

## Description des effets de l'ajout de l'amiodarone sur les patients souffrant d'insuffisance cardiaque selon le choix du bêta-bloquant

Vincent Leclerc, Sylvain Gilbert, Benoît Drolet

**Introduction :** Il existe des interactions médicamenteuses entre l'amiodarone et certains bêta-bloquants. Une augmentation trop rapide des concentrations plasmatiques de bêta-bloquants peut provoquer une décompensation de l'insuffisance cardiaque ou des bradycardies. Ces événements peuvent forcer la diminution des doses de bêta-bloquants prouvées pour être efficaces pour réduire la mortalité parmi les insuffisants cardiaques.

**Objectif :** L'objectif de cette étude est de décrire l'effet de l'ajout de l'amiodarone aux doses de bêta-bloquants sur la survenue d'effets secondaires et sur les paramètres relatifs au stade d'insuffisance cardiaque pour les patients de la clinique d'insuffisance cardiaque de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.

**Méthodologie :** Les dossiers de tous les patients actifs et inactifs de cette clinique ont été vérifiés afin d'inclure ceux ayant commencé à prendre de l'amiodarone alors qu'ils recevaient déjà une dose stable de bêta-bloquant. Pendant les six mois qui ont suivi le début de l'administration de l'amiodarone, les hospitalisations, les épisodes de bradycardies, de blocs cardiaques et les modifications de doses de bêta-bloquants ont été vérifiées rétrospectivement.

**Résultats :** Les patients recevant du métoprolol comptent pour 11 des 15 hospitalisations, 18 des 21 épisodes de bradycardie, 7 des 12 blocs cardiaques et 11 des 17 diminutions de doses du bêta-bloquant. Une diminution de fréquence cardiaque supérieure a été notée chez ces patients, comparativement à ceux recevant d'autres bêta-bloquants. Une amélioration de la fraction d'éjection et de la valeur de BNP (peptide natriurétique de type B) a été notée, peu importe le bêta-bloquant reçu.

**Conclusion :** L'ajout de l'amiodarone entraîne plus de conséquences pour les patients recevant du métoprolol. Le CYP2D6, métabolisant le métoprolol et dont l'activité est inhibée par l'amiodarone, est un candidat probable pour expliquer ce phénomène.

### Introduction

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) sont particulièrement vulnérables au développement de certains types d'arythmies cardiaques, dont la fibrillation auriculaire (FA). En effet, selon la classification de la

New York Heart Association (NYHA), la prévalence de FA augmente, passant de 4 % en classe I<sup>1</sup> à 10-27 % pour les classes II-III<sup>2-5</sup> et jusqu'à 50 % en classe IV<sup>6</sup> pour une prévalence moyenne de 21 %. Cette prévalence peut aller jusqu'à 29 % parmi les patients de 70 ans et plus<sup>7</sup>. La FA augmente le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et est la première cause d'anticoagulation en IC<sup>7</sup>. Bien qu'il y ait controverse autour du fait que la FA augmente la mortalité<sup>7</sup>, l'apparition d'une FA peut causer la décompensation d'un patient qui était bien stabilisé<sup>8</sup>. Le maintien en rythme sinusal par des antiarythmiques est, pour ces patients, une stratégie de traitement souvent plus avantageuse que la régulation de la réponse ventriculaire<sup>9-11</sup>. Cependant, les antiarythmiques de classe I, comme la flecaïnide, ont démontré une hausse de la mortalité parmi les personnes souffrant d'IC<sup>12</sup>.

De plus, les patients atteints d'IC courent le risque de développer des arythmies ventriculaires pouvant causer jusqu'à 75 % des morts subites. Ces dernières représentent environ 50 % de la mortalité cardiovasculaire des patients souffrant d'IC<sup>13-15</sup>. Les épisodes de bradycardie sont responsables de 25 % des morts subites<sup>15</sup>. Les défibrillateurs implantables sont la thérapie de prédilection pour la prévention primaire et secondaire des morts subites, mais l'amiodarone peut être utilisée pour diminuer la fréquence des arythmies responsables des chocs par le défibrillateur<sup>9,16</sup>.

Même si les indications de l'amiodarone sont nombreuses, sa toxicité très importante peut nécessiter l'arrêt du traitement dans environ 7 à 18 % des cas et peut même causer la mort<sup>9,17-19</sup>. Dans l'espoir de réduire les effets secondaires de l'amiodarone tout en lui conservant la même efficacité, les chercheurs ont développé la dronédarone. Cependant, contrairement aux avantages escomptés, les résultats de l'étude ANDROMEDA, évaluant la dronédarone pour les patients atteints d'IC, ont démontré un effet délétère chez certains patients<sup>20</sup>. Dans ce contexte, nous nous sommes demandé si l'interaction

*Vincent Leclerc, B.Pharm., M.Sc., pharmacien à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec*

*Sylvain Gilbert, B.Pharm., DPH, pharmacien à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec et professeur de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval*

*Benoît Drolet, B.Pharm., Ph.D., professeur agrégé à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval et chercheur à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec*

avec les bêta-bloquants, principalement le métoprolol qui pouvait voir ses concentrations plasmatiques augmentées de 60 % lors de l'ajout de la dronedarone<sup>21-22</sup>, avait pu contribuer aux résultats négatifs.

