

Université de Montréal

**Impact de la pression artérielle et influence de
l'insuffisance cardiaque systolique sur le contrôle de la
fibrillation auriculaire et la survie**

par

Maxime Tremblay-Gravel

Université de Montréal

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M. Sc.)
en Sciences biomédicales
option Recherche clinique

2 septembre 2014

© Maxime Tremblay-Gravel, 2014

Résumé

La pression artérielle est un déterminant potentiellement majeur de l'évolution de pathologies telles que la FA et l'insuffisance cardiaque. Pourtant, il demeure plusieurs incertitudes quant à la prise en charge optimale de la pression artérielle chez ces patients. Le rôle potentiel de la pression artérielle sur l'efficacité du maintien en rythme sinusal est inconnu. De plus, en présence d'insuffisance cardiaque, non seulement une pression artérielle élevée, mais aussi une pression artérielle basse pourrait augmenter la mortalité. Les travaux présentés ont pour but d'évaluer l'impact de la pression artérielle sur l'efficacité du contrôle du rythme et la mortalité ainsi que d'évaluer le rôle potentiel de l'insuffisance cardiaque sur cette interaction.

Une étude post-hoc utilisant une banque de données combinant les études AFFIRM et AF-CHF a été réalisée. Les patients ont d'abord été classés selon leur FEVG ($>40\%$, $\leq 40\%$), puis nous avons évalué l'impact de la PAS (<120 mmHg, 120-140 mmHg, >140 mmHg) sur les issues. Premièrement, chez les 2715 patients randomisés au contrôle du rythme, nous avons évalué la survie sans récurrence de FA. Deuxièmement, chez tous les 5436 patients inclus dans les 2 études sources, nous avons évalué la mortalité et la morbidité.

Chez les patients avec FEVG $>40\%$, aucune des issues n'a été affectée par la PAS dans des analyses de régression multivariées de Cox. Par contraste, chez les patients avec FEVG $\leq 40\%$, le taux de récurrence de FA était plus élevé avec une PAS >140 mmHg et une PAS <120 mmHg, par rapport à une PAS de 120-140 mmHg [HR, 1.47; IC 95% (1.12-1.93)] et [HR 1.15; IC 95% (0.92-1.43)], respectivement. La mortalité s'est également avérée augmentée chez ces patients avec une PAS >140 mmHg et une PAS <120 mmHg [HR 1.75; IC 95% (1.41-2.17)] et [HR 1.40; IC 95% (1.04-1.90)], respectivement.

En conclusion, le maintien en rythme sinusal et la survie sont influencés par la PAS chez les patients avec FA et FEVG diminuée, mais non chez les patients avec FEVG normale. Une courbe en forme de U a été identifiée, où les pressions plus basses (<120 mmHg) et plus hautes (>140 mmHg) sont associées à un moins bon pronostic.

Mots-clés : pression artérielle, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, hypertension, mortalité.

Abstract

Blood pressure may have a major impact on the evolution of AF and heart failure; nonetheless optimal management of blood pressure in these patients remains uncertain. Sinus rhythm maintenance has only moderate efficacy in abrogating AF and the potential role of blood pressure and its impact on risks of arrhythmia recurrence are unknown. Moreover, in patients with heart failure, blood pressure may affect prognosis in a non-linear fashion, where high blood pressure and also low blood pressure may increase mortality. The aim of this research was to evaluate the impact of blood pressure on the efficacy of sinus rhythm maintenance and mortality in patients with AF and to assess the potential role of ejection fraction and heart failure on this interaction.

We conducted a post hoc combined analysis on pooled data from AFFIRM and AF-CHF trials. Patients were first classified according to LVEF ($>40\%$, $\leq 40\%$) and we then assessed the impact of a baseline SBP (<120 mmHg, 120-140 mmHg, >140 mmHg) on outcomes. Firstly, in a total of 2715 patients randomized to rhythm control, 68 ± 8 years and followed for 41 ± 17 months, we assessed time to first AF recurrence according to SBP. Secondly, in all 5436 patients from both source studies, we assessed mortality according to SBP.

In patients with LVEF $>40\%$, baseline SBP did not influence any of the outcomes in multivariate Cox regression analyses. In contrast, in patients with LVEF $\leq 40\%$, the AF recurrence rate was higher in those with a SBP <120 mmHg and a SBP >140 mmHg compared to SBP 120-140 mmHg [HR 1.15; 95% CI (0.92-1.43)] and [HR, 1.47; 95% CI (1.12-1.93)], respectively. Mortality was also modulated by blood pressure in patients with LVEF $\leq 40\%$: SBP <120 mmHg and SBP >140 mmHg were both associated with increased death rate compared to SBP 120-140 mmHg [HR 1.75; 95% CI (1.41 to 2.17)] and [HR 1.40; 95% CI (1.04 to 1.90)], respectively.

In conclusion, AF recurrence and mortality are influenced by SBP in patients with AF and depressed ejection fraction but not in patients with normal ejection fraction. A “U-shaped” pattern was identified where lower (<120 mmHg) and higher (>140 mmHg) SBP lead to worse outcomes.

Keywords : blood pressure, atrial fibrillation, heart failure, hypertension, mortality.

Table des matières

Chapitre 1. Introduction	1
1. Définitions et mise en contexte.....	2
2.Fibrillation auriculaire et contrôle du rythme.....	12
3.Pression artérielle et mortalité.....	19
Chapitre 2. Premier article	25
Chapitre 3. Deuxième article	47
Chapitre 4. Discussion et Conclusion	69

Liste des tableaux

Tableau 1 Étiologies potentielles de la fibrillation auriculaire.....	4
Tableau 2 Étiologies potentielles de l'insuffisance cardiaque.....	10

Liste des figures

Figure 1 Mécanismes pathogéniques potentiels de la fibrillation auriculaire.....	3
Figure 2 Distribution en pourcentage de la pression artérielle systolique chez les canadiens âgés entre 20 et 79 ans entre 2007 et 2009.....	6
Figure 3 Options de traitement pour les patients avec insuffisance cardiaque.....	11
Figure 4 Effet du contrôle du rythme vs contrôle de la fréquence sur la mortalité, sur une période de suivi s'étendant jusqu'à 8 ans.....	17
Figure 5 Pression artérielle et mortalité.....	20
Figure 6 Mortalité et infarctus du myocarde selon la pression artérielle systolique chez les patients avec maladie coronarienne athérosclérotique.....	21

