich; das Medikament ist ab 15. September 1995 kassenzulässig. Als initiale Dosis wird 50 mg/Tag empfohlen. Wenn ein (z.B. diuretika-induziertes) Volumendefizit vorliegt, sind die gleichen Vorsichtsmassnahmen wie bei ACE-Hemmern (vorübergehendes Absetzen der Diuretika) am Platz. Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis verdoppelt oder ein Diuretikum (z.B. Hydrochlorothiazid 12,5 bis 25 mg/Tag) hinzugefügt werden. Erfahrungen mit Losartan in der Schwangerschaft fehlen; in Analogie zu den ACE-Hemmern muss das Medikament aber in der Schwangerschaft als kontraindiziert angesehen werden. Auch stillende Frauen und Kinder sollten kein Losartan erhalten. Bei einer Tagesdosis von 50 mg Losartan ist mit monatlichen Kosten von etwa 59 Franken zu rechnen. Da erst beschränkt Vergleiche mit verschiedenen ACE-Hemmer-Dosen vorliegen, ist der Kostenvergleich schwierig. Eine 10-mg-Tagesdosis von Enalapril kostet z.B. CHF 34.35 monatlich.

### Kommentar

*Losartan ist zweifellos eine vielversprechende Substanz. Die Möglichkeit, auf eine neue Art und Weise in die Funktionen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems einzugreifen, er-*

*öffnet die Perspektive, noch besser und mit noch geringeren Nebenwirkungen als mit den ACE-Hemmern behandeln zu können. Ob allerdings Losartan diese Erwartungen erfüllen kann, ist heute noch ungewiss. Die bisher erst bruchstückhaft veröffentlichten Studien lassen den Schluss, Losartan hätte eine anderen Antihypertensiva gleichwertige Wirkung auf den Blutdruck, noch nicht definitiv zu. So weiss man z.B. nicht, ob Losartan als Monotherapie ebenso wirksam ist wie die mindestens fünfmal billigeren Diuretika (für die zudem ein solider Nachweis eines langfristigen Nutzens vorliegt). Die bisherigen, beschränkten Erfahrungen erlauben auch nicht, seltene Nebenwirkungen von Losartan zuverlässig auszuschliessen. Die Beantwortung dieser Fragen und das weitere Studium von Losartan bei Herzinsuffizienz werden wohl noch einige Jahre in Anspruch nehmen.*

### Literatur

- 1 Eberhardt RT et al. J Clin Pharmacol 1993; 33: 1023-38
- 2 Ohtawa M et al. Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 290-7
- 3 Chai SY et al. Arzneimittelforschung 1993; 43: 214-21
- 4 Weber MA et al. Arch Intern Med 1995; 155: 405-11
- 5 Soffer BA et al. Hypertension 1995; 26: 112-7
- 6 Gradman AH et al. Hypertension 1995; 25: 1345-50
- 7 Goldberg MR et al. Hypertension 1995; 25: 37-46
- 8 Gottlieb SS et al. Circulation 1993; 88: 1602-9
- 9 Crozier I et al. Circulation 1995; 91: 691-7
- 10 Goldberg AI et al. Am J Cardiol 1995; 75: 793-5

Diese Nummer wurde am 14. September 1995 redaktionell abgeschlossen.

### Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Postfach 528, 9501 Wil  
Telefon 073 - 25 03 66 - Telefax 073 - 25 03 77

Telefonsprechstunden:

Montag 9-12, Mittwoch 14-17 und Freitag 9-12 Uhr.

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

## pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Thomas Kappeler, Renata Majstorovic  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler  
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil,  
Telefon (073) 25 03 66, Telefax (073) 25 03 77, e-mail: infomed@ping.ch  
© 1995 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.