L'amiodarone interagit aussi avec certains bêta-bloquants, dont le carvedilol et le métoprolol, en augmentant leurs concentrations plasmatiques<sup>23-25</sup> ou en réduisant leur volume de distribution<sup>22</sup>. À l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ), environ 650 patients sont suivis à la clinique externe d'IC. La grande majorité de ces patients reçoivent un bêta-bloquant, et une bonne proportion d'entre eux reçoit également l'amiodarone. Les différentes études qui prouvent l'innocuité de l'amiodarone en IC ont été réalisées au début des années 1990<sup>2,26-29</sup>. À ce moment-là, les bêta-bloquants ne faisaient pas partie du traitement standard de l'IC<sup>2,26-29</sup>. C'est seulement à la suite de la publication de certaines données, vers la fin des années 1990<sup>3,30-31</sup>, que les bêta-bloquants furent ajoutés à la thérapie standard. Cependant, après cela, peu d'études se sont penchées sur l'amiodarone<sup>32-34</sup>, et aucune n'a fait part de l'innocuité de l'amiodarone dans ce nouveau contexte.

Cette étude a pour objectif de décrire l'effet qu'a l'ajout de l'amiodarone sur le nombre d'épisodes de bradycardies, de nouveaux blocs cardiaques, d'hospitalisations et de décompensations de l'insuffisance cardiaque, sur les doses de bêta-bloquants, sur les signes vitaux et sur la classe fonctionnelle NYHA parmi les patients souffrant d'IC suivis à la clinique d'IC de l'IUCPQ lorsqu'ils sont déjà traités avec une molécule bêta-bloquante.

## Méthodologie

Cette étude est nécessairement descriptive, étant donné que le but visé consiste à faire le portrait des événements survenus parmi les patients de la clinique d'IC de l'IUCPQ. Elle est aussi longitudinale, puisque les patients sélectionnés sont suivis sur une période de six mois et sans groupe témoin, car seuls les patients recevant l'amiodarone en combinaison avec une molécule bêta-bloquante ont été pris en compte. La collecte de données s'est effectuée entre le 7 février et le 4 mars 2011 à partir des dossiers de patients de la clinique d'IC et des dossiers archivés des patients inclus dans l'étude. La collecte a été réalisée de façon rétrospective, soit en effectuant une recherche dans des dossiers pour vérifier des événements passés. Le directeur des services professionnels de l'établissement a délivré une autorisation pour l'accès au dossier et la réalisation du projet. Tous les patients répondant aux critères d'inclusion ont été sélectionnés. Pour ce faire, il a fallu réviser les dossiers de tous les patients suivis activement ou libérés de la clinique d'IC. Les dossiers des patients décédés n'étant pas disponibles, ils n'ont pas été inclus dans l'analyse. La procédure de sélection retenait tout dossier de patients âgés de 18 ans et plus, recevant une molécule bêta-

bloquante à dose stable, ayant entrepris un traitement à l'amiodarone avec une dose de charge et l'ayant poursuivi. La dose de bêta-bloquant était considérée stable si elle était restée inchangée depuis un minimum de deux semaines alors qu'une dose de charge d'amiodarone était prise en considération si la dose journalière des premiers jours de traitement diminuait graduellement jusqu'à atteindre la dose journalière d'entretien du traitement. Par la suite, le dossier des patients sélectionnés était scruté sur une période de six mois à partir de l'ajout de l'amiodarone, pour permettre la collecte des données nécessaires. Pour la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), l'intervalle PR, le NT-proBNP, la fréquence cardiaque (FC), la tension artérielle et la classe fonctionnelle NYHA, deux données ont été collectées, soit la mesure la plus récente avant l'ajout de l'amiodarone et la dernière mesure notée dans le dossier dans l'intervalle de six mois. La FEVG notée dans le dossier était utilisée comme mesure de référence. Dans la plupart des cas, cette valeur était obtenue par échographie cardiaque, alors que pour les autres cas, la méthode de mesure n'était pas spécifiée. L'intervalle PR a été mesuré sur un électrocardiogramme et le NT-proBNP, selon les méthodes d'analyse en vigueur au laboratoire de notre établissement, soit avec les outils d'analyse Roche. Tous les patients répondant à ces critères d'inclusion ont été répartis en fonction de la molécule bêta-bloquante reçue. Au total, trois groupes ont été créés, soit un groupe de patients recevant du métoprolol, un autre recevant du bisoprolol et un dernier recevant du carvedilol. Étaient exclus de la sélection les patients qui avaient commencé le traitement à l'amiodarone sans dose de charge, ceux qui prenaient déjà de l'amiodarone avant le suivi à la clinique d'IC ou avant l'introduction du bêta-bloquant, ceux qui avaient commencé à prendre l'amiodarone au même moment que les bêta-bloquants et ceux qui ont vu la dose de bêta-bloquant réduite au moment de l'ajout de l'amiodarone. La population à l'étude se compose donc de patients de 18 ans et plus, suivis à la clinique d'IC de l'IUCPQ, prenant des bêta-bloquants à dose stable et qui ont commencé l'amiodarone par une dose de charge.

Afin d'assurer l'obtention d'une constance dans la collecte des données, un outil de collecte de données a été produit pour cette étude. Cet outil a été préalablement testé à l'aide de dossiers de patients non inclus dans l'étude afin d'éprouver sa facilité de compréhension et d'utilisation. Puisque la validité de cet outil n'avait jamais été étudiée auparavant, cette étape était essentielle. Une fois la collecte effectuée, on a procédé à l'analyse des données. Cette dernière avait pour but de déterminer les différences éventuelles entre les groupes quant à leurs caractéristiques avant l'ajout de l'amiodarone, à la thérapie médicamenteuse concomitante et aux caractéristiques des patients après l'ajout de l'amiodarone. Les variables quantitatives ont été analysées à l'aide de mesures de tendances centrales, telles que des moyennes et

des écart-types. Pour vérifier le degré de comparabilité des résultats du calcul de ces mesures de tendances centrales entre chaque groupe, une analyse de variance de type ANOVA a été effectuée. Quant aux variables qualitatives, elles ont été analysées par calcul des proportions. Pour ces variables, c'est le test exact de Fisher qui a été effectué afin d'assurer la comparabilité des groupes entre eux. Pour les variables permettant de vérifier le devenir clinique des patients des différents groupes (nombre d'hospitalisations, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et épisodes de détérioration de l'état), une comparaison des pourcentages de chaque événement a été effectuée. Pour ce faire, on a eu recours au test exact de Fisher. Le seuil de signification pour ces tests statistiques a été fixé à  $p < 0,05$ .