Liste des sigles et abréviations

ACE	Angiotension converting enzyme
AF	Atrial fibrillation
AF-CHF	Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
ANOVA	Analysis of variance
AVC	Accident vasculaire cérébral
BEST	Beta-blocker Evaluation of Survival Trial
CHARM	Candesartan in Heart Failure : Assessment of Reduction in Mortality
COPERNICUS	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival
CI	Confidence interval
DIG	Digital Innovations Group
FA	Fibrillation auriculaire
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HR	Hazard ratio
IC	Insuffisance cardiaque
IC	Intervalle de confiance
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
LVEF	Left ventricular ejection fraction
NYHA	New York Heart Association
PAS	Pression artérielle systolique
SBP	Systolic blood pressure
SCC	Société canadienne de cardiologie
TIA	Transient ischemic attack

Remerciements

D'abord, j'aimerais témoigner une reconnaissance particulière envers le docteur Michel White, directeur de cette maîtrise, qui m'a donné l'immense opportunité d'être impliqué dans le monde stimulant de la recherche dès mon insertion dans la médecine clinique. Merci, Dr White, pour votre confiance, la transmission de votre expérience et votre mentorat.

Je désire ensuite remercier mon co-directeur de maîtrise, le docteur Paul Khairy, qui m'a encadré pendant ce projet. Dr Khairy, j'ai beaucoup appris de votre rigueur scientifique et par votre rétroaction.

Je tiens également à remercier Hugues Leduc, biostatisticien, pour la justesse et la sophistication des analyses statistiques dont les patients seront les premiers à bénéficier. Merci pour ta disponibilité et d'avoir rendu des analyses complexes accessibles.

Famille et amis, ce projet n'aurait pas été possible sans votre support inconditionnel.

Enfin, j'aimerais remercier les membres du jury pour l'évaluation de ce manuscrit.

Chapitre 1. Introduction

La pression artérielle systémique est un élément pivot du système cardiovasculaire duquel une pléiade d'effets délétères peuvent survenir venant le cas d'une régulation anormale. D'abord, l'hypertension entraîne des maladies cardiaques chroniques progressives telles que, parmi d'autres, la FA et l'IC, deux affections qui sont intimement reliées. Une fois ces maladies installées, le niveau de pression artérielle pourrait s'avérer être un facteur clé dans le contrôle et le ralentissement de leur progression. Ainsi, la pression artérielle constitue une pathologie modifiable par laquelle il serait possible d'altérer le cours dégénératif naturel de ces maladies. Il existe donc un grand intérêt à mieux connaître, définir et caractériser l'interrelation complexe qui réside entre la pression artérielle, la FA et l'IC.

1. Définitions et mise en contexte

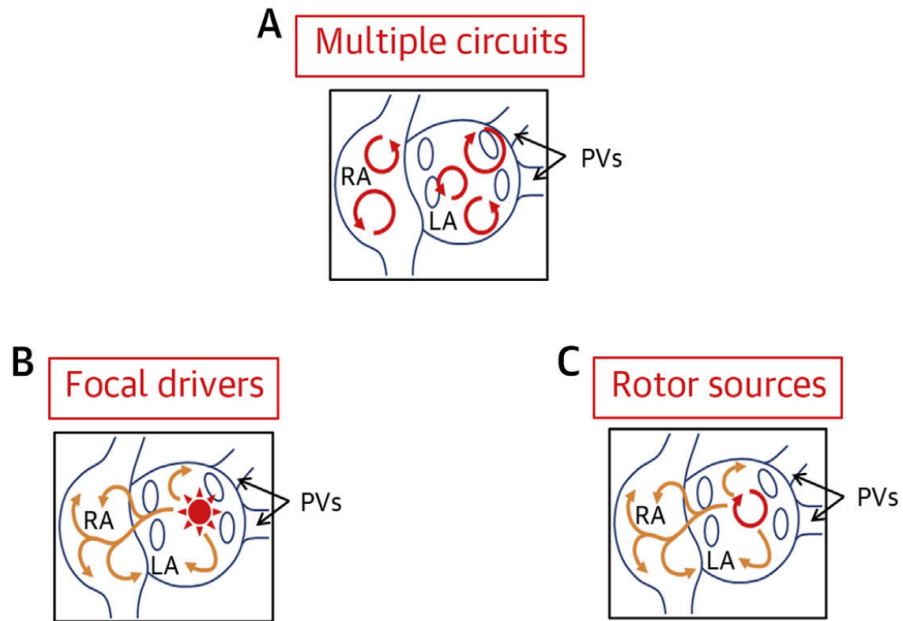
Fibrillation auriculaire

La FA est une arythmie supraventriculaire caractérisée par une activation électrique désorganisée de l'oreillette entraînant une contraction inefficace de celle-ci, une perte de la coordination auriculo-ventriculaire et une propension à la formation de thrombus dans l'oreillette (1-3). La fréquence ventriculaire est typiquement irrégulière et, lorsque non contrôlée, atteint souvent une rapidité au-delà de 100 battements par minute.

Elle représente l'arythmie cardiaque soutenue la plus fréquente et sa prévalence augmente drastiquement avec l'âge. En effet, on estime qu'environ 1% de la population nord-américaine en est atteinte, et cette proportion augmente jusqu'à 12% chez les patients de plus de 75 ans (4). On présume que ces données sous-estiment la réalité si l'on prend en compte l'existence de FA silencieuse, où l'arythmie ne cause pas de symptômes et ne vient pas à l'attention du médecin.

