

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Pharmakotherapie nach
Myokardinfarkt - ACE-Hemmer
Betablocker oder beides?**

Auer J, Berent R, Eber B, Laßnig E

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2000; 7

(11), 447-451

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



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



PHARMAKOTHERAPIE NACH MYOKARDINFARKT – ACE-HEMMER, BETABLOCKER ODER BEIDES?

ACE-HEMMER
ODER
BETABLOCKER?

ZUSAMMENFASSUNG

Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure) und bei Vorliegen einer Hypercholesterinämie auch Statine haben aus prognostischen Gründen zweifellos einen gesicherten Stellenwert in der Pharmakotherapie des Postinfarktpatienten. Zusätzlich werden ACE-Hemmer und β -Adrenorezeptorenblocker mit der Zielsetzung „Prognoseverbesserung“ zur Behandlung von Patienten nach abgelaufenem Myokardinfarkt eingesetzt.

In erster Linie sollten Patienten mit Vorderwandinfarkt, klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz und deutlich reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion bei fehlenden Kontraindikationen (wie Hypotension, Nierenarterienstenose, Nierenversagen, Schock) in der Postinfarktphase mit ACE-Hemmern behandelt werden. Eine frühzeitige Therapie (innerhalb der ersten 24 Stunden nach akutem Infarkt) sollte bei diesen Patientengruppen in oraler Form und bei stabiler Hämodynamik durchgeführt werden. Bei Persistenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz oder bei Vorliegen einer asymptomatischen linksventrikulärer Dysfunktion mit einer Auswurf-fraktion von unter 45 % sollte eine ACE-Hemmer-Dauertherapie etabliert werden.

Jeder Patient ohne Kontraindikation (Bradykardie, schwere obstruktive Ventilationsstörung, höhergradige Erregungsbildungs- oder Erregungsleitungsstörung am Herzen, Lungenödem, schwere, symptomatische Hypotonie) sollte frühzeitig in der akuten Infarkt-

phase mit einem Betablocker behandelt werden. Bei rezidivierender Angina pectoris oder Vorliegen einer begleitenden arteriellen Hypertonie sollte die β -Blocker-Behandlung nach dem Myokardinfarkt ohne zeitliche Limitierung durchgeführt werden, bei den übrigen Patienten ist eine ein- (bis zwei-)jährige Behandlungsdauer obligat.

Bei Patienten mit deutlich reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion oder Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt scheint eine kombinierte neurohumorale Blockade (mittels ACE-Hemmer und Betablocker) die optimale Therapiestrategie darzustellen. Der tatsächliche Benefit dieser Therapiestrategie muß jedoch noch im Rahmen prospektiver kontrollierter klinischer Studien bestätigt werden.

EINLEITUNG

Revaskularisierende Maßnahmen (Thrombolyse, perkutane mechanische Verfahren [PTCA]) haben zweifellos einen festen Platz in der Therapie des akuten Myokardinfarkts zur Begrenzung der Infarktgröße und zur Rettung von ischämiegefährdetem Myokard.

Nach Ablauf eines Myokardinfarkts mit Ausbildung einer Myokardnekrose zielen jedoch die pharmakologischen Interventionen auf eine Reduktion der Infarktausdehnung, der Verhinderung der linksventrikulären Dilatation („Remodelling“) und der Verbesserung der Langzeitprognose hin.

Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure) und Statine

bei Vorliegen einer Hypercholesterinämie haben aus prognostischen Gründen zweifellos einen gesicherten Stellenwert in der Pharmakotherapie in der Postinfarktphase. Zusätzlich werden ACE-Hemmer und β -Adrenorezeptorenblocker in der Behandlung des Postinfarktpatienten eingesetzt. Im Rahmen der folgenden Übersicht sollen die Differentialindikationen für die beiden letztgenannten Substanzen diskutiert werden.

