

Jahrgang 11	Nr. 22	28. November 1989
Isradipin (P. Koller).....		85
Kalziumantagonist – Vaskuläre Selektivität – Antihypertensivum – Vasodilatator – Hypertonie – Nifedipin – Diltiazem – Atenolol		
Celiprolol (E. Gysling)		87
Betablocker – Kardioselektivität – Antihypertensivum – Hypertonie – Angina pectoris – Koronare Herzkrankheit – Atenolol – Propranolol		

Synopsis

Isradipin

P. Koller

Isradipin (Lomir®) ist ein neuer Kalziumantagonist, der zur Behandlung der arteriellen Hypertonie empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Isradipin ist ein Dihydropyridin; der Prototyp dieser Gruppe ist Nifedipin (z.B. Adalat®). In die gleiche Gruppe gehören Nitrendipin (Baypress®) und Felodipin (Munobal®, Plendil®). Die Dihydropyridine bewirken im Vergleich mit Verapamil (z.B. Isoptin®) und Diltiazem (Dilzem®) eine stärkere *Vasodilatation* und haben nur eine geringe Wirkung auf das Reizleitungssystem des Herzens und auf das Myokard. Isradipin hat auch im Vergleich mit Nifedipin eine geringere negativ inotrope Wirkung. In-vitro-Studien haben eine negativ chronotrope Wirkung ergeben, die aber bei gesunden Probanden und Patienten mit krankem Sinusknoten nicht nachgewiesen werden konnte. Wie andere Dihydropyridine führt Isradipin zu einer leichten Zunahme der glomerulären Filtrationsrate, des renalen Plasmaflusses und zu einer deutlichen Zunahme der Natrium- und Harnsäureclearance. Die Natriuresis trägt möglicherweise zur Blutdrucksenkung bei.¹ Isradipin bewirkt einen signifikanten Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität und einen leichten Anstieg der Noradrenalin-Plasmaspiegel. Die Glukosetoleranz wird von Isradipin nicht beeinflusst.

Pharmakokinetik

Isradipin wird nach oraler Gabe fast vollständig resorbiert; infolge des ausgeprägten «First-pass»-Metabolismus in

der Leber gelangen aber nur etwa 17% in den grossen Kreislauf. Maximale Plasmakonzentrationen werden 2 bis 3 Stunden nach Einnahme einer Kapsel erreicht. Die Plasmakonzentrationen zeigen in allen Altersgruppen grosse interindividuelle Unterschiede. Zudem sind die durchschnittlichen Werte bei älteren Patienten rund 25% höher als bei jüngeren. Noch etwas höhere Plasmaspiegel werden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erreicht. Auch Patienten mit einer leichten Niereninsuffizienz haben ähnliche Werte; bei schwerer Niereninsuffizienz fand sich die biologische Verfügbarkeit dagegen reduziert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 8 Stunden.² Isradipin wird in der Leber fast vollständig metabolisiert und die inaktiven Metaboliten werden im Verhältnis von 2:1 mit dem Urin bzw. mit dem Stuhl ausgeschieden.

Klinische Studien

Isradipin wurde in zahlreichen kontrollierten Studien gegenüber Placebo und anderen Antihypertensiva geprüft. In den meisten Studien wurden die Dosen nach kurzen Behandlungsphasen erhöht. Es ist deshalb oft schwierig, den Effekt einer bestimmten Dosis zu beurteilen. Dies gilt insbesondere für die von der Firma empfohlene, relativ niedrige Dosis zur Behandlung der Hypertonie. In mehreren Studien wurde der Blutdruck nicht kurz vor Einnahme der nächsten Dosis gemessen oder die Zeit der Blutdruckmessung gar nicht angegeben, was die Beurteilung der Wirkungsdauer erschwert oder unmöglich macht. In einer fünfwöchigen Multizenterstudie wurden 203 Patienten mit einem diastolischen Blutdruck von 100-119 mm Hg mit *verschiedenen Isradipindosen* (zweimal täglich 2,5 mg, 5,0 mg, 7,5 mg, 10 mg) *oder Placebo* behandelt. Der systolische Blutdruck im Liegen wurde mit einer Tagesdosis von 10 mg maximal um 20 mm Hg gesenkt, der diastolische mit 15 mg/Tag um 11 mm Hg. Die Blutdrucksenkung war am ausgeprägtesten bei hohem Ausgangsblutdruck, und sie war deutlich dosisabhängig bis zu einer Dosis von 10 mg täglich.³