La base physiopathologique de la FA est en grande partie reliée à un remodelage structural de l'oreillette causé par l'inflammation, la prolifération de myofibroblastes et la fibrose des parois auriculaires. Ce remodelage, qui est un substrat idéal pour la survenue de l'arythmie, arrive le plus souvent dans le contexte de pathologies cardiaques sous-jacentes telles que l'hypertension, l'IC et certaines valvulopathies. Ces maladies, qui tendent toutes à augmenter la pression dans l'oreillette gauche, créent un étirement des parois auriculaires et induisent le remodelage. Des changements neurohormonaux et une ischémie myocardique peuvent également induire la fibrose auriculaire et promouvoir la FA. Tel que présentés dans la Figure 1, les mécanismes électrophysiologiques responsables du déclenchement et de la perpétuation de l'arythmie incluent (A) de multiples circuits de réentrée, (B) une ectopie auriculaire et (C) une automaticité anormale augmentée (5).

Figure 1. Mécanismes pathogéniques potentiels de la fibrillation auriculaire



Nishida et al. 2014 (6)

PV, Pulmonary Vein; LA, Left Atrium; RA, Right Atrium

Les cause potentielles de la FA sont énumérées dans le tableau 1.

Les manifestations de la FA peuvent prendre la forme de courts et rares épisodes entrecoupés de longues périodes d'accalmie en rythme sinusal, à des attaques plus fréquentes et plus longues. Avec le temps, l'arythmie tend à survenir plus fréquemment chez certains patients, et elle devient alors permanente. La présence de conditions médicales favorisant la FA, telles que l'hypertension et l'insuffisance cardiaque, favorise grandement sa perpétuation. Seuls les patients exempts de ces pathologies facilitatrices peuvent espérer demeurer sous une forme paroxystique sans progression pendant de nombreuses années (7).

Tableau 1. Étiologies potentielles de la fibrillation auriculaire*

Cause cardiaques

Hypertension
Insuffisance cardiaque
Maladie coronarienne athérosclérotique
Dysfonction ventriculaire systolique ou diastolique
Valvulopathies
Maladies cardiaques congénitales
Post-opératoire (particulièrement chirurgie cardiaque)
Maladie du nœud sinusal
Secondaire au pacing ventriculaire
Entraînement aérobique intensif et prolongé
Tachycardie supraventriculaire (incluant syndrome de Wolff-Parkinson-White, tachycardie auriculaire, flutter auriculaire, ...)

Causes non-cardiaques

Syndrôme d'obstruction-apnée du sommeil
Obésité
Alcool
Hyperthyroïdie
Maladie pulmonaire (pneumonie, maladie pulmonaire obstructive chronique, embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire)

Idiopathique

*Adapté de Healey et al. 2011 (1)

Un épisode de FA peut être asymptomatique comme il peut causer des symptômes désagréables tels que la fatigue, les palpitations ou une augmentation subite de la défaillance cardiaque. Les conséquences hémodynamiques délétères de la FA découlent de plusieurs phénomènes, dont un contrôle sous-optimal de la fréquence ventriculaire (irrégulier, trop rapide ou trop lent), une perte de la contraction auriculaire, une variabilité dans le remplissage ventriculaire et une activation du système nerveux sympathique (8). Au long terme, une réponse ventriculaire rapide et non-contrôlée peut mener à une forme d'insuffisance cardiaque nommée la tachycardiomyopathie. Les hypothèses pouvant expliquer l'insuffisance cardiaque dans la tachycardiomyopathie incluent un dérèglement de l'influx calcique nécessaire à la contraction et la relaxation des myocytes, une déplétion d'adénosine tri-phosphate, la diminution de flot sanguin myocardique et la formation de radicaux libres (9).

La stase du flot sanguin dans l'oreillette en fibrillation, combinée à une dilatation de la paroi et une modification de la matrice extracellulaire, sont des facteurs propices à la formation de thrombus, surtout localisés en regard de l'appendice auriculaire. Des manifestations cardioemboliques cérébrales et systémiques sont une des causes principales de morbidité (10). Parmi d'autres, l'hypertension et l'insuffisance cardiaque sont des maladies qui augmentent significativement le risque de cardioembolie.

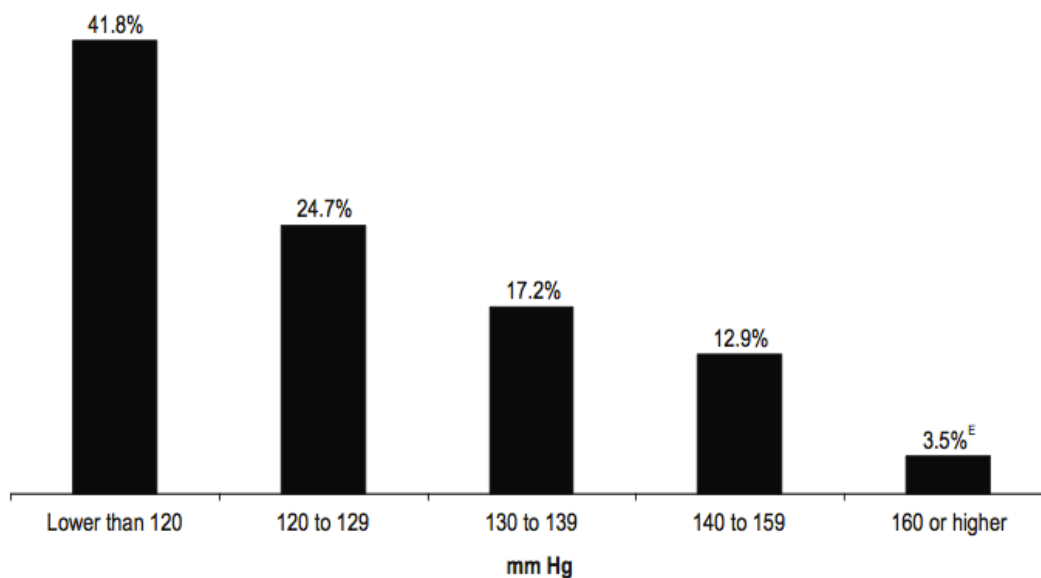
Hypertension

Hypertension Canada définit l'hypertension artérielle systémique par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou diastolique ≥ 90 mmHg, mesurée à l'état stable lors de plusieurs visites espacées dans le temps (11). En plus, l'*American Heart Association* nomme « pré-hypertension » les patients qui ont des valeurs entre 120-139 / 80-89 mmHg (12).