ACE-HEMMER BEIM AKUTEN MYOKARDINFARKT

Überlebende eines akuten Myokardinfarkts haben ein deutlich erhöhtes Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse. Die Ausdehnung des kontraktionsgestörten Myokardbezirks („Infarktexpansion“) aufgrund einer Ausdünnung und Dehnung der Infarktzone tritt innerhalb von Stunden bis Tagen nach einem transmuralen Myokardinfarkt auf und ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Patienten, die eine „Infarktexpansion“ aufweisen, haben ein hohes Risiko für das Entstehen einer Herzinsuffizienz und eines plötzlichen Herztodes. Schon die linksventrikuläre Dilatation selbst ist ein prognostisch ungünstiger Parameter, unabhängig von der gleichzeitig bestehenden infarktinduzierten Einbuße in der globalen linksventrikulären Kontraktilität. Die Verhinderung der linksventrikulären Dilatation ermöglicht sowohl eine bessere Erhaltung der linksventrikulären Geometrie als auch der linksventrikulären Funktion [1] (Abbildung 1).

Bei Patienten, die an Komplikationen eines Myokardinfarkts sterben, kann in einem hohen Prozentsatz (bis zu 60 %) eine „Infarktexpansion“ nachgewiesen werden. In der Postinfarktphase kommt es zum sogenannten ventrikulären „Remodelling“ im Sinne einer fortschreitenden regionalen Myokarddysfunktion. Dieser Prozeß beginnt mit der Entstehung einer Myokardnekrose und führt zur Ausbildung einer fibrösen Narbe, gefolgt von deren Ausdehnung und Ausdünnung durch Zugspannung und einer dadurch bedingten ventrikulären Dilatation. Zusätzlich tritt eine adaptive Hypertrophie in der Randzone des Myokardinfarkts auf. Diese Abläufe werden durch Abbauprozesse der extrazellulären Matrix getriggert (Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen). Determinanten der „Infarktexpansion“ sind zunehmende Infarktgröße, transmuraler Myokardinfarkt, Vorderwandinfarkt, fehlende Reperfusion der Infarktarterie und Nichtverwendung von Thrombolytika.

Die Expression von Angiotensin-Konversions-Enzym ist in der Randzone der Infarktnarbe erhöht, sodaß lokale Angiotensin-Mechanismen eine wesentliche Rolle im Rahmen des ventrikulären „Remodelling“ spielen dürften. Die Inzidenz von linksventrikulärer Dilatation nach Myokardinfarkt ist bei Vorliegen des ACE-Genotyps DD (assoziiert mit einer erhöhten ACE-[Angiotensin-Konversions-Enzym-]Aktivität) erhöht, was ebenso die bedeutende Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems im Rahmen der linksventrikulären Umbauprozesse nach Myokardinfarkt unterstreicht. Der Einsatz von ACE-Hemmern in der Postinfarktphase hat aufgrund der vorliegenden Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor allem günstige Effekte im chronischen Verlauf. Es bestehen jedoch Hinweise, daß zusätzlich Vorteile in der Akutphase nach Myokardinfarkt unter Einsatz von ACE-Hemmern nachgewiesen werden können. Es konnte gezeigt werden, daß eine ACE-Hemmertherapie in der frühen Infarktphase

