

Journal für  
**Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Leitliniengestützte Therapie der  
Herzinsuffizienz**

Hoppe UC, Erdmann E

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2003; 10*

*(3), 94-97*

Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

## 2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

**Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.**

**Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.**

**Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.**

**Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.**

**Bestellung kostenloses e-Journal Abo**



# Leitliniengestützte Therapie der Herzinsuffizienz

U. C. Hoppe, E. Erdmann

**Kurzfassung:** Durch eine Verbesserung der Pharmakotherapie bei chronischer Herzinsuffizienz konnten in den letzten Jahren die Morbidität und Letalität herzinsuffizienter Patienten deutlich reduziert werden. Die Basistherapie der systolischen Herzinsuffizienz umfasst ACE-Hemmer und Betablocker, bei Flüssigkeitsretention zusätzlich Diuretika. Bei persistierender Symptomatik ist die additive Gabe von Herzglykosiden sowie in den Stadien NYHA III–IV der zusätzliche Einsatz von Spironolacton indiziert. AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker haben sich als sinnvolle Alternative zu ACE-Hemmern bei Vorliegen von ACE-Hemmer-Nebenwirkungen/-Kontraindikatio-

nen etabliert. Darüber hinaus vermindern AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker in Kombination mit ACE-Hemmern die Hospitalisationsrate, wenn kein Betablocker vertragen wird. Durch den Einsatz evidenzbasierter Therapiestrategien, die jedoch stets an den individuellen Patienten angepasst werden müssen, kann die Prognose herzinsuffizienter Patienten deutlich verbessert werden.

**Abstract: Management of Heart Failure Based on Current Guidelines.** Improvement of pharmacotherapy led to a reduction of morbidity and mortality in

heart failure patients in recent years. Therapy for chronic systolic heart failure should include ACE-inhibitors and beta-blockers, in the case of fluid overload diuretics. In patients with persisting symptoms cardiac glycosides should be added. Spironolactone is indicated in patients in NYHA class III–IV. If ACE-inhibitors or beta-blockers are not tolerated or contraindicated AT<sub>1</sub>-receptor-blockers should be considered as second line drugs. Evidence-based therapy strategies can improve prognosis in heart failure but medication has to be individualised for every patient according to comorbidity. **J Kardiol 2003; 10: 94–7.**

## ■ Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. Die Prävalenz und Inzidenz nehmen deutlich mit dem Lebensalter zu. Jede symptomatische Herzinsuffizienz, aber auch jede kardiale Pumpfunktionsstörung mit einer Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ , selbst ohne Beschwerden des Patienten, stellt eine Behandlungsindikation dar. Die Herzinsuffizienztherapie hat dabei das Ziel, die Letalität zu senken, die Progression einer bestehenden kardialen Funktionsstörung bereits im asymptomatischen Stadium zu vermeiden bzw. zu verlangsamen, die Symptome und damit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und die Hospitalisationsrate zu vermindern. Die Behandlung herzinsuffizienter Patienten sollte auf der aktuellen Studienlage und Evidenz basieren, entsprechend nationalen und internationalen Leitlinien [1–3].

## ■ ACE-Hemmer

Zur medikamentösen Therapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz wird nach aktueller Studienlage übereinstimmend der Stellenwert der ACE-Hemmer als „First line“-Medikation bei symptomatischen Patienten im Stadium NYHA II–IV beurteilt, da in mehreren kontrollierten Studien durch ACE-Hemmer im Vergleich zu Placebo die Symptomatik und Belastbarkeit verbessert, die Hospitalisationsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz vermindert und die Letalität signifikant reduziert werden konnten [4, 5]. Aber auch bereits bei asymptomatischen Patienten mit systolischer linksventrikulärer Dysfunktion und einer Ejektionsfraktion (EF)  $\leq 35\%$  vermindert eine ACE-Hemmertherapie die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz und senkt die Zahl an Krankenhauseinweisungen [6]. Eine signifikante Reduktion der Letalität konnte bei diesen Patienten noch nicht verifiziert werden. Hingegen verbessern ACE-Hemmer postinfarziell bei Patienten mit klinischen Herzinsuffizienzzeichen im Rahmen des Infarktes oder einer Pumpfunktionsstörung (EF  $\leq 35\%$ )

signifikant die Überlebensrate [5, 7]. Die Gabe eines ACE-Hemmers ist somit bei allen Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und einer EF  $\leq 35\%$  unabhängig von der Symptomatik (NYHA I–IV) und bei Patienten, die periinfarziell eine Herzinsuffizienz entwickelt haben, zu empfehlen. Die Erstdosis eines ACE-Hemmers sollte niedrig gewählt werden. Als Zieldosen sollten die in den Letalitätsstudien verwendeten hohen Dosierungen bei der Therapie herzinsuffizienter Patienten angestrebt werden [8] (Tab. 1).