Les résultats d'un vaste sondage effectué entre 2007 et 2009 au Canada nous informent que 19% des canadiens âgés entre 20 et 79 ans souffrent d'hypertension, et un autre 20% supplémentaire se situent dans la catégorie pré-hypertension (13). Il y a une forte corrélation entre l'hypertension et l'âge, si bien que les individus âgés entre 55 et 65 ans, hommes ou femmes, ont 90% de chances de développer la maladie s'ils survivent au delà de 20 années

supplémentaires (14). Hormis l'âge, les autres facteurs de risque connus pour l'hypertension sont l'ethnie noire, l'obésité et la consommation excessive de sel et d'alcool.

Figure 2. Distribution en pourcentage de la pression artérielle systolique chez les canadiens âgés entre 20 et 79 ans entre 2007 et 2009



Wilkins et al. 2010 (13)

L'hypertension est majoritairement idiopathique (essentielle) ou plus rarement, secondaire à une pathologie sous-jacente comme la maladie rénovasculaire, le syndrome d'apnée-obstruction du sommeil, l'hyperaldostéronisme, le phéochromocytome, l'hyperthyroïdie, le syndrome de cushing ou la coarctation de l'aorte.

La physiopathologie de l'hypertension essentielle implique une multitude de facteurs incluant une diminution de l'excrétion rénale de sodium menant à une augmentation du volume circulant, associée à une augmentation de la résistance vasculaire systémique due à une dysfonction macro et/ou microvasculaire, des anomalies endocriniennes ou une activation du

système nerveux sympathique. Ces anomalies systémiques résultent d'une combinaison variable de multiples facteurs génétiques et environnementaux (15).

Il est bien démontré qu'il existe une forte relation indépendante et linéaire entre la pression artérielle prise au cabinet et l'incidence d'événements cardiovasculaires. Les bénéfices de réduction de la pression artérielle sont bien étayés dans la littérature, venant confirmer la relation de cause à effet entre la pression artérielle et le mauvais pronostic (16).

Les moyens actuellement disponibles pour diminuer la pression artérielle sont nombreux. Parmi les modalités non-pharmacologiques, l'arrêt de consommation excessive d'alcool et la restriction calorique menant à une perte de poids sont les mesures les plus efficaces (15). Une diète hyposodée, la cessation tabagique et l'activité physique sont d'autres mesures qui peuvent améliorer le profil tensionnel. Une grande variété toujours croissante de molécules sont disponibles pour le traitement de l'hypertension avec grande efficacité. L'utilisation d'un ou une combinaison des médicaments de première ligne (diurétiques, antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone, bloqueurs des canaux calciques et bêta-bloquants) sont généralement suffisants pour atteindre les cibles de pression. Dans les cas d'hypertension réfractaire, l'ajout de molécules de deuxième ligne, tels que les anti-minéralocorticoïdes ou les alpha-bloquants peuvent être utilisés. Il existe également des interventions percutanées, telles que la dénervation sympathique rénale, qui peuvent être utilisés chez certains patients sélectionnés avec hypertension réfractaire (17).

Le programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH) recommande d'instituer un traitement pharmacologique chez les patients qui ont une pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg ou une pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg. On recommande de sérieusement considérer un traitement pour les patients ayant des valeurs $\geq 140/90$ mmHg s'il y a atteinte macrovasculaire des organes nobles ou autres facteurs de risque indépendants de maladie cardiovasculaire. Les valeurs cibles recommandées sont $< 140/90$ mmHg chez la plupart des patients et $< 130/80$ chez les patients diabétiques. Il peut être considéré, chez les patients âgés de plus de 80 ans, de viser uniquement une pression artérielle systolique < 150 mmHg. Enfin,

chez les patients atteints de maladie coronarienne, on recommande de faire preuve de prudence si la pression artérielle diastolique chute en deçà de 60 mmHg (11).

Le consensus de l'*American Heart Association* (AHA) suggère une approche ciblée pour les patients avec insuffisance cardiaque systolique. Dans l'optique de réduire de réduire la post-charge et ainsi le travail myocardique, on y recommande de viser une pression artérielle <130/80 mmHg, et de considérer diminuer la pression systolique < 120 mmHg si la pression diastolique ne chute pas en deçà de 60 mmHg (12).

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque se définit comme une anomalie de la fonction cardiaque structurelle menant à une baisse de débit et une incapacité à livrer l'oxygène à un niveau requis pour la fonction adéquate de tous les organes. Cliniquement, le syndrome se définit par une constellation de symptômes typiques (fatigue, dyspnée, œdème des membres inférieurs) et signes (tension veineuse jugulaire augmentée, crépitations pulmonaires, palpation d'un apex déplacé) résultant d'anomalies de la fonction cardiaque (18). L'insuffisance cardiaque est la complication vers laquelle peut évoluer la plupart des maladies cardiaques et aussi des maladies d'autres systèmes. Ses principales causes sont énumérées dans le tableau 2.

En termes structurels, l'insuffisance cardiaque peut se définir par la fraction d'éjection du ventricule gauche, représentation de la force contractile du cœur (18). Mathématiquement, la fraction d'éjection est le volume d'éjection (volume télédiastolique – volume télésystolique) divisé par le volume télédiastolique. Chez les patients avec une contraction diminuée (dysfonction systolique), le volume d'éjection est maintenu grâce à une augmentation du volume télédiastolique (précharge), souvent associée à une dilatation du ventricule gauche et une congestion rétrograde dans l'oreillette gauche et les veines pulmonaires. La fraction d'éjection est importante non seulement parce qu'elle apporte une information pronostique majeure, mais aussi parce que la plupart des grandes études en insuffisance cardiaque ont utilisé ce paramètre comme critère d'inclusion. Il existe un type d'IC où les patients ont une

fraction d'éjection normale (généralement considérée comme >50-55%), syndrome que l'on nomme insuffisance cardiaque avec FEVG préservée (18). Chez ces patients, la diastole (relaxation myocardique) est atteinte et les pressions de remplissage du ventricule gauche doivent être plus élevées pour maintenir une précharge adéquate, ce qui peut mener à une congestion veineuse pulmonaire. Dans ce mémoire, à moins de mention contraire, on fera référence à l'insuffisance cardiaque avec FEVG diminuée (dysfonction systolique).