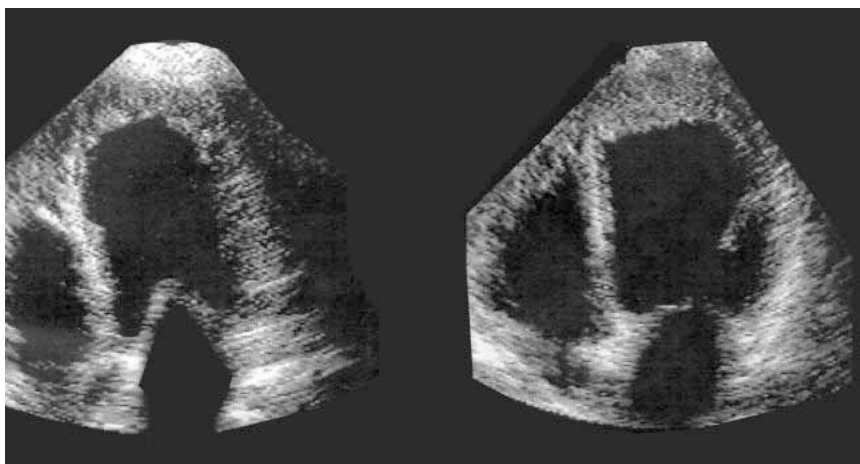
den globalen Myokardschaden, den Abbau energiereicher Phosphatpender (ATP) und das Auftreten einer endothelialen Dysfunktion verhindern kann. Darüber hinaus konnte durch eine Hemmung des Angiotensin-Konversions-Enzyms eine Reduktion der Inzidenz von Rezidivinfarkten und rezidivierender Myokardischämie gezeigt werden [2].

Neben einer Reduktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität konnte unter einer ACE-Hemmer-Therapie auch eine Reduktion der plötzlichen Herztodesfälle nachgewiesen werden [3].

Ursächlich für diese Reduktion des plötzlichen Herztodes wird eine Abnahme der sympathischen Aktivität mit einer Verbesserung der Barorezeptor-Sensitivität, eine Reduktion des linksventrikulären „Remodellings“ mit Verminderung von Triggern für Arrhythmien und eine Reduktion der Inzidenz von Rezidivinfarkten diskutiert.

Aufgrund der vorliegenden klinischen Daten kann eine ACE-Hemmertherapie nach Myokardinfarkt als orale Behandlung mit einem Therapiebeginn innerhalb von 24 Stunden bis 16 Tage nach dem Infarkt zu einer Reduktion des enddiastolischen linksventrikulären Durchmessers führen und zieht zusätzlich eine Verbesserung der linksventrikulären Auswurfraction nach 30 Tagen und einem Jahr im Vergleich zu einer Placebobehandlung nach sich [4]. Ein besonders großer Benefit der ACE-Hemmertherapie nach Myokardinfarkt ist bei stark reduzierter Auswurfraction und nach Vorderwandinfarkt zu erwarten, wobei günstige Effekte mit und

Abbildung 1: Linksventrikuläres „Remodelling“ nach Myokardinfarkt. Thorakale Echokardiographie eine Woche (links; EDV 147 ml, EF 41 %) und drei Monate (rechts; EDV 189 ml, EF 23 %) nach dem Infarkt.



ohne begleitende Lysetherapie, mit und ohne begleitende Thrombozytenaggregationshemmung und mit und ohne begleitende Betablockertherapie nachgewiesen wurden.

Aufgrund der derzeit bestehenden Empfehlungen sollten ACE-Hemmer innerhalb von 24 Stunden beim akuten Vorderwandinfarkt zum Einsatz kommen, wobei eine stabile hämodynamische Situation Voraussetzung ist. Zusätzlich sollten ACE-Hemmer bei akutem Myokardinfarkt jeglicher Lokalisation mit einer deutlich reduzierten Auswurffraktion in der Akutphase (unter 40 % EF) oder klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz zur Anwendung kommen [5].

Mittlerweile liegen klinische Daten vor, die einen günstigen Effekt einer ACE-Hemmertherapie in der Postinfarktphase bis fünf Jahre nach dem Myokardinfarkt nachweisen (relative Mortalitätsreduktion nach 59 Monaten: 36 %) [6].