## Résultats

Au total, le processus de collecte de données a permis de sélectionner 48 patients, qui ont été divisés en trois groupes. Un seul d'entre eux ne recevait pas la molécule bêta-bloquante spécifiée dans un des trois groupes, il a donc été exclu des analyses. Ses données sont cependant compilées dans le nombre total d'événements recensés et sont aussi incluses dans les colonnes « total » des tableaux. Les patients des trois groupes présentaient des caractéristiques sociodémographiques similaires lors de leur sélection, chacun ayant une forte proportion d'hommes présentant de l'insuffisance cardiaque à la suite d'une ischémie. Ces caractéristiques sont détaillées au tableau I. La population présentant de nombreux antécédents médicaux est illustrée au tableau II. La seule

**Tableau I :** Caractéristiques et antécédents des patients avant l'ajout de l'amiodarone

Caractéristiques	Total (n = 48)	Métoprolol (n = 16)	Bisoprolol (n = 18)	Carvédilol (n = 13)	
Âge (années)	65,35 ± 12,8	69,7 ± 13,3	63,8 ± 12,4	61,2 ± 12,3	
Sexe (% d'hommes)	75	62,5	72,2	92,3	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 ± 5,4	26,9 ± 4,8	27,5 ± 6,8	29,2 ± 4,2	
Cause de l'IC (%)					
Ischémie cardiaque	60,4	56,3	55,6	61,5	
Arythmique	12,5	25,0	5,6	0,0	
Idiopathique	16,7	12,5	16,7	23,1	
Radio ou chimiothérapie	6,3	6,3	11,1	0,0	
Valvulaire	8,3	18,8	5,6	0,0	
Éthylique	2,1	0,0	0,0	7,7	
Congénitale	2,1	0,0	5,6	0,0	
Antécédents	Total (n = 48)	Métoprolol (n = 16)	Bisoprolol (n = 18)	Carvédilol (n = 13)	Valeur P
Hypertension (%)	58,3	62,5	66,7	38,5	p = 0,32
Diabète (%)	27,1	25,0	27,8	23,1	p = 1,0
AVC (%)	16,7	31,3	5,6	15,4	p = 0,15
FA (%)	68,8	87,5	55,6	61,5	p = 0,11
Tachycardie ventriculaire (%)	22,9	18,8	27,8	23,1	p = 0,91
Infarctus du myocarde (%)	43,8	31,3	44,4	53,8	p = 0,46
Angor (%)	18,8	18,8	33,3	0,0	p = 0,05
Pontages (%)	33,3	37,5	27,8	38,5	p = 0,79
Intervention percutanée (%)	22,9	25,0	16,7	23,1	p = 0,82
Défibrillateur (%)	47,9	12,5	72,2	61,5	p = 0,001
Cardiostimulateur Bi-V (%)	25,0	6,3	44,4	15,4	p = 0,0096
Cardiostimulateur (%)	29,2	12,5	33,3	38,5	p = 0,17
Mort subite (%)	4,2	0,0	11,1	0,0	p = 0,55

AVC : accident vasculaire cérébral; Bi-V : biventriculaire; TV : tachycardie ventriculaire; IMC : indice de masse corporelle.

différence existant entre les groupes se situe dans le nombre de patients ayant un défibrillateur implantable ou un cardiostimulateur.

Les traitements médicamenteux que les patients ont reçus peuvent être qualifiés d'égaux aux standards de traitements que reçoivent les patients souffrant d'IC (tableau III). Aucune différence entre les groupes n'a été notée pour la médication. Du côté des caractéristiques des patients avant l'ajout de l'amiodarone, on note peu de différences entre les trois groupes de patients (tableau IV). La majorité des patients reçoivent l'amiodarone pour de la fibrillation auriculaire. Un nombre supérieur de patients du groupe métoprolol étaient en FA lors de l'ajout de l'amiodarone, ce qui s'est reflété par une FC moyenne plus élevée.

Dans les six mois qui ont suivi l'ajout de l'amiodarone pour les patients sélectionnés, 15 hospitalisations ont été répertoriées, dont 11 patients recevant du métoprolol, ce qui est un nombre significativement plus élevé, comparativement à deux parmi les patients recevant du bisoprolol et à deux parmi ceux recevant du carvédilol (respectivement  $p = 0,0164$  et  $0,0467$ ). De ces 15 hospitalisations, huit avaient une cause cardiovasculaire, soit cinq parmi les patients recevant du métoprolol, une parmi ceux qui prenaient du bisoprolol et deux parmi ceux qui étaient traités au carvédilol. La dose de la molécule bêta-bloquante a dû être diminuée plus fréquemment

pour les patients recevant du métoprolol. Des 17 diminutions de dose recensées, 11 ont eu lieu dans le groupe métoprolol, contre deux dans chacun des groupes bisoprolol et carvédilol. Les patients recevant du métoprolol, qui subissaient une diminution de dose, prenaient une dose de molécule bêta-bloquante plus élevée que la moyenne avant l'introduction de l'amiodarone. En effet, la dose moyenne de métoprolol de ces patients était de  $144 \pm 62$  mg alors que la dose moyenne de tous les patients du groupe recevant cette molécule bêta-bloquante était de  $112 \pm 58$  mg. Au contraire, les patients qui subissaient une diminution de dose de bisoprolol et de carvédilol recevaient une dose sous la moyenne de leur groupe, soit respectivement  $5 \pm 0$  mg comparativement à  $8,3 \pm 4,25$  mg et  $20,3 \pm 6,6$  mg comparativement à  $34,6 \pm 25,6$  mg.