In einer kleineren Crossoverstudie wurden 23 Patienten mit einem diastolischen Blutdruck von über 100 mm Hg während 9 Wochen mit *Isradipin* oder *Placebo* behandelt. Die Isradipindosis betrug, jeweils während 3 Wochen, zweimal täglich 2,5 mg, 5 mg und 7,5 mg. Nach einer dreiwöchigen Behandlung mit zweimal 2,5 mg Isradipin täglich waren die Blutdruckwerte nur wenig niedriger als vor Behandlung (minus 9/7 mm Hg) oder unter Placebo (minus 6/3 mm Hg). Erst die Behandlung mit zweimal 7,5 mg/Tag ergab eine gute Blutdrucksenkung von 18/12 mm Hg.⁴

In einer multizentrischen Studie erhielten 178 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie *kleine Isradipindosen* (zweimal täglich 0,5 mg, 1,25 mg oder 2,5 mg) oder *Placebo*. Der diastolische Blutdruck, gemessen zwölf Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme, sank nach einer fünföchigen Behandlung in der Placebogruppe um 5 mm Hg, in den Gruppen, die zweimal 1,25 oder 2,5 mg Isradipin erhielten, um 9 mm Hg. Eine Blutdrucksenkung um mindestens 10 mm Hg wurde in der Placebogruppe bei 23% der Patienten erreicht, in den Gruppen der mit zweimal täglich 0,5 mg, 1,25 mg oder 2,5 mg Behandelten bei 32%, 51% und 44%.⁵

In einer Studie bei 95 Hypertonikern wurde *Isradipin* mit *Diltiazem* (Dilzem[®]) verglichen. Die Dosis wurde schrittweise von 2,5 mg bis 10 mg Isradipin zweimal täglich bzw. von 30 mg bis 120 mg Diltiazem dreimal täglich erhöht, falls der diastolische Blutdruck noch über 90 mm Hg betrug. Nach einer Behandlung von 10 Wochen betrug die durchschnittliche tägliche Dosis 13,7 mg Isradipin bzw. 293 mg Diltiazem. Darauf wurde die Studie noch 3 Wochen mit konstanten Dosen weitergeführt. Die Blutdrucksenkung betrug für Isradipin 26/17 mm Hg, für Diltiazem 15/15 mm Hg.⁶

In einer multizentrischen Studie wurden 152 Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Hypertonie mit *Isradipin* oder *Atenolol* (Tenormin[®]) behandelt. Während vier Wochen wurde nach Bedarf die Tagesdosis von Atenolol von 50 mg auf 100 mg, von Isradipin von 5 mg bis 20 mg erhöht, danach wurden die Dosen während drei Wochen nicht mehr verändert. Am Schluss betrug die durchschnittliche Tagesdosis 13,5 mg Isradipin bzw. 83,8 mg Atenolol. Die Senkung des diastolischen Blutdruckes war gleich, der systolische Druck wurde durch Isradipin stärker gesenkt (minus 28 bzw. minus 21 mm Hg). Auffallend sind in dieser Studie die durchschnittlichen Dosen, mit welchen ähnlich gute Effekte erzielt wurden. Die Dosis von Atenolol liegt im üblichen empfohlenen Bereich, diejenige von Isradipin deutlich über der von der Firma empfohlenen Dosis.⁷

Nach Angaben der Herstellerfirma entspricht die blutdrucksenkende Wirkung von Isradipin derjenigen von *Nifedipin*; Einzelheiten der entsprechenden Studien sind bisher nicht veröffentlicht. In weiteren Studien wurde Isradipin mit Hydrochlorothiazid (Esidrex[®] u.a.), Propranolol (Inderal[®] u.a.) und Prazosin (Minipress[®] u.a.) verglichen. In diesen Studien hat sich Isradipin in der blutdrucksenkenden Wirkung den andern Medikamenten als ebenbürtig oder überlegen erwiesen, wobei wie auch in den oben erwähnten Studien relativ hohe Isradipindosen eingesetzt wurden.