Klinische Empfehlungen und praktische Tipps für den Einsatz von ACE-Hemmern beim/nach Myokardinfarkt

In erster Linie sollten Patienten mit Vorderwandinfarkt, klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz und deutlich reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion bei fehlenden Kontraindikationen (wie Hypotonie, Nierenarterienstenose, Nierenversagen, Schock) mit ACE-Hemmern behandelt werden. Die frühzeitige Therapie (innerhalb der ersten 24 Stunden nach akutem Infarkt) sollte in oraler Form beim stabilen Patienten durchgeführt werden, zumal etwa ein Drittel der durch ACE-Hem-

mer bedingten Mortalitätsreduktion durch Frühbehandlung erreicht wird (GISI 3, ISIS 4). Auf intravenöse Gabe von ACE-Hemmern sollte verzichtet werden (CONSENSUS II). In der Initialphase ist eine niedrige Dosierung zu wählen und eine langsame und vorsichtige Dosisreduktion unter Kontrolle der klinischen Situation und der Hämodynamik durchzuführen.

Bei Persistenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz oder bei Vorliegen einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion mit einer Auswurffraktion von unter 45 % sollte eine ACE-Hemmer-Dauertherapie etabliert werden.

Eine alternative Strategie stellt die ACE-Hemmer-Behandlung aller Infarktpatienten in der frühen Postinfarktphase dar, wobei nach 6 bis 8 Wochen auf Basis der Evaluierung der linksventrikulären Auswurffraktion (unter 40–45 %) über die Fortsetzung der Behandlung entschieden werden sollte.

BETABLOCKERTHERAPIEN BEI AKUTEM MYOKARDINFARKT

Die Verabreichung von Beta-Adrenorezeptorenblockern beim akutem Myokardinfarkt reduziert die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [7, 8].

Sowohl Daten aus der Prä-Thrombolyse-Ära (MIAMI-Trial, ISIS-1) als auch aus der Post-Thrombolyse-Ära (TIMI IIB) konnten eine signifikante Mortalitätsreduktion (10–15 % für Propranolol, Metoprolol oder Atenolol in der Prä-Thrombolyse-Ära und bis

zu 40 % relative Mortalitätsreduktion in der Post-Thrombolyse-Ära) unter Betablockertherapie beim akuten Myokardinfarkt eindrucksvoll untermauern. Diese Mortalitätsreduktion ist unabhängig von der Ventrikelfunktion, vom gleichzeitigen Vorliegen einer leichten bis mäßiggradigen obstruktiven Ventilationsstörung, eines Diabetes mellitus oder eines fortgeschrittenen Lebensalters [9].

Die kardioprotektiven Wirkungsmechanismen der Betablocker umfassen eine Frequenzsenkung, eine antiischämische Potenz mit Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs, eine negativ-inotrope Wirkung, eine antifibrillatorische Wirkung, eine Reduktion mechanischer Infarkt komplikationen, eine Unterdrückung des ventrikulären „Remodellings“ mit einer besseren Erhaltung der globalen linksventrikulären Kontraktilität, eine diastolische linksventrikuläre Funktionsverbesserung und potentielle antiaggregatorische Mechanismen (Tabelle 1).

Im Vergleich zu ACE-Hemmern wurde die Wirkung von Betarezeptoren-Blockern auf das ventrikuläre „Remodelling“ wenig untersucht. Für Carvedilol liegen

Tabelle 1: Kardioprotektive Wirkungsmechanismen der Betablocker

- Frequenzsenkung
- Antiischämische Wirkung mit Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs
- Negativ-inotrope Wirkung
- Antifibrillatorische Wirkung
- Reduktion mechanischer Infarktkomplikationen
- Unterdrückung des ventrikulären „Remodellings“
- Diastolische linksventrikuläre Funktionsverbesserung
- Antiaggregatorische Mechanismen

Daten über eine Reduktion des ventrikulären „Remodellings“ und einer konsekutiven Absenkung der kardiovaskulären Ereignisrate vor [10]. Der Einsatz der Betablocker sollte frühzeitig, möglichst innerhalb von vier bis sechs Stunden nach Infarktbeginn, erfolgen.