## ■ AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker

Sartane scheinen eine den ACE-Hemmern vergleichbare positive Wirkung bei systolischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II–IV zu haben, eine Überlegenheit von AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockern gegenüber einer ACE-Hemmertherapie konnte jedoch nicht belegt werden [12–14]. AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker sollten zum Einsatz kommen, wenn ACE-Hemmer aufgrund von Nebenwirkungen (z. B. Reizhusten) nicht verordnet werden können. Nach der bisherigen Datenlage führt die additive Gabe eines AT<sub>1</sub>-Antagonisten zu einer Therapie, die bereits einen ACE-Hemmer (jedoch keinen Betablocker) beinhaltet, zu keiner weiteren Letalitäts-senkung, kann aber offenbar die Krankenhausaufenthalte wegen einer Herzinsuffizienz vermindern. Erhält ein Patient jedoch eine Standardkombinationstherapie aus ACE-Hemmer und Betablocker, so führt die zusätzliche Gabe eines AT<sub>1</sub>-Antagonisten zu einer Übersterblichkeit. Daher ist vor dieser Dreifachkombination zu warnen [12]. AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker müssen wie ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienzpatienten initial niedrig dosiert werden (z. B. Einstiegsdosis 12,5 mg Losartan, 40 mg Valsartan bzw. 2 mg Candesartan/Tag; Dosisverdoppelung nach ~1 Woche, wenn

**Tabelle 1:** ACE-Hemmer-Dosierung in Letalitätsstudien bei chronischer Herzinsuffizienz

Substanz	Erstdosis (mg/Tag)	Zieldosis (mg/Tag)	Studie
Captopril	3× 6,25	3× 50	SAVE [9]
Enalapril	2× 2,5	2× 10	CONSENSUS [4] SOLVD [5]
Ramipril	2× 1,25	2× 5	AIREX [10]
Trandolapril	1× 1	1× 4	TRACE [11]
Lisinopril	1× 2,5	1× 35	ATLAS [8]

Aus der Klinik III für Innere Medizin, Universität Köln, Deutschland  
**Korrespondenzadresse:** Priv.-Doz. Dr. med. Uta C. Hoppe, Klinik III für Innere Medizin, Universität Köln, Joseph-Stelzmann-Straße 9, D-50924 Köln;  
E-Mail: uta.hoppe@uni-koeln.de

toleriert; Zieldosis 50 mg Losartan, 160–320 mg Valsartan bzw. 8–16 mg Candesartan pro Tag) [12, 14].

## ■ Beta-Adrenozeptorblocker

In kontrollierten Studien konnte belegt werden, daß additiv zu einer ACE-Hemmer-Basismedikation bei herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium II–IV eine vorsichtig eingeleitete Betablockertherapie mit Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol sicher ist, zu einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion führt und die Gesamtletalität und plötzliche Herztodesrate reduziert [15–19]. Daher zählt die Gabe eines der genannten Betablocker bei stabiler symptomatischer Herzinsuffizienz zur Standardtherapie. Allerdings scheint es sich nicht um einen generellen Gruppeneffekt von Betablockern zu handeln, da keine positive Wirkung mit Bucindolol nachgewiesen werden konnte [20]. Kontraindiziert sind partiell agonistische Betablocker (z. B. Xamoterol), da diese bei Herzinsuffizienz zu einer Übersterblichkeit führen [21]. Eine Betablockertherapie darf nur bei Patienten mit stabiler Symptomatik eingeleitet werden. Initial muß mit einer sehr niedrigen Dosierung (etwa 1/10 der Zieldosis) begonnen und die Dosis extrem langsam und unter engmaschiger Kontrolle gesteigert werden. Als Zieldosis sollten langfristig die in den Letalitätsstudien verwendeten hohen Dosierungen angestrebt werden (Tab. 2).

## ■ Diuretika

Diuretika sind bei jeder Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention (z. B. periphere Ödeme, Lungenstauung) indiziert. In kontrollierten Studien führten Diuretika bei symptomatischer Herzinsuffizienz zu signifikanter Gewichtsabnahme und zu Beschwerdebesserung [22]. Bei herzinsuffizienten Patienten mit vorausgegangener pulmonaler Stauung kam es nach einem Absetzen der Diuretikamedikation zur akuten Linksherzdekompensation [23]. Daher sollte eine Diuretika-therapie auch nach Stabilisierung des Patienten zur Vorbeugung einer erneuten Flüssigkeitsretention fortgesetzt werden. Diuretika sollten nicht als Monotherapie zum Einsatz kommen, sondern, wenn möglich, mit einem ACE-Hemmer und Betablocker kombiniert werden. Bei geringgradiger Flüssigkeitsretention können Thiazide mit Erfolg angewandt werden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min) oder ausgeprägtere Flüssigkeitsretention machen die Gabe von Schleifendiuretika, ggf. intravenös, erforderlich. Bei therapieresistenten Ödemen hat sich die Kombinationstherapie von einem Schleifendiuretikum mit einem

Thiazid oder Metolazon durch eine sequentielle Nephronblockade als effektiv erwiesen.