In einer kleinen randomisierten Crossoverstudie mit elf Patienten wurde Isradipin mit Nifedipin in der Behandlung der *Angina pectoris* verglichen. Während 6 Wochen wurde die Isradipindosis von 2,5 auf 7,5 mg dreimal täglich und die Nifedipindosis von 5 auf 20 mg dreimal täglich erhöht. Die Wirkung der beiden Medikamente auf Nitratkonsum, Schwere und Häufigkeit der Angina-pectoris-Anfälle und ST-Senkung war nicht signifikant verschieden. Nur der systolische Blutdruck stieg während Belastung unter Nifedipin stärker an als unter Isradipin.⁸

Unerwünschte Wirkungen

Die meisten unerwünschten Wirkungen von Isradipin sind *dosisabhängig*. Am häufigsten treten die für alle Dihydropyridine typischen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen (5 bis 15%), Hitzewallungen (5 bis 10%) und Knöchelödeme (1 bis 15%) auf. Weitere, weniger häufige Nebenwirkungen sind Magen-Darbeschwerden, Obstipation, Schwindel, Krämpfe in den Beinen, Müdigkeit, Thoraxschmerzen, Palpitationen. Insgesamt traten bei 20 bis 70% der Patienten unerwünschte Wirkungen auf. Damit ist Isradipin ungefähr gleich gut verträglich wie andere Antihypertensiva; so klagten z.B. in der oben erwähnten Vergleichsstudie 70% unter Isradipin und 62% unter Diltiazem über unerwünschte Wirkungen.⁶ In einer gut dokumentierten Vergleichsstudie verursachte Isradipin bei gleicher antihypertensiver Wirksamkeit allerdings deutlich häufiger unerwünschte Wirkungen als Propranolol.⁹ *Interaktionen:* Genau untersucht wurde bisher nur die gleichzeitige Gabe von Isradipin und Digoxin. Im Gegensatz zu Verapamil, das die Plasmaspiegel von Digoxin eindeutig erhöhte, führte Isradipin nur zu einer unwesentlichen Erhöhung der Digoxin-Spitzenpiegel.¹⁰

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Isradipin (Lomir[®]) ist als teilbare Tabletten zu 2,5 mg erhältlich. Das Medikament wird vom 15. März 1990 an kassenzulässig sein. Die Herstellerfirma empfiehlt generell die Verabreichung von zweimal 2,5 mg täglich; bei Leber- und Niereninsuffizienz soll die Anfangsdosierung halbiert werden. Die monatlichen Behandlungskosten bei einer Dosis von zweimal täglich 2,5 mg betragen Fr. 61.20.^{Korrigendum} Im Vergleich dazu betragen die Kosten von Nifedipin Fr. 55.80, wenn mit zweimal täglich 20 mg Adalat[®] retard behandelt wird. Nifedipin steht auch in deutlich billigeren Varianten – z.B. Ecodipine[®] – zur Verfügung.

Kommentar

Isradipin (Lomir[®]) ist ein neuer, selektiv auf die Gefäße wirkender Kalziumantagonist, dessen Wirksamkeit in zahlreichen Studien nachgewiesen wurde. Es besteht aber ein grosser Gegensatz zwischen der in den meisten Studien eingesetzten Dosis (oft 10 mg/Tag und mehr) und der vom Hersteller empfohlenen Dosis von 5 mg täglich. Vergleiche mit Nifedipin, dem Prototyp dieser Gruppe, sind noch kaum publiziert. Es ist deshalb nicht klar, ob Isradipin in äquivalenten Dosen weniger unerwünschte Wirkungen macht als das (billigere) Nifedipin.

- 1 O.L. Pedersen et al.: Am. J. Med.86: Suppl. 4A, 15, 1989
- 2 H.F. Schran et al.: Am. J. Med.84: Suppl. 3B, 80, 1988
- 3 A.M.M. Shepherd et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol.13: 580, 1989
- 4 O.K. Andersson et al.: J. Hypertension7: 465, 1989
- 5 The Italian-Belgian Isradipine Study Group: Am. J. Med.86: Suppl. 4A, 94, 1989
- 6 A. Vermeulen et al.: Am. J. Med.84: Suppl. 3B, 425, 1988
- 7 Isradipine in Hypertension Study Group: Am. J. Med.86: Suppl. 4A, 119, 1989
- 8 C.E. Handler et al.: Intern. J. Cardiol.18: 15, 1988
- 9 L.M. Prisant et al.: Arch. Intern. Med.149: 2453, 1989
- 10 S.M. Rodin et al.: Clin. Pharmacol. Ther.43: 668, 1988