Durch diesen frühzeitigen Einsatz von Beta-Adrenorezeptorenblockern (TIMI IIB; Therapiebeginn sofort versus sechs Tage nach Infarktbeginn) kann eine signifikante Reduktion von rezidivierenden Ischämieepisodes, eine niedrigere Reinfarktrate und eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts Rezidivinfarkt und Tod innerhalb der ersten drei Wochen gezeigt werden. Hinsichtlich der linksventrikulären Pumpfunktion bestand zwischen frühzeitigem und verzögertem Therapiebeginn mit Betarezeptorenblockern kein Unterschied.

Klinische Empfehlungen und praktische Durchführung der Betablockertherapie bei/ nach akutem Myokardinfarkt

Jeder Patient ohne Kontraindikation (Bradykardie, schwere obstruktive Ventilationsstörung, höhergradige Erregungsbildungs- oder Erregungsleitungsstörung am Herzen, Lungenödem, Hypotonie) sollte frühzeitig in der akuten Infarktphase mit einem Betablocker behandelt werden, wobei die Initialtherapie sowohl intravenös als auch oral durchgeführt werden kann. Es sollte eine Zielherzfrequenz von unter 70 Schlägen pro Minute angestrebt und entsprechend die Dosis titriert werden. Auf Nebenwirkungen wie Bradykardie und Hypotonie ist insbesondere in der initialen The-

rapiephase zu achten. Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz sollte mit einer sehr niedrigen Initialdosis begonnen werden und eine vorsichtige Dosistitration erfolgen.

Bei rezidivierender Angina pectoris oder Vorliegen einer begleitenden arteriellen Hypertonie sollte die β -Blocker-Behandlung nach dem Myokardinfarkt ohne zeitliche Limitierung durchgeführt werden, bei den übrigen Patienten ist eine ein- (bis zwei-)jährige Behandlungsdauer obligat. Es konnten in einzelnen Untersuchungen, insbesondere für Patienten mit niedrigem globalem kardiovaskulären Risiko und einer linksventrikulären Auswurfraction über 40 %, günstige Effekte einer Therapiedauer zumindest über ein Jahr hinaus nachgewiesen werden [11].

KOMBINATION AUS BETA-BLOCKER UND ACE-HEMMER

Aus pathophysiologischer Sicht scheinen die Effekte einer ACE-Hemmertherapie und einer Betablockermedikation komplementär zu sein. Nach dem Myokardinfarkt und bei chronischer Herzinsuffizienz reduzieren ACE-Hemmer das linksventrikuläre „Remodelling“ und führen zu einer Reduktion der Mortalität und der Progression einer Herzinsuffizienz. Im Rahmen der chronisch-ischämischen Herzinsuffizienz konnte unter einer Therapie mit Carvedilol eine Verhinderung des linksventrikulären „Remodellings“ gezeigt werden, das in der Patientengruppe ohne Betablockermedikation trotz einer Standard-Herzinsuffizienztherapie (einschließlich

ACE-Hemmer) fortschreitende Tendenz zeigte [12].

Ob die zusätzliche Behandlung mit Beta-Adrenorezeptorenblockern bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt zusätzlich klinisch meßbare vorteilhafte Effekte nach sich zieht, ist aufgrund der derzeit vorliegenden Datenlage nicht eindeutig zu beantworten. Obwohl man im Rahmen einer Extrapolation klinischer Studien mit Betarezeptorenblockern sowohl nach Myokardinfarkt als auch bei chronischer Herzinsuffizienz günstige Effekte für eine Kombinationstherapie, bestehend aus beiden Substanzen, in der Postinfarktphase erwarten kann, verfügen wir gegenwärtig über keine gute Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien.

Ebenso wie für eine ACE-Hemmer-Therapie konnte auch für die Behandlung mit Betablockern in der Postinfarktphase eine Reduktion des Risikos sowohl für das Auftreten einer Herzinsuffizienz als auch für plötzliche Herztodesfälle bei Patienten mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz gezeigt werden.