## ■ Aldosteronantagonisten

Eine additive Gabe niedrig dosierten Spironolactons (25–50 mg/Tag) zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmer und Schleifendiuretikum führte bei schwer herzinsuffizienten Patienten (NYHA III–IV, EF ≤ 35 %) zu einer Verbesserung der Symptomatik und zu einer Reduktion der Hospitalisationshäufigkeit, der Arrhythmieinzidenz unter Belastung, der plötzlichen Herztodesrate und Letalität infolge Pumpversagens [24]. Bei normaler Nierenfunktion und unter regelmäßiger Elektrolyt- und Kreatininkontrolle ist bei schwer herzinsuffizienten Patienten die Gabe von Spironolacton auch in Kombination mit ACE-Hemmern sicher und zu empfehlen [24, 25]. Inwieweit Spironolacton bei gleichzeitiger Betablockergabe einen additiven Einfluß auf die Prognose hat, ist bisher ungeklärt.

## ■ Herzglykoside

Bei tachykardem Vorhofflimmern oder -flattern und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion sind Herzglykoside zur Reduktion der Kammerfrequenz indiziert. Da Herzglykoside oft die Ruhfrequenz, nicht hingegen die Belastungsfrequenz ausreichend vermindern, können sie mit einem niedrigdosierten Betablocker oft mit Erfolg kombiniert werden [26, 27]. Herzglykoside begünstigen nicht die Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus.

Bei Sinusrhythmus und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion < 35–40 %) kann die ergänzende Gabe eines Herzglykosids zu einer Therapie mit ACE-Hemmer und Diuretikum bei Patienten im NYHA-Stadium II–IV die Symptomatik und Belastbarkeit verbessern und die Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz vermindern [28]. Herzglykoside sind somit auch bei Patienten im Sinusrhythmus mit persistierender Symptomatik unter einer ACE-Hemmertherapie zu empfehlen. Inwieweit die günstigen Wirkungen einer Herzglykosidtherapie auch bei gleichzeitiger Gabe von Betablockern, deren Stellenwert in der Herzinsuffizienztherapie (NYHA II–IV) jetzt fest etabliert ist, erhalten bleibt, ist derzeit nicht geklärt. Herzglykoside haben keinen Einfluß auf die Gesamtletalität [28]. Bei asymptomatischen Patienten mit Sinusrhythmus (nur 13 % der Patienten in der DIG-Studie) sollten Herzglykoside jedoch selbst bei eingeschränkter Pumpfunktion aufgrund ihrer potentiell proarrhythmischen Wirkung nicht eingesetzt werden [28].

## ■ Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten können wegen ihrer negativ inotropen Wirkung zu einer Herzinsuffizienzverschlechterung führen und die Letalität von Patienten mit reduzierter systolischer Ventrikelfunktion erhöhen [29–34]. Kalziumantagonisten sollten daher bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion vermieden werden. Lediglich für die additive Gabe von Amlo-

**Tabelle 2:** Betablockertherapie bei chronischer stabiler Herzinsuffizienz

Betablocker	Testdosis (mg/Tag)	Startdosis* (mg)	Zieldosis (mg)
Metoprolol	10	2× 10	3× 50
Bisoprolol	1,25	1× 1,25	1× 10
Carvedilol	3,125	2× 3,125	2× 25

\*Dosisverdoppelung nicht eher als alle 14 Tage, wenn toleriert

**Tabelle 3:** Medikamentöse Stufentherapie bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (EF < 35 %)

Medikament	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
Betablocker (ohne ISA)	Nach Myokardinfarkt, bei Hypertonie	Indiziert*	Indiziert*	Indiziert*
Diuretika				
Thiazide	Bei Hypertonie	Bei Flüssigkeitsretention	Indiziert und zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung	Indiziert und zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung
Schleifendiuretika	–	Bei Flüssigkeitsretention	Indiziert	Indiziert
Aldosteronantagonisten (Spironolacton)	–	Bei persistierender Hypokaliämie	Indiziert	Indiziert
Herzglykoside	Bei tachysystolischem Vorhofflimmern	Bei tachysystolischem Vorhofflimmern, bei persist. Symptomen unter ACE-Hemmern und Diuretika	Indiziert	Indiziert
AT <sub>1</sub> -Rezeptorblocker	–	Bei ACE-Hemmer-NW oder Betablocker-NW	Bei ACE-Hemmer-NW oder Betablocker-NW	Bei ACE-Hemmer-NW oder Betablocker-NW