Pour ce qui est de la FC, une diminution a été observée dans chacun des trois groupes de patients. En moyenne, la diminution était de  $8 \pm 23$  battements par minute. Cependant, la diminution de la FC était significativement plus élevée parmi les patients recevant du métoprolol, avec une réduction moyenne de  $34 \pm 25$  battements par minute comparativement à une réduction respectivement de  $8 \pm 17$  et  $8 \pm 12$  battements par minute pour les patients recevant du bisoprolol et du carvédilol (respectivement  $p = 0,0030$  et  $p = 0,0103$ ). Au cours des six mois d'observation, 21 événements de bradycardies ont été

**Tableau II : Médication concomitante des patients avant l'ajout de l'amiodarone**

Médication concomitante	Total (n = 48)	Métoprolol (n = 16)	Bisoprolol (n = 18)	Carvédilol (n = 13)	Valeur P
IECA (%)	50,0	56,3	38,9	53,8	p = 0,58
ARA (%)	39,6	37,5	50,0	30,8	p = 0,57
IDR (%)	2,1	0,0	0,0	7,7	p = 0,28
Diurétique					
De l'anse (%)	85,4	87,5	83,3	84,6	p = 1,0
Épargneur de potassium (%)	37,5	50,0	22,2	38,5	p = 0,24
Thiazidique (%)	2,1	6,3	0,0	0,0	p = 0,62
Digoxine (%)	22,9	12,5	22,2	38,5	p = 0,27
Anticoagulant (%)	77,1	87,5	77,8	61,5	p = 0,27
Antiplaquettaire (%)	10,4	18,75	0,0	7,7	p = 0,13
Nitrates (%)	22,9	25,0	27,8	15,4	p = 0,76
Hydralazine (%)	2,1	0,0	0,0	7,7	p = 0,28
AAS (%)	66,7	68,8	61,1	69,2	p = 0,86
Statine (%)	75,0	62,5	83,3	76,9	p = 0,37
Médication antidiabétique (%)	25,0	25,0	27,8	15,4	p = 0,76

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; IDR : inhibiteur de la rénine; AAS : Acide acétylsalicylique

notés. Ils ont été significativement plus fréquents parmi les patients recevant du métoprolol, soit 18 événements, comparativement à ceux recevant du bisoprolol, qui n'ont subi aucun événement, ou à ceux recevant du carvedilol, qui ont subi deux événements (respectivement  $p = 0,0003$  et  $p = 0,0046$ ). En plus des événements de bradycardie, des événements de bloc cardiaques ont aussi été notés. Sur les 12 événements survenus, sept se sont produits parmi les patients recevant du métoprolol, ce qui tend à être plus fréquent, mais de manière non significative, que parmi les patients recevant du bisoprolol (un événement,  $p = 0,2239$ ), ou parmi ceux recevant du carvedilol (quatre événements,  $p = 0,9067$ ). Trois patients ont vu leur cardiostimulateur stimuler leur rythme cardiaque à la suite de l'introduction de l'amiodarone dans leur thérapie médicamenteuse. Les trois patients recevaient du bisoprolol.

Pour ce qui est de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), les patients ont, en moyenne, vu leur FEVG augmenter de  $10 \pm 9\%$ . L'augmentation de la FEVG était notée dans tous les groupes. Cette donnée n'était cependant disponible que pour 15 des 48 patients. Le taux de NTpro-BNP a quant à lui diminué d'en moyenne  $4637 \pm 7786$  pg/ml. Une diminution comparable dans les trois groupes a été observée. Cette donnée était cependant disponible pour seulement 10 des 48 patients. L'intervalle PR, mesuré sur un électrocardiogramme obtenu à la suite de l'ajout de l'amiodarone a diminué de manière non significative. Les patients du groupe métoprolol ont vu leur intervalle PR augmenter alors qu'une réduction a été observée dans le groupe bisoprolol et carvedilol. Cette donnée n'était cependant disponible que pour 10 des 48 patients.

**Tableau III : Caractéristiques des patients avant l'ajout de l'amiodarone**

Caractéristiques	Total (n = 48)	Métoprolol (n = 16)	Bisoprolol (n = 18)	Carvédilol (n = 13)	Valeur P
Dose moyenne (mg)	na	112 ± 58	8,3 ± 4,3	34,6 ± 25,6	--
% de la dose cible	67,9 ± 11,4	56 ± 29	83,3 ± 42,5	64,4 ± 52	--
Pts avec 50 % dose cible (%)	73	68,9	88,9	53,8	P = 0,08
Intervalle PR (msec)	169 ± 45	200 ± 32	151 ± 36	166 ± 45	ns
Patients en FA (%)	33,3	62,5	27,8	7,7	--
FEVG (%)	25 ± 10	26 ± 9	28 ± 12	18 ± 7	ns
FC (batt./min)	78 ± 21	88 ± 25	72 ± 11	73 ± 21	ns
NTpro-BNP (pg/ml)	7428 ± 9327	5271 ± 3886	11510 ± 15309	6505 ± 1790	ns
Pts classe NYHA II (%)	45,8	37,5	33,3	69,2	P = 0,12
Pts classe NYHA III (%)	39,6	50	50	15,4	--
Pts classe NYHA inconnue (%)	14,6	12,5	16,7	15,4	--
TA systolique (mmHg)	117 ± 13	124 ± 14	114 ± 9	110 ± 13	m vs c p = 0,03
TA diastolique (mmHg)	71 ± 9	70 ± 9	71 ± 9	71 ± 10	ns
Durée dose de charge (jours)	20 ± 9	20 ± 9	19 ± 10	20 ± 9	ns
Dose charge totale (mg)	10302 ± 4686	10386 ± 4551	9886 ± 5457	10676 ± 4455	ns
Dose d'entretien amiodarone (mg)	202 ± 14	200 ± 0	206 ± 24	200 ± 0	p = 1
Indication de l'amiodarone (%)					--
FA	64,6	87,5	55,6	46,2	p = 0,03
Arythmies ventriculaires	16,7	6,3	33,3	7,7	--
Prévention des chocs	14,6	0	11,1	38,5	--
Autres	6,3	6,3	5,6	7,7	--
PF/ECG	5	1	4	0	--