Retrospektive Analysen aus der Survival and Ventricular Enlargement-(SAVE-)Studie bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion zeigten diesbezüglich einen additiven Effekt einer Kombination aus ACE-Hemmern und Betablockern [2]. In dieser Untersuchung führt der Einsatz von β -Blockern zusätzlich zur Behandlung mit ACE-Hemmern zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Todesfälle (13 %

versus 22 %) und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz (16,5 % versus 22,6 %) nach einem Jahr im Vergleich zu einem Patientenkollektiv ohne zusätzliche Betablockertherapie. Der günstige Effekt dieser kombinierten Therapie, bestehend aus Betablockern und ACE-Hemmern, im Vergleich zu einer ACE-Hemmertherapie allein war interessanterweise nicht vom Schweregrad der prä-existenten myokardialen Funktionsstörung (gemessen am Ausmaß der neurohumoralen Aktivierung) abhängig.

In der AIRE-(Acute Infarction Ramipril Efficacy-)Studie wurden 22 % der Postinfarktpatienten mit Herzinsuffizienz zusätzlich zur Studienmedikation (ACE-Hemmer) mit einem Betablocker behandelt. Diese kombinierte Therapie war ein unabhängiger Prädiktor für eine Risikoreduktion der Gesamtmortalität (-34 %) und der Verhinderung der Progression zur schweren Herzinsuffizienz (-50 %).

Der Mortalitätsbenefit einer Betablockertherapie bei chronischer Herzinsuffizienz, der gegenwärtig als klar etabliert anzusehen ist, ist sowohl durch eine Reduktion der Progression der Herzinsuffizienz als auch durch eine Reduktion der Rate an plötzlichem Herztod bedingt. Somit kann davon ausgegangen werden, daß bei Patienten mit deutlich reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion oder

Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt eine kombinierte neurohumorale Blockade (mittels ACE-Hemmer und Betablocker) als optimale Therapiestrategie anzusehen ist. Der tatsächliche Benefit dieser Therapiestrategie muß jedoch noch im Rahmen kontrollierter klinischer Studien gezeigt werden.

Literatur:

1. Kelley ST, Malekan R, Gorman JH. Restraining infarct expansion preserves left ventricular geometry and function after acute anteroapical infarction. *Circulation* 1999; 99: 135-9.
2. Vantrimpont T, Rouleau JL, Wun CC, for the SAVE Investigators. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 229-36.
3. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 598-603.
4. Auer J, Berent R, Kirchgatterer A, Weber T, Maurer E, Mayr H, Eber B. Herzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmern – „Evidence based Medicine“ und klinische Realität. *Wien Med Wschr* 1999; 149: 587-92.
5. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-945.
6. Hall AS, Murray GD, Ball SG, on behalf of the AIRE-Study Investigators.

Follow-up study of patients randomly allocated to ramipril or placebo for heart failure after myocardial infarction: AIRE-Extension (AIREX). *Lancet* 1997; 349: 1493-8.

7. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S. The Goteborg Metoprolol Trial. Effects on mortality and morbidity on acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 126-32.
8. Boutitie F, Boissel J-P, Connolly SJ, and the EMIAT and CAMIAT Investigators. Amiodarone interaction with beta-blockers: Analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. *Circulation* 1999; 99: 2268-75.
9. Gottleib SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients with myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-93.
10. Auer J, Berent R, Weber T, Kirchgatterer A, Mayr H, Maurer E, Eber B. Carvedilol – mehr als ein Betablocker? *Arzt und Praxis* 1999; 53: 442-5.
11. Viscoli CM, Horwitz RJ, Singer BH. Betablockers after myocardial infarction: Influence of first year clinical course on long-term effectiveness. *Ann Intern Med* 1993; 118: 99-107.
12. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1060-6.

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. med. Johann Auer,
II. Interne Abteilung mit
Kardiologie und Intensivstation
A.ö. Krankenhaus der Barmherzigen
Schwestern vom Hl. Kreuz
A-4600 Wels, Grieskirchnerstr. 42,
E-mail: johann.auer@khwels.at

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
