

Utilisation des inhibiteurs calciques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

Réévaluation des stratégies thérapeutiques

Wendy Gattis et Christopher M. O'Connor

Duke Clinical Research Institute, Durham, Caroline du Nord, Etats-Unis

Abstract

Calcium Antagonist Use in Heart Failure: A Re-Evaluation of Treatment Options

The pharmacological management of heart failure has evolved during the last decade from therapies focused on improving haemodynamics to others that modulate neurohormonal systems which are activated in the setting of left ventricular dysfunction. Despite optimal inhibition of these systems with drugs such as ACE inhibitors, β -blockers, digoxin and, most recently, spironolactone, the mortality rate remains unacceptably high. Calcium antagonists have long been investigated for use in a variety of cardiovascular diseases, including ischaemic heart disease, hypertension, and heart failure. However, concern has arisen with regard to the use of calcium antagonists in the treatment of left ventricular dysfunction – particularly those agents with negative inotropic activity. In addition, first generation dihydropyridines have also generated concern because of their profound vasodilatory effects and the fact that they have been shown to increase noradrenaline (norepinephrine) levels and neurohormonal activity. The third generation dihydropyridine calcium antagonists appear to be more promising therapies for heart failure, given their pharmacological properties of higher vascular selectivity and their minimal effects on neurohormonal activation. Several trials have been conducted with third generation dihydropyridines and additional trials are ongoing. A new class of calcium antagonists, which blocks the T-type calcium channel, was introduced in 1998. The prototype drug, mibefradil, was rigorously tested for use in heart failure in the Mortality Assessment in Congestive Heart Failure (MACH-1) trial. It was expected that calcium antagonists blocking the T-type calcium channel would be of benefit, because of their lack of negative inotropic effects and their ability to induce regression of hypertrophy. The results of the MACH-1 trial were disappointing, and the trial was prematurely discontinued as a result of excess mortality in the mibefradil arm. The purpose of this review is to examine the evidence-based pharmacotherapeutic strategies in the management of heart failure, and to discuss current and potential roles for calcium antagonists in the therapeutic regimen.

Résumé

La prise en charge pharmacologique de l'insuffisance cardiaque a évolué au cours des dix dernières années passant de traitements visant essentiellement à améliorer l'hémodynamique à une modulation des mécanismes neurohormonaux. Malgré l'effet inhibiteur marqué sur ces mécanismes de médicaments tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les β -bloquants, la digoxine et plus récemment la spironolactone, le taux de mortalité reste très élevé. Les inhibiteurs calciques ont été largement étudiés dans diverses affections cardiovasculaires mais un certain nombre de réserves subsistent quant à leur utilisation dans le traitement de la dysfonction ventriculaire gauche et notamment pour ceux dotés d'une action inotrope négative. De plus, les dihydropyridines de première génération ont également soulevé des inquiétudes en raison de leurs effets vasodilatateurs marqués et de leur tendance à augmenter les taux de noradrénaline (norépinéphrine) et l'activité neurohormonale. Les inhibiteurs calciques dihydropyridines de troisième génération paraissent plus prometteurs pour traiter l'insuffisance cardiaque compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques spécifiques. L'objectif de cet article est de passer en revue les données sur les différentes stratégies thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de discuter de la place actuelle et potentielle des inhibiteurs calciques dans les protocoles thérapeutiques.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) constituent le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque du fait de leur efficacité confirmée par une réduction significative de la morbidimortalité chez les patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche symptomatique.^[1-4] Les inhibiteurs calciques ont également démontré leur capacité à diminuer la progression vers l'insuffisance cardiaque des patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique.^[5] Selon les données d'essais cliniques contrôlés portant sur l'utilisation des IEC dans l'insuffisance cardiaque, ces molécules sont recommandées, sauf contre-indication, chez tous les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche et ce, quels qu'en soient les symptômes.

1. Thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque

La digoxine constitue l'un des piliers du traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque depuis les années 1700. Ce n'est que récemment que le rôle de cette molécule a été confirmé lors d'un essai clinique randomisé validé. Bien que la digoxine n'ait eu aucun effet sur la mortalité au

cours de l'essai DIG (Digitalis Investigation Group), une réduction de l'incidence de décès ou d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque a été observée.^[6] Traditionnellement, l'effet favorable de la digoxine sur l'insuffisance cardiaque a été attribué à son action inotrope positive. La digoxine est également un régulateur des systèmes neurohormonaux, essentiellement à cause de ses effets sur le tonus parasympathique. Bien que la digoxine ne soit plus considérée comme un traitement de première intention, sa prescription reste de mise chez les patients dont les symptômes persistent, malgré des doses maximales d'IEC, ou chez les patients fréquemment hospitalisés pour cause d'insuffisance cardiaque.