Synopsis

Celiprolol

E. Gysling

Celiprolol (Selectol®) ist ein kardioselektiver Betablocker, der zur Behandlung der arteriellen Hypertonie und der Angina pectoris empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Wie viele andere Betablocker (z.B. Atenolol, Metoprolol) ist Celiprolol ein Oxypropanolamin; es zeichnet sich durch eine Diäthylharnstoff-Substitution aus. Die Substanz ist hydrophil und penetriert daher die Blut-Liquorschranke kaum.

Eine Dosis von 200 bis 400 mg Celiprolol per os ergibt eine Betablockerwirkung von mindestens 24 Stunden. Bei gesunden Freiwilligen reduzierte Celiprolol eine anstrengungsinduzierte Tachykardie in ähnlichem Ausmass wie andere Betablocker. Celiprolol blockiert selektiv β_1 -Rezeptoren; seine Affinität zu β_1 -Rezeptoren ist deutlich grösser als zu β_2 -Rezeptoren. Es hat keine membranstabilisierende Wirkung, jedoch eine sympathomimetische Eigenaktivität, die sich vorwiegend auf β_2 -Rezeptoren zu beschränken scheint.¹ Letztere Wirkung ist wahrscheinlich für einen gewissen gefässerweiternden Effekt von Celiprolol verantwortlich.

Celiprolol besitzt möglicherweise eine bronchodilatierende Wirkung, deren Mechanismus aber nicht völlig geklärt ist; jedenfalls scheint die Substanz noch weniger als z.B. Atenolol (Tenormin®) zur Atemwegobstruktion zu führen.² In Tierversuchen konnte unter Celiprolol eine leichte Zunahme des Herzschlagvolumens und des Blutflusses in der A. femoralis gezeigt werden. Im Gegensatz z.B. zu Propranolol (Inderal® u.a.) ergab Celiprolol intravenös bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit keine Abnahme der myokardialen Funktion.

Pharmakokinetik

Die biologische Verfügbarkeit von Celiprolol ist in nicht-linearer Weise von der verabreichten Dosis abhängig: eine

100 mg-Dosis wird zu etwa 30%, eine 400 mg-Dosis zu rund 75% systemisch verfügbar. Zudem wird die biologische Verfügbarkeit durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme sehr stark vermindert (um rund 75%).³ Maximale Plasmakonzentrationen sind nach 2 bis 3 Stunden erreicht. Das Medikament wird nur in geringem Ausmass metabolisiert. Von der resorbierten Menge wird etwa die Hälfte mit dem Urin, die andere Hälfte mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 5 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Ausscheidung deutlich reduziert.

Klinische Studien

Celiprolol ist in mehreren kontrollierten Studien bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Angina pectoris geprüft worden.

Wirkung auf den Blutdruck

In einer Doppelblindstudie war Celiprolol bei 199 Personen mit einem diastolischen Blutdruck zwischen 95 und 114 mm Hg *dem Placebo überlegen*: In den ersten sechs Wochen dieser Studie wurde die Celiprolol-Dosis von 200 mg allmählich auf 600 mg/Tag gesteigert, sofern das Behandlungsziel (ein diastolischer Druck unter 90 mm Hg) nicht erreicht war. Mit Celiprolol konnte der erwünschte Blutdruckwert bei 56% der Patienten erreicht werden (Placebo: 28%). Den übrigen Patienten wurde zusätzlich Chlortalidon (Hygroton®, 25 mg/Tag) verabreicht; schliesslich benötigten 34% der mit Celiprolol behandelten Patienten maximale Dosen (600 mg Celiprolol + Chlortalidon).⁴ In einem anderen Vergleich mit Placebo wurde die 24-Stunden-Wirkung von Celiprolol (400 mg/Tag) dokumentiert; bei 5 der 15 Patienten liess sich die Wirkung des Betablockers allerdings nicht von derjenigen des Placebos unterscheiden.⁵