FC : fréquence cardiaque; TA : tension artérielle; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; NYHA : New-York Heart Association; NTpro-BNP : non-terminal pro-brain natriuretic peptide; Bi-V : biventriculaire; PF/ECG : cardiostimulateur fonctionnant au moment de l'analyse de l'électrocardiogramme; ns : non significatif entre les trois groupes; m = métoprolol; c = carvedilol

**Tableau IV : Résultats à la suite de l'ajout de l'amiodarone**

Résultats	Total (n = 48)	Métoprolol (n = 16)	Bisoprolol (n = 18)	Carvédilol (n = 13)	Valeur P
Hospitalisations	15	11	2	2	c vs m p = 0,0467 b vs m p = 0,0164
Hospitalisations cardiovasculaires	8	5	1	2	--
N <sup>bre</sup> nouveaux blocs cardiaques	12	7	1	4	ns
N <sup>bre</sup> bradycardies	21	18	0	2	c vs m p = 0,0046 b vs m p = 0,0003
N <sup>bre</sup> d'augm. de dose de bêta-bloq.	11	2	3	6	--
N <sup>bre</sup> de dim. de dose de bêta-bloq	17	11	2	2	--
Dose lors de dim. de dose (mg)	n/a	144 ± 62	5 ± 0	20,3 ± 6,6	--
Différence de FC (batt/min)	-8 ± 23	-34 ± 25	-8 ± 12	-8 ± 17	c vs m p = 0,0103 b vs m p = 0,0030
Différence intervalle PR (msec)*	-1 ± 89	+117 ± 112	-22 ± 30	-30 ± 87	ns
Différence NTproBNP (pg/ml) *	- 4637 ± 7786	- 3385 ± 2762	- 8359 ± 13042	- 3486 ± 82	ns
Différence FEVG (%) §	+10 ± 9,2	+ 11,4 ± 9,9	+ 8,3 ± 4,6	+ 0,5 ± 2,5	ns
Patients dont la classe NYHA s'est améliorée	9	5	3	1	ns
Patients dont la classe NYHA s'est détériorée	5	2	1	2	ns

NYHA : New York Heart Association; N<sup>bre</sup> : Nombre; Bêta-bloq. : bêta-bloquant; Aug. : augmentation; Dim. : diminution; FC: fréquence cardiaque; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; m = métoprolol; c = carvedilol; b = bisoprolol

\* données disponibles pour seulement 10 patients; § données disponibles pour seulement 15 patients

## Discussion

Les patients de cette étude possèdent certaines caractéristiques permettant de les comparer à ceux des études portant sur l'amiodarone en IC. L'âge des patients, la forte majorité de patients masculins, l'étiologie de l'IC et la FEVG sont des caractéristiques comparables à celles des patients d'un certain nombre d'études<sup>2,28-29,32-34</sup>. Cependant, de nombreuses autres caractéristiques diffèrent, en particulier celles relatives à la médication concomitante. Ici, les différences entre notre étude et les autres études sont nombreuses, étant donné que ces dernières regroupent une plus grande proportion de patients sous digoxine et une proportion moindre de patients recevant un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine, un diurétique épargneur de potassium, de l'acide acétylsalicylique et un bêta-bloquant<sup>2,26,28-29,32-34</sup>. Les antécédents médicaux diffèrent aussi, puisqu'ils sont plus nombreux dans la population

de notre étude. Les résultats obtenus ici ne peuvent donc pas être comparés avec les données disponibles dans la littérature scientifique portant sur la sécurité de l'ajout de l'amiodarone pour les patients souffrant d'IC.

La dose moyenne de bêta-bloquant reçue par les patients lors d'une diminution de dose de l'une des molécules étudiées donne un indice permettant de déterminer les patients qui présentaient un risque accru d'éprouver des problèmes à la suite de l'ajout de l'amiodarone ainsi que la cause de cette augmentation du risque. Le fait que les patients qui recevaient du métoprolol et qui avaient subi une diminution de dose recevaient une dose du bêta-bloquant supérieure à la moyenne, alors que les patients recevant du bisoprolol ou du carvedilol les patients qui avaient subi une diminution de dose recevaient un dose plus inférieure à la moyenne peut indiquer que la relation entre l'amiodarone et le métoprolol diffère de celle qui existe entre l'amiodarone et les deux autres molécules étudiées. L'interaction pharmaco-

cinétique au niveau du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) peut avoir augmenté les concentrations plasmatiques de métoprolol de manière importante, ce qui a pu causer la nécessité de diminuer la dose de métoprolol par la suite. Quant aux patients des deux autres groupes, l'ajout de l'amiodarone, pour les patients qui toléraient bien une forte dose de bêta-bloquant, a été bien tolérée et n'a pas nécessité de diminution de la dose de bisoprolol ou de carvedilol, ce qui pourrait indiquer l'absence d'interaction entre ces deux bêta-bloquants et l'amiodarone. En revanche, le fait que les patients recevant une dose de ces deux bêta-bloquants plus faible que la moyenne subissaient une diminution de dose de bisoprolol ou de carvedilol indique que ces patients avaient probablement atteint leur dose maximale tolérable de bêta-bloquant et que l'ajout de l'amiodarone était suffisant pour dépasser ce maximum tolérable. Cependant, il existe d'autres raisons possibles pour expliquer la diminution de la dose de bêta-bloquant, cette hypothèse n'est donc pas applicable dans tous les cas.