Au Canada, les patients avec insuffisance cardiaque sont hospitalisés en moyenne 26,9 jours par année, et 16,5% de ces hospitalisations mènent à un décès. Les avancées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et le vieillissement de la population a mené à une augmentation de la prévalence de la maladie dans les dernières années (19).

Le traitement de l'insuffisance cardiaque implique la combinaison de l'adoption d'habitudes de vie saines, la pharmacothérapie et dans certains cas, l'ajout de dispositifs de resynchronisation ou de défibrillateurs implantables. Le traitement pharmacologique consiste en l'introduction d'IECA et de bêta-bloquants qui sont titrés à la hausse jusqu'à atteinte des doses cibles ou jusqu'à l'apparition d'hypotension ou de bradycardie symptomatique. Un antagoniste minéralocorticoïde doit être ajouté chez les patients demeurant symptomatique. La digoxine, l'hydralazine et les nitrates doivent être considérés chez certains patients. Les diurétiques sont utilisés au besoin pour réduire la congestion et maintenir l'état euvoémique (18).

Tableau 2. Étiologies potentielles de l'insuffisance cardiaque

Maladies du myocarde

Maladie coronarienne athérosclérotique

Hypertension

Cardiomyopathies

 Hypertrophique

 Dilatée

 Restrictive

 Myocardite

 Infectieuse

 Auto-immune

 Toxique

 Endocrinienne

 Phéochromocytome

 Thyrotoxicose

 Déficit vitaminiq (thiamine, ...)

 Péri-partum

 Infiltrative

Valvulopathies

Maladies péricardiques

 Péricardite constrictive

 Épanchement péricardique

Maladie cardiaque congénitale

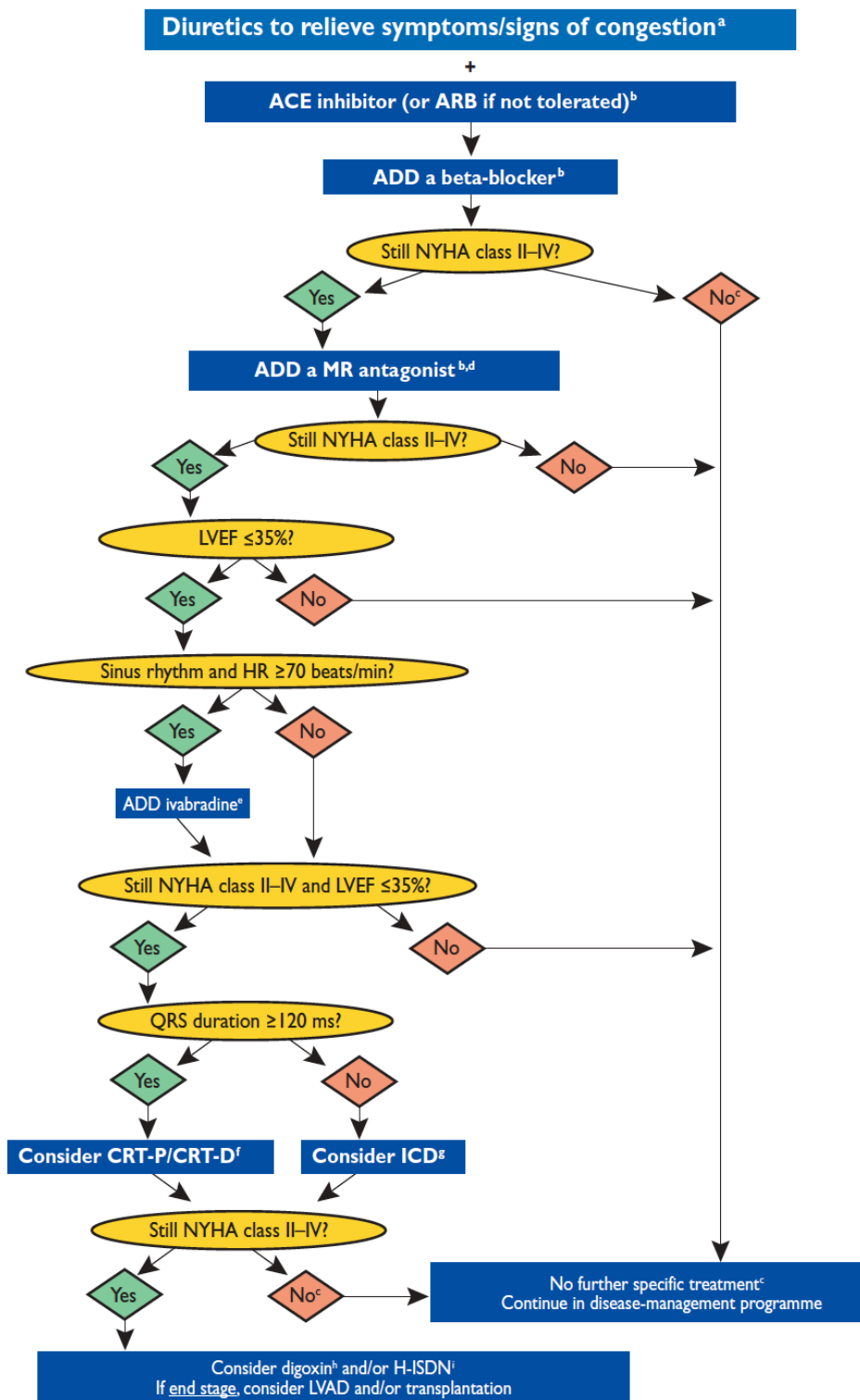
Arythmies

 Tachyarythmies

 Bradyarythmies

*Adapté de McMurray et al. 2012

Figure 3 : Options de traitement pour les patients avec insuffisance cardiaque systolique



McMurray et al. (18)

2. Fibrillation auriculaire et contrôle du rythme

Morbidité associée à la FA

Il est maintenant reconnu que la FA confère un mauvais pronostic vital (20). Deux mécanismes principaux sont en cause : l'embolisation artérielle systémique et la détérioration de la fonction cardiaque.