Im Vergleich mit Atenolol scheint Celiprolol zu einer ähnlichen Blutdrucksenkung zu führen. In einer Doppelblindstudie mit 232 Patienten, von der erst vorläufige Resultate vorliegen, ergab sich mit Celiprolol-Tagesdosen zwischen 200 und 600 mg ebenso wie mit Atenolol (50 bzw. 100 mg/Tag) bei rund der Hälfte der Patienten eine Senkung des diastolischen Blutdrucks unter 90 mm Hg.⁶ In einer kleinen Crossover-Studie bei 18 Hypertonikern, die Celiprolol (200 bis 400 mg/Tag) oder Atenolol (50 bis 100 mg/Tag) als Zusatz zu Verapamil (z.B. Isoptin®, 320 mg/Tag) erhielten, senkte Atenolol den Blutdruck allerdings signifikant stärker.⁷

Celiprolol hatte auch im Vergleich mit *anderen Betablockern* (Acebutolol, Metoprolol, Propranolol) ungefähr die gleiche blutdrucksenkende Wirkung. In einem Vergleich mit Enalapril (Reniten®, 20 mg/Tag) hemmte Celiprolol (400 mg/Tag) einen anstrengungsinduzierten Blutdruckanstieg stärker.⁸

Wirkung bei Angina pectoris

In einer doppelblinden Multizenterstudie mit 101 Patienten hatte Celiprolol (in individuell titrierten Dosen, zwischen 200 und 600 mg/Tag) eine signifikant *bessere antian-*

ginöse Wirkung als Placebo.⁹ Gemäss einer Studie bei 140 Koronarpatienten verbessert Celiprolol die Arbeitskapazität *ähnlich wie Propranolol*.¹⁰ Kleinere Vergleiche mit Propranolol sowie mit Atenolol lassen vermuten, dass sich die Celiprolol-Wirkung bei Angina pectoris nicht signifikant von derjenigen anderer Betablocker unterscheidet.

Andere Wirkungen

Die *Herzfrequenz* wird von Celiprolol meistens wenig beeinflusst, während z.B. Atenolol oder Propranolol oft zu einer Bradykardie führen. In mehreren Untersuchungen liess sich unter Celiprolol eine Abnahme des *peripheren Gefässwiderstandes* demonstrieren; der renale Blutfluss bleibt jedoch unverändert.¹¹

Wiederholt ist das *Fehlen einer bronchokonstriktorischen Wirkung* von Celiprolol dokumentiert worden. Gemäss einer offenen Studie bei 13 Asthmatikern, die an einer leichten Hypertonie litten, verändert sich die Atemfunktion unter Celiprolol auch langfristig (während eines Jahres) nicht.¹²

Viele Betablocker führen zu möglicherweise ungünstigen Veränderungen des *Lipidstatus* (Triglyzerid-Anstieg, HDL-Cholesterin-Abnahme). Für Betablocker mit ausgeprägter sympathomimetischer Eigenaktivität trifft dies nicht zu. So bewirkt Celiprolol im Gegenteil eher eine Abnahme der Triglyzeride und eine Zunahme des HDL-Cholesterins.¹³

Unerwünschte Wirkungen

Die Angaben zu unerwünschten Wirkungen divergieren in den verschiedenen Studienberichten recht stark: Nach vielen Autoren stehen zentralnervöse Symptome im Vordergrund, andere haben vorwiegend gastro-intestinale Beschwerden beobachtet. Gemäss Angaben der Herstellerfirma treten am häufigsten Kopfschmerzen (bei 4-6% der Patienten), Schwindel (2-3%), Müdigkeit oder Asthenie (2-4%) und Brechreiz (1-2%) auf. In einer kleinen Studie klagten 5 von 12 gesunden Individuen nach einer einzelnen 400 mg-Dosis über ein so starkes «Frösteln», dass sie Celiprolol nicht langfristig eingenommen hätten.¹⁴ Unter Celiprolol können grundsätzlich alle für Betablocker charakteristischen Probleme (Herzinsuffizienz, AV-Block, periphere Durchblutungsstörungen, Impotenz usw.) auftreten; solche Nebenwirkungen sind aber selten.^{15,16} In Einzelfällen sind auch Bronchospasmen beobachtet worden.