Jusqu'à récemment, les β -bloquants étaient à éviter chez les patients présentant une insuffisance cardiaque. Les premiers essais avec les β -bloquants dans l'insuffisance cardiaque ont montré que ces agents exerçaient un effet significatif sur la morbidimortalité par leur capacité à inhiber l'activation du système nerveux sympathique. Toutefois, les premiers essais n'avaient pas pour objectif l'évaluation de l'impact sur la mortalité. Récemment, l'intérêt des β -bloquants dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

a été confirmé. Depuis 2 à 3 ans, les résultats définitifs de plusieurs essais ont montré une réduction significative du taux de mortalité parmi les patients randomisés, recevant un traitement par β -bloquants.^[7-9] Ainsi, les β -bloquants ont pris une place importante dans le traitement des patients présentant une insuffisance cardiaque légère à modérée.

Bien qu'aucun essai randomisé contrôlé de grande envergure n'ait été réalisé avec les diurétiques, ils jouent un rôle important dans la prise en charge des symptômes de la surcharge volémique. Récemment, lors de l'essai RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), la spironolactone, antagoniste spécifique de l'aldostérone, a réduit de façon significative la mortalité, toutes causes confondues, de patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée.^[10] Cette réduction de la mortalité est vraisemblablement due autant à l'effet inhibiteur exercé par la spironolactone sur l'aldostérone qu'à ses propriétés diurétiques.

2. Stratégies thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque

Les stratégies thérapeutiques (fig. 1) utilisant les IEC, les β -bloquants, la digoxine et la spironolactone ont été élaborées à partir d'essais cliniques rigoureux. En revanche, le rôle des inhibiteurs calciques dans l'insuffisance cardiaque est moins clairement précisé et un certain nombre d'études actuellement en cours cherchent à mieux le définir. Certaines études sur le rôle des inhibiteurs calciques dans l'insuffisance cardiaque ont montré des effets négatifs et notamment une augmentation de la mortalité, particulièrement avec les agents possédant des propriétés inotropes négatives ou ceux ayant tendance à activer les systèmes neuro-hormonaux. Parmi les inhibiteurs calciques, les dihydropyridines de troisième génération (dont le prototype est l'amlodipine) sont les plus prometteurs pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

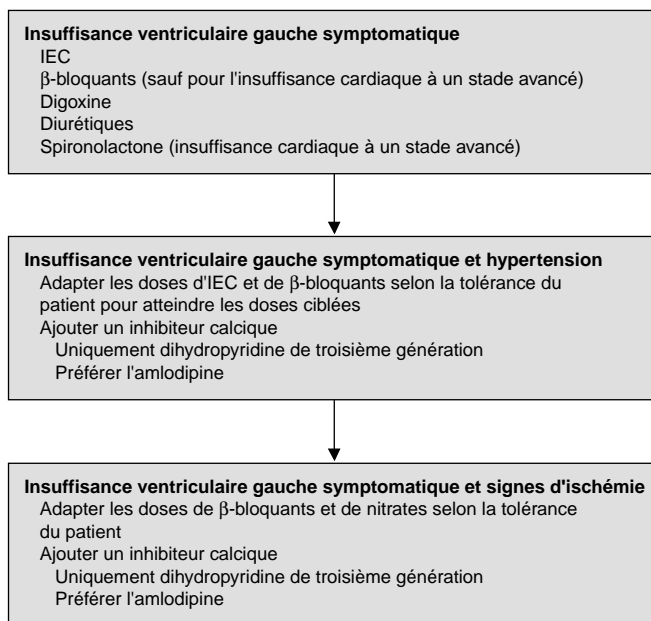


Fig. 1. Stratégies thérapeutiques pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque symptomatique isolée ou associée. IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

3. Les inhibiteurs calciques dans l'insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs calciques forment une classe pharmacologique hétérogène et les effets indésirables sur la mortalité de certains de ces agents ne peuvent être extrapolés aux autres. Au cours de quelques essais de phase II, l'amlodipine a permis d'améliorer les symptômes de l'insuffisance cardiaque, la durée de l'effort et la qualité de vie, sans provoquer d'effet négatif sur le système neuro-hormonal. Son utilisation thérapeutique a été largement étudiée dans les essais cliniques du fait de sa capacité à diminuer la post-charge tout en entraînant une vasodilatation. L'amlodipine possède également d'autres qualités potentielles susceptibles d'être bénéfiques, notamment l'effet de médiation par les cytokines, l'amélioration de la fonction endothéliale, des effets antioxydants et la prévention de l'apoptose.^[11,12]