Le phénomène embolique le plus manifeste associé à la FA est l'accident vasculaire cérébral, dont le risque est accru d'en moyenne 5 fois en présence de l'arythmie (21). Chez les patients ayant un âge de plus de 75 ans et d'autres comorbidités telles que l'hypertension, l'IC, le diabète ou un antécédant d'événement ischémique cérébral, le risque de thromboembolie peut atteindre 12 % par année (22). Les accidents vasculaires cérébraux de source cardio-embolique sont souvent plus morbides que ceux provenant d'autres étiologie. D'autres phénomènes emboliques plus rares peuvent survenir, tels que l'embolie coronarienne, mésentérique, splénique, aux membres inférieurs, etc. À ce jour, la seule thérapie qui a démontré une augmentation de la survie en FA est l'anticoagulation systémique, visant à prévenir la formation de thrombus et ainsi les phénomènes emboliques (23).

L'aggravation de l'insuffisance cardiaque causée par la FA est un autre mécanisme via lequel on observe une augmentation de la morbidité et de la mortalité. En effet, la FA est associée à une capacité aérobie plus faible, une diminution de la FEVG et une qualité de vie diminuée (2).

Plusieurs mécanismes ont été postulés pour expliquer l'augmentation de défaillance cardiaque en FA. D'abord, la perte de contraction auriculaire peut diminuer de façon marquée la FEVG en nuisant à la précharge ventriculaire. Cet effet est notable surtout quand la fonction diastolique ventriculaire est déjà altérée par une hypertrophie ventriculaire gauche (souvent induite par une hypertension de longue date), la présence d'insuffisance mitrale ou de

cardiomyopathie hypertrophique (24). L'induction de tachycardiomyopathie et une contraction ventriculaire irrégulière sont d'autres mécanismes par lesquels la FA peut aggraver l'IC.

Contrôle du rythme ou de la fréquence cardiaque

Il existe 2 stratégies qui peuvent être utilisées dans le contrôle de la FA : le contrôle de la fréquence et le contrôle du rythme.

En l'absence d'un faisceau de conduction accessoire, la réponse ventriculaire est déterminée par les propriétés de conduction du nœud auriculo-ventriculaire et la séquence des vagues de dépolarisation amenées à l'oreillette. Le contrôle de la fréquence vise donc à ralentir la conduction du nœud auriculo-ventriculaire à l'aide d'un seul ou une combinaison d'agents pharmacologiques tels que les bêta-bloquants, les bloqueurs des canaux calciques non-dihydropyridines ou la digitale, qui sont titrés à la hausse pour obtenir une fréquence cardiaque sous le seuil des 100 battements par minute (2).

Quant au contrôle du rythme, il consiste à tenter de restaurer le rythme sinusal de façon pharmacologique ou électrique, puis d'administrer des agents anti-arythmiques dans le but de prévenir la récurrence de FA. Bien qu'il existe des méthodes invasives percutanées pour obtenir le maintien du rythme sinusal telles l'isolation des veines pulmonaires, la stratégie contrôle du rythme fera référence à la méthode pharmacologique dans ce mémoire.

Comparaison: contrôle du rythme vs contrôle de la fréquence

L'augmentation de mortalité causée par la FA suggère que le contrôle du rythme pourrait avoir un avantage pronostique. Or, malgré la plausibilité théorique, plusieurs essais cliniques randomisés incluant les études AFFIRM, RACE et AF-CHF n'ont pas réussi à démontrer une diminution de mortalité avec le contrôle du rythme, en comparaison à un contrôle de la fréquence (25-27).

AFFIRM

L'étude AFFIRM a comparé les stratégies contrôle du rythme vs fréquence dans une population à haut risque d'AVC et de mortalité. Les méthodes et résultats de l'étude ont précédemment été publiés (25, 28, 29). Au total, 4060 patients répondant aux critères d'inclusion suivants ont été randomisés : âge de plus de 65 ans ou âge moins de 65 ans avec ≥ 1 facteur de risque d'AVC (hypertension, diabète, IC, antécédent d'ischémie cérébrale transitoire ou AVC ancien, taille de l'oreillette gauche >50 mm mesurée par échographie cardiaque ou fraction d'éjection <0.40). Pour se qualifier, les patients devaient avoir eu au moins un épisode de FA durant ≥ 6 heures dans les derniers 6 mois, ainsi qu'un épisode d'une durée d'au moins 1 heure dans les 12 dernières semaines. Les patients présentant une FA persistante et avec une insuffisance cardiaque de classe NYHA IV/IV malgré traitement médical optimal ont été exclus. Une échographie cardiaque était fortement suggérée mais non-obligatoire, elle a été effectuée chez 3311 (82%) patients.

Les patients ont été randomisés à une stratégie de contrôle de la fréquence ou à une stratégie de contrôle du rythme. La stratégie pour le contrôle du rythme était individualisée pour chaque patient à la discrétion du médecin traitant. Une cardioversion électrique ou pharmacologique était recommandée pour les patients qui n'étaient pas en rythme sinusal au moment de la randomisation. Par la suite, un seul ou une combinaison des agents suivants pouvait être utilisée pour maintenir le rythme sinusal : amiodarone, sotalol, propafenone, flecainide, quinidine, moricizine, disopyramide, procainamide ou dofetilide. Si les patients en contrôle du rythme maintenaient un rythme sinusal ininterrompu pendant 4 à 12 semaines, il était possible pour le médecin traitant de cesser l'anticoagulation, bien que ceci n'était pas encouragé.

Au moment de la randomisation et à chacune des visites de suivi, la pression artérielle était mesurée par sphygmomanométrie à l'état stable après que le patient eut été assis calmement pendant 5 minutes, tel que recommandée par l'*American Heart Association* (30). La durée moyenne de suivi de l'étude a été de 42 mois entre novembre 1995 et octobre 2001.

Parmi les 4060 patients, 71% avaient un diagnostic d'hypertension et 23% souffraient d'insuffisance cardiaque. Les résultats de l'étude ont démontré une équivalence des 2 stratégies pour la survie, et une augmentation des hospitalisations et d'effets secondaires médicamenteux dans le groupe contrôle du rythme.