Interaktionen: Es sind kaum Interaktionen dokumentiert; Celiprolol hat wohl grundsätzlich das gleiche Interaktionspotential wie andere Betablocker. Es beeinträchtigt aber die bronchodilatatorische Wirkung von Betamimetika wie Salbutamol (Ventolin®) u.ä. nicht.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Celiprolol (Selectol®) ist als Tabletten zu 200 mg erhältlich; das Medikament ist kassenzulässig. Es soll einmal täglich in einer Dosis von 200 mg (eventuell 400 mg) eingenommen werden. In Anbetracht des Wirkungsverlustes bei Einnahme mit dem Essen soll Celiprolol in genü-

gender Distanz zu den Mahlzeiten (1 Stunde vorher oder 2 Stunden nachher) eingenommen werden. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz wird die Halbierung der Dosis empfohlen. Die Gefährlosigkeit von Celiprolol in der Schwangerschaft und Stillzeit ist nicht gesichert. Eine Tagesdosis von 200 mg Celiprolol kostet Fr. 1.50. Vergleichssubstanzen wie Atenolol (50 mg; Fr. 1.05) oder Propranolol (Inderal® retard 160 mg; Fr. 1.15) sind billiger.

Kommentar

Celiprolol ist ein Betablocker, der auf den ersten Blick sehr attraktiv erscheint. Eine genauere Analyse der Daten lässt aber einige Zweifel aufkommen. Noch ist es meines Erachtens nicht überzeugend nachgewiesen, dass Celiprolol bei Hypertonie und Angina pectoris der Vergleichssubstanz Atenolol ebenbürtig ist. Dass fast jede klinische Studie (mit leichten Variationen) zwei- oder gar dreimal publiziert worden ist, macht die Sache auch nicht besser. Besonders ist auf die ungewöhnlichen kinetischen Eigenschaften von Celiprolol zu achten: Während andere Betablocker ohne weiteres mit oder nach dem Essen eingenommen werden können, dürfte der bei Celiprolol notwendige Abstand zum Essen erhebliche Complianceprobleme verursachen. Celiprolol führt kaum je zu Bronchospasmen; dies trifft aber generell auch für alle Antihypertensiva zu, die nicht zur Gruppe der Betablocker gehören.

Literatur

- 1 J.G. Riddell et al.: *Drugs*34: 438, 1987
- 2 A.I. van Zyl et al.: *Chest*95: 209, 1989
- 3 F.S. Caruso et al.: *Br. J. Clin. Pract.*39: Suppl. 40, 12, 1985
- 4 P. Capone & R. Mayol: *Br. J. Clin. Pract.*39: Suppl. 40, 65, 1985
- 5 G. Parati et al.: *Am. J. Cardiol.*61: 27C, 1988
- 6 K. Stumpe et al.: *Br. J. Clin. Pract.*39: Suppl. 40, 73, 1985
- 7 G.T. McInnes et al.: *Am. Heart J.*116: 1437, 1988
- 8 S. Ghiringhelli et al.: *J. Int. Med. Res.*16: Suppl. 1, 73A, 1988
- 9 W.E. Harston et al.: *Br. J. Clin. Pract.*39: Suppl. 40, 55, 1985
- 10 J.E. Soberman & W.H. Frishman: *Am. Heart J.*116: 1422, 1988
- 11 A.R. Lucarini & A. Salvetti: *Am. J. Cardiol.*61: 45C, 1988
- 12 A.M. Clauzel et al.: *J. Int. Med. Res.*16: Suppl. 1, 27A, 1988
- 13 J.M. Herrmann et al.: *J. Int. Med. Res.*16: Suppl. 1, 39A, 1988
- 14 C.M. Busst & A. Bush: *Br. J. Clin. Pharmacol.*27: 405, 1989
- 15 W. Hoffmann & H. Hoffmann: *J. Cardiovasc. Pharmacol.*8: Suppl. 4, S88, 1986
- 16 J.M. Herrmann et al.: *Münch. Med. Wochenschr.*130: 735, 1988

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. P. Koller, Löwenstrasse 5, CH-9500 Wil

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Anne-Catherine Guex, Ulf Käsemodel, Urs peter Masche
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (Göttingen)
Verlagsmitarbeiter: Susanne Brändle-Schibenegg, Remo De Toffol
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1989 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.