3.1 L'amlodipine dans l'étude PRAISE

L'étude PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) a été réalisée pour évaluer l'impact de l'amlodipine sur la mortalité et les événements cardiovasculaires dans l'insuffisance cardiaque. Il s'agit d'un essai clinique randomisé, contrôlé portant sur 1 153 patients présentant une insuffisance cardiaque de niveau III à IV selon les critères de la NYHA (New York Heart Association). À l'inclusion, les patients ont été classés en fonction de l'étiologie ischémique ou non-ischémique de leur insuffisance cardiaque. Le protocole, la méthodologie et les résultats de PRAISE ont déjà été publiés.^[13] Globalement, une réduction de la mortalité a été observée avec l'amlodipine, confirmée par 190 décès (33%) toutes causes confondues, enregistrés dans le groupe amlodipine et 223 (38%) dans le groupe placebo. Bien qu'il n'ait été observé aucune différence significative entre les taux de mortalité, l'intervalle de confiance peu important retrouvé dans le bras de l'étude sous amlodipine suggère que le risque associé à un tel traitement est minime. À l'exception d'une légère augmentation

du risque d'œdème pulmonaire dans le groupe amlodipine (15% par rapport à 10% ; $p < 0,05$), aucune différence significative dans l'incidence des effets indésirables n'a été rapportée. Cette augmentation modérée mais significative de l'incidence des œdèmes pulmonaires est très vraisemblablement liée à l'effet des dihydropyridines sur la perméabilité capillaire, selon un mécanisme analogue à celui qui est responsable des œdèmes des membres inférieurs parfois observés surtout en début de traitement avec cette classe pharmacologique. Quoi qu'il en soit, cette augmentation de l'incidence des œdèmes pulmonaires n'hypothèque pas les effets globaux de l'amlodipine, par comparaison à ceux du placebo, sur la morbi-mortalité de ces patients à fonction ventriculaire gauche très altérée. Parmi les patients présentant une cardiomyopathie non-ischémique, une observation particulièrement intéressante et inattendue a été faite au cours de cet essai. Dans ce groupe de patients, il y a eu une réduction de 31% du risque de mortalité (toutes causes confondues) et de morbidité cardiovasculaire. Cette réduction a été statistiquement significative avec une valeur de p de 0,03. En prenant en compte la seule mortalité toutes causes confondues, une réduction des décès de 46% a été observée chez les patients non-ischémiques randomisés, sous amlodipine ($p < 0,001$). Cependant, ces observations ont été faites sur un nombre restreint de patients présentant une cardiomyopathie ischémique ou non-ischémique ; une étude à plus grande échelle est nécessaire pour confirmer ces résultats. C'est pour cette raison que l'essai PRAISE II a été initié. Il s'agit d'une étude randomisée évaluant l'effet de l'amlodipine sur la mortalité chez des patients présentant une cardiomyopathie non-ischémique.

3.2 La félodipine dans l'étude V-HeFT III

Une autre dihydropyridine, la félodipine, a également été étudiée dans le cadre de l'insuffisance cardiaque lors de l'essai V-HeFT (Vasodilator Heart Failure Trial) III. Il s'agit d'un essai randomisé en double-aveugle évaluant l'effet de la félodipine chez les patients présentant une insuffisance

cardiaque légère à modérée. Le principal objectif de l'essai V-HeFT III a été l'évaluation de la tolérance à l'effort, les symptômes et les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque après 12 semaines de traitement. L'essai n'a pas été conçu pour évaluer les effets sur la mortalité. Au total, 450 patients ont été recrutés dans l'essai dont 224 dans le groupe félodipine et 226 dans le groupe placebo. Aucune différence significative n'a été relevée quant à la durée de l'effort entre les deux groupes au terme des 12 semaines. A 27 semaines, la tolérance à l'effort a eu tendance à diminuer dans le bras placebo alors qu'elle s'est maintenue à un niveau constant dans le bras félodipine. Le nombre de patients hospitalisés a été légèrement plus élevé dans le groupe félodipine mais la différence n'a pas été statistiquement significative. Davantage de cas d'œdèmes ont été rapportés dans le groupe félodipine mais l'incidence des autres effets indésirables a été comparable. Une aggravation de l'insuffisance cardiaque due à un œdème pulmonaire a été rapportée plus fréquemment dans le groupe félodipine au cours des trois premiers mois de traitement. Cependant, cette tendance n'a pas persisté au-delà de trois mois. Au cours d'une période de suivi prolongé jusqu'à 38 mois, 13,8% des patients dans le groupe félodipine sont morts par rapport à 12% dans le groupe placebo, différence statistiquement non-significative. L'étude n'a pas été conçue pour détecter de façon fiable les différences dans l'incidence de mortalité.^[14]