AF-CHF

L'étude AF-CHF a comparé les 2 stratégies dans une population restreinte aux patients avec insuffisance cardiaque (26, 31). Elle a été menée dans l'optique où l'on croyait que les patients avec IC, plus dépendants de la contraction auriculaire pour le maintien du débit cardiaque, pourraient spécialement bénéficier de la stratégie contrôle du rythme. Ainsi, 1376 patients avec une FEVG $\leq 35\%$ et la présence d'IC définie par (a) une dyspnée de classe fonctionnelle NYHA II à IV malgré traitement médical avec un IECA et un bêta-bloquant, (b) un épisode d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 6 derniers mois ou (c) une FEVG $< 25\%$, ont été randomisés au contrôle de la fréquence ou au contrôle du rythme. L'épisode qualificatif de FA consistait en (a) un épisode de durée supérieure à 6 heures ou nécessitant une cardioversion dans les 6 derniers mois ou (b) un épisode durant plus de 10 minutes dans les 6 derniers mois, avec une histoire antérieure de cardioversion pour FA. Les patients avec une FA persistante ont été exclus.

Les patients randomisés au contrôle du rythme ont tous reçu l'amiodarone comme agent de première intention, le sotalol et le dofetilide pouvaient être utilisés en deuxième ligne. Pendant les 3 premiers mois, une approche agressive au maintien du rythme sinusal était recommandée, avec au moins 2 cardioversions électriques si nécessaire. Chez tous les patients, un traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque en accord avec les lignes directrices était recommandé, incluant un IECA, un bêta-bloquant et la spironolactone pour les patients avec une classe fonctionnelle NYHA III-IV. Ces médicaments devaient être titrés à la plus haute dose tolérée par les patients. L'anticoagulation était recommandée pour tous les patients pendant toute la durée de l'étude. Tel que dans l'étude AFFIRM, la pression artérielle a été mesurée à l'état stable par sphygmomanométrie au début de l'étude et subséquemment à

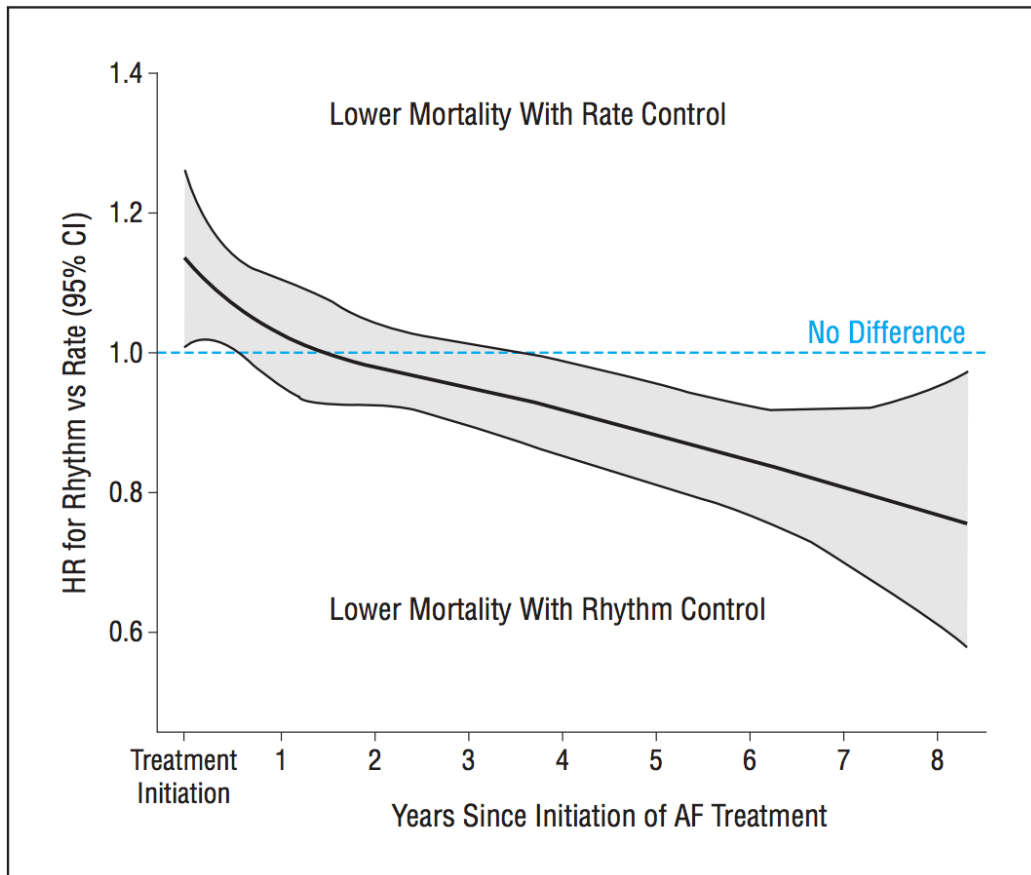
chaque visite de suivi, de concert avec les directives de l'*American Heart Association* (30). La durée moyenne de suivi de l'étude a été de 37 mois entre mai 2001 et juin 2007.

Parmi les 1376 patients inclus dans l'étude, 48% avaient un diagnostic d'hypertension et 100% souffraient d'IC. À la fin de l'étude, les 2 stratégies se sont avérées équivalentes quant au taux de survie et une augmentation des hospitalisations a été notées dans le groupe contrôle du rythme.

Bénéfices du contrôle du rythme

Il est possible que le rythme sinusal lui-même, indépendamment de la stratégie choisie, pourrait conférer une amélioration du pronostic (32). Cette hypothèse est supportée par une analyse post-hoc de l'étude AFFIRM, qui a observé une meilleure survie seulement chez les patients qui ont bel et bien maintenu le rythme sinusal (33). Or, des résultats similaires n'ont pas été retrouvés dans l'étude AF-CHF (34). Il est possible que l'incapacité de démontrer un avantage à la stratégie contrôle du rythme soit reliée à un taux de succès de maintien en rythme sinusal au plus modéré et que les bénéfices soient contrebalancés par les effets secondaires des anti-arythmiques. Certains ont aussi suggéré que la durée de suivi des études, respectivement 42 mois et 37 mois pour AFFIRM et AF-CHF, était trop courte pour permettre aux effets favorables de se manifester. En ce sens, une vaste analyse des données comptabilisées de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec a démontré qu'après de 4 ans de suivi, les courbes s'inversent et l'option contrôle du rythme devient alors avantageuse (Figure 4) (35).