Bien que, dans l'étude ANDROMEDA<sup>20</sup> sur la dronédarone, l'effet délétère soit apparu chez les patients situés dans la classe fonctionnelle NYHA III ou IV, ce phénomène ne s'est pas présenté de la même façon en présence de l'amiodarone. En effet, sur l'ensemble des patients, les hospitalisations toutes causes confondues et les hospitalisations pour cause cardiovasculaire ont été observées dans des proportions semblables parmi les patients appartenant à une classe fonctionnelle NYHA II ou III. Cependant, parmi les patients de notre étude qui ont reçu du métoprolol, 80 % des hospitalisations pour cause cardiovasculaire concernaient des patients ayant une classe fonctionnelle NYHA III. Le nombre d'hospitalisations plus élevé pour des causes cardiovasculaires, observé parmi les patients recevant du métoprolol, pourrait s'expliquer par l'augmentation trop rapide des concentrations plasmatiques de bêta-bloquant, causée par l'interaction pharmacocinétique avec l'amiodarone. Une augmentation trop rapide de dosage d'un bêta-bloquant pour des patients atteints d'IC peut causer une décompensation de l'état stable<sup>36</sup>. Puisque ce phénomène ne s'est pas produit parmi les patients recevant du bisoprolol ou du carvedilol, le lien avec l'interaction pharmacocinétique est renforcé. Le fait qu'un grand nombre de patients de notre étude avait un cardiostimulateur, biventriculaire ou non, un facteur protecteur de bradyarythmies, peut expliquer la différence entre les effets délétères observés dans ANDROMEDA et les résultats de notre étude.

Les doses de bêta-bloquants que reçoivent les patients de cette étude se situent aux alentours de la moyenne de ce que recevaient les patients des études ayant démontré les effets bénéfiques des bêta-bloquants pour les patients souffrant d'IC. La dose de carvedilol moyenne reçue dans ces études se situe aux alentours de 40 mg par jour, soit des doses supérieures aux 35 mg observées ici<sup>31,38</sup>.

Les doses étudiées de 104 mg par jour de métoprolol sont semblables aux 112 mg par jour observées dans notre étude<sup>3,37</sup>. La dose de bisoprolol des autres études se situe aux alentours de 8 mg par jour, soit équivalente à celle constatée ici<sup>30</sup>. La dose de bêta-bloquant n'est donc pas un facteur pouvant expliquer les divergences entre les groupes.

La plus grande diminution de la FC notée parmi les patients recevant du métoprolol pourrait aussi être causée par l'interaction du métoprolol avec l'amiodarone. Cette diminution impressionnante, près du quadruple de la moyenne des autres patients, pourrait indiquer une élévation importante de la concentration sanguine de métoprolol. Cependant, il faut aussi prendre en compte le fait qu'un plus grand nombre de patients recevant le métoprolol était en FA avant l'ajout de l'amiodarone et que la FC des personnes en FA est en général plus élevée que celle des personnes en rythme sinusal, tel qu'on a pu l'observer dans le groupe métoprolol. L'augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol, quoique contributive, pourrait ne pas être la seule raison de l'importante diminution de la FC. En outre, de par son effet antiarythmique bêta-bloquant et bloquant des canaux calciques, l'amiodarone a pu faire en sorte que les patients en FA retrouvent un rythme sinusal normal plus lent, ou encore que d'autres patients toujours en FA aient une réponse ventriculaire plus lente. Cependant, cela ne peut expliquer qu'un groupe de patients soit plus affecté qu'un autre. L'augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol demeure toutefois la principale hypothèse permettant d'expliquer le nombre plus élevé de bradycardies, de blocs cardiaques ainsi que l'augmentation de l'intervalle PR observés parmi les patients recevant du métoprolol.

Il faut aussi tenir compte du nombre plus élevé de patients du groupe bisoprolol ayant un cardiostimulateur biventriculaire. Ce dispositif a pu prévenir certains événements, comme les bradycardies et les blocs cardiaques. Ainsi, on pourrait penser à une sous-estimation du nombre total de ces événements. Le fait que le cardiostimulateur de trois patients ait stimulé le rythme après l'ajout de l'amiodarone et que les trois patients recevaient du bisoprolol peut aussi avoir accentué cette sous-estimation.

La diminution en plus grand nombre des doses de métoprolol observée parmi les patients de ce groupe indique une fois de plus une interaction entre ce bêta-bloquant et l'amiodarone. Cette observation peut nous indiquer une piste permettant d'éviter ou de diminuer le nombre d'événements dans le futur. Il serait envisageable de réduire la dose de métoprolol lors de l'ajout de l'amiodarone afin de diminuer le nombre d'événements. Une réaugmentation de la dose pourrait ensuite avoir lieu dans les semaines qui suivent l'ajout de l'amiodarone, selon la tolérance du patient.