3.3 Le mibéfradil dans l'étude MACH-1

Le mibéfradil est un inhibiteur calcique de type T dont l'utilisation dans l'insuffisance cardiaque a été étudiée au cours de l'essai MACH-1 (Mortality Assessment in Congestive Heart Failure), essai prospectif randomisé comparant le mibéfradil avec un traitement classique chez 2590 patients présentant une insuffisance cardiaque légère à modérée.^[15] L'essai a été interrompu prématurément en raison de l'augmentation du taux de mortalité observé chez les patients traités par mibéfradil (27% par rapport à 24%, RR 11%). Le mibéfradil est un inhibiteur de l'isoenzyme

hépatique du cytochrome P-450 3A4 et de ce fait, présente un risque élevé d'interactions médicamenteuses. Cette tendance pourrait être responsable en partie du taux plus élevé de mortalité. Dans l'analyse d'un sous-groupe, aucune différence n'a été observée quant à la mortalité parmi les patients n'ayant reçu aucun traitement anti-arythmique ou des médicaments connus pour entraîner des torsades de pointes. Cependant, le taux de mortalité a été significativement plus élevé chez les patients randomisés au mibéfradil et recevant également de l'amiodarone, un autre médicament antiarythmique ou un traitement connu pour induire des torsades de pointes.^[15] A la suite de ces essais, le mibéfradil a été retiré du marché par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis. Les résultats de MACH-1 soulignent l'importance d'étudier de façon formelle les produits pharmacologiques au cours d'essais cliniques rigoureux, car certains d'entre eux, au lieu de s'avérer efficaces, peuvent se montrer néfastes.

4. Intérêt de l'amlodipine dans l'insuffisance cardiaque

Il n'existe actuellement aucune donnée scientifique pour justifier l'utilisation des inhibiteurs calciques comme traitement de première intention dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. L'amlodipine est le premier inhibiteur calcique dont la sécurité d'emploi a été confirmée au cours d'un essai clinique important et contrôlé. Cette observation a des implications importantes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque et particulièrement chez le patient présentant une hypertension artérielle persistante malgré l'utilisation à dose efficace d'IEC et d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. De plus, l'amlodipine peut s'avérer relativement utile chez les patients présentant des symptômes d'ischémie persistant malgré l'utilisation de dérivés nitrés et de β -bloquants. Lors de l'essai PRAISE,^[13] l'angor a été rapporté moins fréquemment dans le groupe amlodipine, ce qui est conforme aux observations de l'essai PREVENT (Prospective Randomized

Tableau I. Tableau comparatif de différents essais évaluant les inhibiteurs calciques dans l'insuffisance cardiaque

	Etude (médicament ; nombre de patients)		
	PRAISE ^a (amlodipine ; 1153)	V-HeFT III ^b (félodipine ; 450)	MACH-1 ^c (mibéfradil ; 2590)
Critère principal	mortalité toutes causes + morbidité cardiovasculaire	tolérance à l'effort à 3 mois	mortalité toutes causes
Niveau NYHA (%)			
II	0	80	25
III	81	20	65
IV	19	0	10
Fraction d'éjection moyenne (%)			
Traitement actif	21	29	24.4
Contrôle	21	31	24.5
Etiologie ischémique (%)			
Traitement actif	63	57	67.9
Contrôle	64	53	68.1
Mortalité toutes causes (%)	^d	^e	
Traitement actif	33		27
Contrôle	38		24.6

a D'après Packer et al.^[13]

b D'après Cohn et al.^[14]

c D'après Levine et al.^[15]

d Le critère principal de PRAISE était la mortalité toutes causes + la morbidité cardiovasculaire : 39% amlodipine vs 42% placebo.

e Mortalité toutes causes au cours de V-HeFT III selon le niveau NYHA : NYHA I/IIa félodipine 9.1% vs placebo 10.2% ; NYHA IIb/III félodipine 16.2% vs placebo 13.2%.

MACH-1 = Mortality Assessment in Congestive Heart Failure ; **PRAISE** = Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation; **V-HeFT III** = Vasodilator Heart Failure Trial III.

Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial).^[16] Bien que les données actuelles n'indiquent pas formellement l'utilisation des inhibiteurs calciques pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, ces médicaments, et plus particulièrement l'amlodipine dont la sécurité d'emploi a été confirmée par un important essai clinique, pourraient constituer un traitement logique des atteintes concomitantes chez le patient souffrant d'insuffisance cardiaque (tableau I).