ISA = intrinsische sympathomimetische Aktivität; NW = Nebenwirkung

\* Nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichend, unter engmaschiger Kontrolle

dipin zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmer, Diuretikum und Digitalis fand sich keine Übersterblichkeit bei herzinsuffizienten Patienten im Stadium NYHA III–IV [19]. Amlodipin kann somit bei speziellen Indikationen, z. B. wegen persistierender Angina pectoris, auch bei chronischer Herzinsuffizienz angewandt werden (Initialdosis 1 × 5 mg/Tag, maximale Dosis 1 × 10 mg/Tag) [35].

### ■ Fazit (Tab. 3)

Die Pharmakotherapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz basiert stets auf einer Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika, Herzglykosiden und, bei schwerster Herzinsuffizienz, Spironolacton, entsprechend des in Tabelle 3 aufgeführten medikamentösen Stufenschemas. AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker haben sich als sinnvolle Alternative zu ACE-Hemmern beim Vorliegen von ACE-Hemmer-Nebenwirkungen/-Kontraindikationen etabliert. Darüber hinaus vermindern AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten in Kombination mit ACE-Hemmern die Hospitalisationsrate, wenn kein Betablocker vertragen wird. Durch den Einsatz evidenzbasierter Therapiestrategien, die jedoch stets an den individuellen Patienten angepasst werden müssen, kann die Prognose herzinsuffizienter Patienten deutlich verbessert werden. Dementsprechend ist ein leitlinienadaptiertes Verhalten von allen Ärzten zu fordern, die Herzinsuffiziente behandeln.

### Literatur

- Hoppe UC, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, compiled on behalf of the Commission of Clinical Cardiology in cooperation with Pharmaceutic Commission of the German Physicians' Association. *Z Kardiol* 2001; 90: 218–37.
- Hunt HA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2001; 104: 2996–3007.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–60.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–35.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.
- ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–85.
- Packer M. ATLAS trial results. Reported at the American College of Cardiology, Atlanta, March 30, 1998.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–77.
- Hall AS, Murray GD, Ball SG, on behalf of the AIREX Study Investigators. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997; 349: 1493–7.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC, Aliot E, Persson S, Camm AJ, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myo-

- cardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670–6.
12. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–75.
13. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–7.
14. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PL, on behalf of ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–52.
15. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
16. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyou CL, Lund M, Amor R, McCaffrey DJ. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 924–31.
17. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
18. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–55.
19. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A, for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441–6.
20. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659–67.
21. The XAMOTEROL in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990; 336: 1–6.
22. Brater DC. Benefits and risks of torasemide in congestive heart failure and essential hypertension. *Drug Safety* 1996; 14: 104–20.
23. Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987; II: 709–11.
24. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
25. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902–7.
26. Sarter BH, Marchlinski FE. Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 69: 71G–81G.
27. Yahalom J, Klein HO, Kaplinsky E. Beta adrenergic blockade as adjunctive oral therapy in patients with chronic atrial fibrillation. *Chest* 1977; 71: 592–6.
28. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–33.
29. Barjon JN, Rouleau JL, Bichet D, Juneau C, DeChamplain J. Chronic renal and neurohumoral effects of the calcium entry blocker nisoldipine in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 622–30.
30. Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779–85.
31. Ferlinz J, Gallo CT. Responses of patients in heart failure to long-term oral verapamil administration. *Circulation* 1984; 70 (Suppl 2): 305.
32. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Natte S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation* 1991; 83: 52–60.
33. Littler WA, Sheridan DJ. Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 1995; 73: 428–33.
34. The Multicenter Diltiazem Post-infarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385–92.
35. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL, for the Prospective Randomised Amlodipine Survival. Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107–14.

ABONNEMENTBESTELLUNG

# JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

**Achtung Aktion: Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!**

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich  
ein Jahresabonnement  
(mindestens 6 Ausgaben)

- als Printversion zum Preis von  
€ 60,-\*
- als e-Journal (das Gesamt-PDF  
erhalte ich per Download zum  
Preis von € 60,-)
- als Printversion und e-Journal  
zum Preis von € 60,-\*

Zutreffendes bitte ankreuzen

\* im Ausland zzgl. Versandkosten  
Stand 1.1.2012

\_\_\_\_\_  
Name

\_\_\_\_\_  
Anschritt

\_\_\_\_\_  
E-Mail

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift

**Einsenden oder per Fax an:**

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10  
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---