L'état clinique des patients sélectionnés s'est néanmoins amélioré après l'ajout de l'amiodarone. Cette affirmation repose sur l'augmentation de la FEVG, peu importe le bêta-bloquant reçu, ainsi que sur la diminution du NTproBNP dans tous les groupes de patients, deux indices de l'amélioration de leur état. Le fait qu'un nombre accru de patients aient vu leur classe fonctionnelle NYHA diminuer corrobore les données de ces deux marqueurs de l'IC. Cependant, il faut demeurer prudent, puisque les variations de FEVG et de NTproBNP n'ont pu être observées que parmi un nombre restreint de patients. D'autres facteurs peuvent avoir contribué à l'amélioration de l'état des patients. Une correction de la FA à la suite de l'introduction de l'amiodarone et de la prise en charge multidisciplinaire par la clinique d'IC sont des facteurs parmi d'autres qui ont pu compenser les problèmes potentiels occasionnés par l'interaction entre les bêta-bloquants et l'amiodarone.

Malgré toutes les précautions prises, cette étude a été sujette à certains biais. Tout d'abord, le protocole de recherche rétrospectif de cette étude entraîne d'emblée un risque de biais d'information. La quantité et la qualité des informations contenues dans les dossiers archivés dépendent des renseignements inscrits par les personnes évaluant les patients à la clinique d'IC ou lors de l'hospitalisation. De plus, avec le temps, les dossiers archivés sont épurés. Il se peut donc que certaines données soient manquantes ou incomplètes. Cependant, le suivi fait à la clinique d'IC de l'IUCPQ est rigoureux quant aux informations sur l'état de la maladie des patients. D'autre part, la présence d'un pharmacien à la clinique permet d'assurer la vérification de la médication, des doses de médicaments et des données de laboratoire à chaque visite à la clinique. En outre, les patients suivis à la clinique d'IC de l'IUCPQ sont le plus souvent dirigés vers cet hôpital lors d'une éventuelle hospitalisation ou d'une consultation à l'urgence. Le fait que l'IUCPQ soit le principal hôpital de cardiologie de la région de Québec augmente les chances que ces personnes aient été dirigées à l'IUCPQ pour leur consultation à l'urgence ou leur hospitalisation. Tous ces facteurs limitent le risque de biais d'information.

Étant donné la durée limitée de la période de collecte des données, le suivi longitudinal des patients n'a été que de six mois. Le nombre d'événements a donc pu être sous-estimé par rapport à la réalité. Cependant, comme la dose de charge d'amiodarone a été administrée en moyenne en moins d'un mois, l'interaction de l'amiodarone avec les bêta-bloquants aurait dû avoir le temps de se produire avec les conséquences éventuelles observées dans cette étude. Les différences entre les groupes ont donc pu apparaître dans un laps de temps aussi court que six mois.

Le nombre peu élevé de patients dans notre étude est aussi une limite dont il faut tenir compte. En effet, avec

moins de 50 patients sélectionnés et moins de 20 patients par groupe, certaines relations causales ont pu être sous-estimées ou tout simplement échapper à l'observateur. Cependant, cette étude avait pour objectif de décrire la situation à l'IUCPQ et n'était donc pas conçue pour découvrir un lien causal direct. L'impossibilité d'avoir accès aux dossiers des patients décédés est aussi un problème pouvant avoir nui aux résultats. Cette absence de données pourrait avoir entraîné une sous-estimation de l'effet de l'interaction entre l'amiodarone et les molécules bêta-bloquantes. De plus, l'absence de groupe témoin a aussi pu limiter les observations, faute d'un groupe où les patients ne recevaient pas la combinaison de bêta-bloquant et d'amiodarone. Toutefois, un groupe trop restreint et constitué de patients trop différents de ceux sélectionnés n'aurait pas permis une bonne comparaison des groupes entre eux. Il aurait aussi été intéressant de pouvoir effectuer un dosage plasmatique des molécules bêta-bloquantes avant et après l'ajout de l'amiodarone. Il aurait été ainsi possible de vérifier concrètement la présence de l'interaction pharmacocinétique. Cependant, le protocole de recherche rétrospectif de cette étude ne permettait pas d'effectuer de prélèvements. Il ne faut pas non plus exclure la possibilité que d'autres interactions, qui n'ont pas été mesurées, aient eu lieu dans la population étudiée et aient pu affecter les résultats.

## Conclusion

Les patients ayant participé à notre étude et qui ont reçu l'amiodarone ont dans l'ensemble eu un devenir clinique favorable. On ne peut toutefois affirmer que cette amélioration est due à l'ajout de l'amiodarone ou à un ensemble d'autres facteurs. Dans le groupe de patients recevant du métoprolol, l'ajout d'amiodarone a créé un plus grand nombre d'hospitalisations et de bradycardies que dans les groupes bisoprolol et carvedilol. Parmi les patients hospitalisés, ceux ayant une classe NYHA III ont été hospitalisés en plus grand nombre pour une cause cardiovasculaire comparativement aux patients classés NYHA II. La cause la plus probable de ce phénomène semble être l'interaction pharmacocinétique entre l'amiodarone et le métoprolol au niveau du CYP2D6. Ainsi, lorsque l'on ajoute de l'amiodarone au métoprolol, pour les patients de classe NYHA III, il faudrait considérer une réduction de la dose de métoprolol afin de diminuer le risque de voir se produire les événements observés dans cette étude. Par la suite, on pourrait procéder à une augmentation progressive de la dose de métoprolol. Une étude prospective est cependant nécessaire pour clarifier l'ampleur du phénomène et préciser si tous les patients ou seulement certains groupes cibles sont touchés.

## Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Vincent Leclerc

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie  
de Québec

2725, chemin Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-4590

Télécopieur : 418 656-4656

Courriel : vincent.leclerc.4@ulaval.ca

## Références

- Nicklas JM, Pitt B, Timmis G, Breneman G, Jafri SM, Davis SW et coll. Effects 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.
- Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BM, Lewis HD, Deedwania PC et coll. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
- MERT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-07.
- Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K et coll. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999;341:857-65.
- Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. *Circulation* 1993;87:VI102-10.
- 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.
- Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. *Am J Med* 2010;123:198-204.
- Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JGF. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:614-32.
- Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et coll. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977-2016.
- Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL et coll. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
- Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM et coll. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
- Epstein AE, Hallstrom AP, Rogers WJ, Liebson PR, Seals AA, Anderson JL et coll. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321:406-12.
- Lo R, Hsia HH. Ventricular arrhythmias in heart failure patients. *Cardiol Clin* 2008;26:381-403.
- Zannad F, Agrimier N, Alla F. Heart failure burden and therapy. *Europace* 2009;11: v1-v9.
- Stevenson WG, Sweeney MO. Arrhythmias and sudden death in heart failure. *Jpn Circ J* 1997;61:727-40.
- Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES et coll. Comparison of b-blockers, amiodarone plus b-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators the OPTIC study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295:165-71.
- Weinberg BA, Miles WM, Klein LS, Bolander JE, Dusman RE, Stanton MS et coll. Five-year follow-up of 589 patients treated with amiodarone. *Am Heart J* 1993;125:109
- Piepoli M, Villani GQ, Ponikowski P, Wright A, Flather MD, Coats AJS. Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1998;66:1-10.
- Cahoon WJ, Flattery MP, Hess ML. Amiodarone: development, clinical indications, and safety. *Prog Cardiovasc Nurs* 2007;7398:173-76.
- Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, Gotzsche O, Levy S, Crijns H et coll. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.
- Sanofi-Aventis. Monographie de médicament : Multaq. e-CPS [en ligne]. <https://www.e-therapeutics.ca> (site visité le 10 mai 2012).
- Leor J, Levartowsky D, Sharon C, Farfel Z. Amiodarone and beta-adrenergic blockers: an interaction with metoprolol but not with atenolol. *Am Heart J* 1988;116:206-7
- Association des pharmaciens du Canada. Monographie de médicament : Carvedilol. e-CPS [en ligne] <http://www.e-therapeutics.ca> (site visité le 10 mai 2012).
- Fukumoto K, Kobayashi T, Tachibana K, Kato R, Tanaka K, Komamura K et coll. Effect of amiodarone on the serum concentration/dose ratio of metoprolol in patients with cardiac arrhythmia. *Drug Metab Pharmacokin* 2006;21:501-5
- Werner D, Wuttke H, Fromm M, Schaefer S, Eschenhagen T, Brune K et coll. Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol. *Am J Cardiol* 2004;94:1319-21
- Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone S, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994;344:493-98.
- Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ et coll. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349: 667-74
- Garguichevich JJ, Ramos JL, Gambarte A, Gentile A, Hauad S, Scarpin O et coll. Effect of amiodarone therapy on mortality in patients with left ventricular dysfunction and asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Argentine pilot study of sudden death and amiodarone (EPAMSA). *Am Heart J* 1995;130:494-500.
- Nicklas JM, McKenna WJ, Stewart RA, Mickelson JK, Das SK, Schork MA et coll. Prospective, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose amiodarone in patients with severe heart failure and asymptomatic frequent ventricular ectopy. *Am Heart J* 1991;122:1016.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et coll. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et coll. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
- Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P, Lukas MA, Moullet C, Scherhag A et coll. The safety of amiodarone in patients with heart failure. *J Cardiac Fail* 2007;13:340-45.
- Thomas KL, Al-Khatib SM, Lokhnygina Y, Solomon SD, Kober L, McMurray JJV et coll. Amiodarone use after acute myocardial infarction complicated by heart failure and/or left ventricular dysfunction may be associated with excess mortality. *Am Heart J* 2008;155:87-93.
- Zimetbaum P, Ho KKL, Olshansky B, Hadjis T, Lemery R, Friedman PA et coll. Variation in the utilization of antiarrhythmic drugs in patients with new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;91:81-83.
- Eichhorn EJ, Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J of Cardiol* 1997;79:794-98.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M et coll. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-11.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H et coll. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2187-94.

## **Impact of adding amiodarone as a function of the selected beta-blocker for heart failure patients**

**Introduction:** Drug interactions exist between amiodarone and certain beta-blockers. A rapid increase in plasma concentrations of beta-blockers can lead to decompensated heart failure or bradycardia. This can cause a decrease in the doses of beta-blockers, which are known to be effective in reducing mortality in heart failure.

**Objective:** The purpose of this study is to describe the impact of adding amiodarone to beta-blockers on the occurrence of side effects and parameters related to heart failure stages in patients at the heart failure clinic of the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.

**Methods:** Medical charts of all active and inactive patients of this clinic were reviewed to include patients who started to take amiodarone when already on a stable dose of a beta-blocker. For the six months following the initiation of amiodarone, number of hospitalizations, bradycardic episodes, heart blocks, and modifications to doses of beta-blockers were retrospectively reviewed.

**Results:** Patients receiving metoprolol accounted for 11 of 15 hospitalizations, 18 of 21 episodes of bradycardia, 7 of 12 heart blocks, and 11 of 17 decreases in the dose of a beta-blocker. The decrease in heart rate was greater in these patients, compared to those having received other beta-blockers. Improvement in ejection fraction and BNP value was observed (B-type natriuretic peptide), regardless of the type of beta-blocker received.

**Conclusion:** Adding amiodarone has more consequences for patients that are receiving metoprolol. This phenomenon is probably explained by CYP2D6 because it metabolizes metoprolol and its activity is inhibited by amiodarone.