Plusieurs mécanismes potentiels pourraient expliquer les éventuels bénéfices de l'amlodipine dans l'insuffisance cardiaque. D'abord, l'amlodipine est un inhibiteur calcique qui ne possède pas d'action inotrope négative significative. Le vérapamil et le diltiazem sont tous deux dotés d'une action inotrope négative considérable, ce qui pourrait expliquer les effets délétères de ces produits

dans l'insuffisance cardiaque.^[17-19] Deuxièmement, il s'agit d'un inhibiteur calcique à sélectivité vasculaire et dont l'effet est progressif et prolongé. Ces propriétés permettent d'éviter une vasodilatation brutale, hypothèse avancée pour expliquer les effets négatifs de la nifédipine. L'amlodipine ne semble pas provoquer une augmentation des neurohormones et notamment la norépinéphrine ou l'endothéline. Ce point est important car les médicaments qui augmentent le taux de neurohormones sont souvent associés à un taux de mortalité élevé. Chez l'animal et chez l'homme, au cours d'études plus restreintes, l'amlodipine a eu des effets favorables sur l'hémodynamique et les mesures des épreuves fonctionnelles. L'amlodipine diminue la post-charge en diminuant la résistance vasculaire systémique. Par ailleurs, des améliorations de la fonction ventriculaire gauche ont été observées,

liées peut-être à une amélioration du flux sanguin et de la contractilité myocardiques ainsi qu'à une réduction du remodelage myocardique. De plus, l'amlodipine a eu des effets très favorables sur la relaxation myocardique et de fait, sur la dysfonction diastolique.^[20-22] Ses effets à la fois antioxydant, médiateur des cytokines et stabilisateur endothélial constituent des mécanismes supplémentaires susceptibles d'être importants pour expliquer les effets cliniques de l'amlodipine. Même si ces mécanismes peuvent expliquer les bénéfices théoriques de l'amlodipine dans l'insuffisance cardiaque, ses effets sur la clinique et son impact réel sur l'évolution et le traitement de l'insuffisance cardiaque nécessitent d'être confirmés par des essais cliniques plus larges.

5. Conclusion

Les IEC, les β -bloquants, la digoxine, les diurétiques et les inhibiteurs de l'aldostérone constituent actuellement les traitements standards des patients présentant une insuffisance cardiaque. Toutefois, les inhibiteurs calciques peuvent jouer un rôle important dans la prise en charge de cette affection lorsque le patient nécessite un contrôle encore plus rigoureux de l'hypertension, du risque ischémique et dans certains cas, une réduction supplémentaire de la post-charge. Les résultats de PRAISE II fourniront les données nécessaires permettant de mieux définir le rôle de l'amlodipine chez les sujets non-ischémiques. Par ailleurs, d'autres études sont actuellement en cours pour évaluer les effets de l'amlodipine sur les cytokines et d'autres marqueurs biologiques qui contribuent à aggraver l'insuffisance cardiaque. Jusqu'à la publication de ces résultats, il est prudent de réserver les inhibiteurs calciques aux seuls patients présentant des maladies concomitantes susceptibles de répondre favorablement à un traitement par l'amlodipine.

Références

1. 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 (23): 1429-35
2. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314 (24): 1547-52
3. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10
4. 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
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91
6. 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
7. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334 (21): 1349-55
8. CIBIS-II Investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13
9. MERIT-HF Investigators. 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
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *New Engl J Med* 1999; 341: 709-17
11. Mohler ER 3rd, Sorensen LC, Ghali JK, et al. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (1): 35-41
12. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 275-281
13. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-14
14. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997; 96 (3): 856-63
15. Levine TB, Bernink PG, Caspi A, et al. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. *Circulation* 2000; 101: 758-64
16. Byington RP, Miller ME, Herrington D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). *Am J Cardiol* 1997; 80: 1087-90

17. Multicenter Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319 (7): 385-92
18. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; 5: 516-28
19. The 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 (10): 779-85
20. Burges RA, Dodd MG, Gardiner DG. Pharmacologic profile of amlodipine. *Am J Cardiol* 1989; 64 (17): 10I-20
21. Burges R, Moisey D. Unique pharmacologic properties of amlodipine. *Am J Cardiol* 1994; 73 (3): 2A-9
22. Spinale FG, Mukherjee R, Krombach RS, et al. Chronic amlodipine treatment during the development of heart failure. *Circulation* 1998; 98 (16): 1666-74

Correspondance et offprints: *Christopher M. O'Connor*, Division of Cardiology, Department of Medicine, Room 7401-A, Duke North, Box 3356, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA.
E-mail : oconn002@mc.duke.edu