Figure 4 : Effet du contrôle du rythme vs contrôle de la fréquence sur la mortalité, sur une période de suivi s'étendant jusqu'à 8 ans



Ionescu-Ittu et al. (35)

De plus, l'ablation par cathéter de la FA indique que le maintien en rythme sinusal, sans toxicité médicamenteuse, mène à une amélioration de la dynamique ventriculaire gauche (8, 36). Les indications d'une telle procédure sont limitées, mais ceci suggère qu'un contrôle du rythme sécuritaire et efficace peut être souhaitable.

En résumé, bien que la littérature soit conflictuelle à ce sujet, il est raisonnable de croire que le maintien en rythme sinusal est bénéfique et qu'une maximisation de son efficacité est un facteur clé dans le devenir de cette stratégie. Ainsi, il importe de connaître quels sont les déterminants associés à un haut taux de succès de contrôle du rythme.

Pression artérielle et contrôle du rythme

À ce jour, plusieurs facteurs sont connus comme pouvant influencer le succès du maintien en rythme sinusal. Nommément, le nombre d'années depuis le diagnostic de FA, l'âge avancé, une dysfonction ventriculaire gauche, une dilatation auriculaire gauche, un antécédent d'infarctus du myocarde et une valvulopathie mitrale sont des facteurs qui prédisent un haut taux de récurrence de FA (37-41). Un diagnostic préalable d'hypertension artérielle est aussi associé à une efficacité moindre du maintien en rythme sinusal (40, 41). Or, il n'est pas connu à ce jour si différents niveaux de pression artérielle influent sur la récurrence de FA.

Il existe plusieurs mécanismes via lesquels l'hypertension pourrait promouvoir la FA. Premièrement, une augmentation chronique de la postcharge mène à une hypertrophie ventriculaire gauche. Il s'ensuit une augmentation de la pression et une dilatation de l'oreillette gauche. Ceci provoque un remodelage structurel, créant un substrat favorable à l'initiation et la perpétuation de l'arythmie (42, 43). Les bêta-bloquants ont su démontrer une diminution de la récurrence de FA chez des patients hypertendus, mais il est incertain si ces effets sont dus à une diminution de la pression artérielle ou à leur effet anti-arythmique (44, 45).

Deuxièmement, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le cadre d'une hypertension artérielle peut causer un remodelage auriculaire électrique et structurel qui augmente la susceptibilité à l'arythmie (46).

Enfin, l'activation autonome, qui est également impliquée dans la physiopathologie de l'hypertension, participe aussi à l'initiation et la perpétuation de la FA (47).

3. Pression artérielle et mortalité

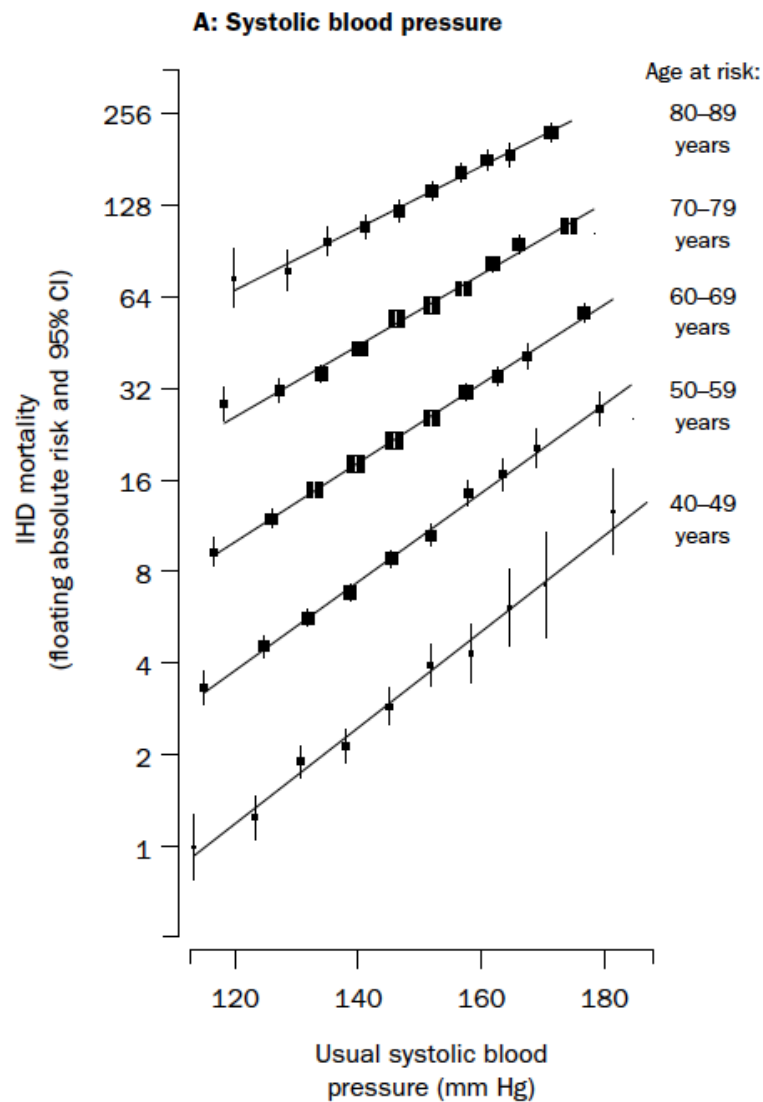
Schème traditionnel

Dans la population générale, l'hypertension artérielle est associée à une augmentation de la FA, l'IC et la mortalité (48, 49). Il s'agit également du facteur de risque de maladie coronarienne précoce le plus important qui soit en termes quantitatifs (50). Les autres maladies qui peuvent découler de l'hypertension artérielle sont l'hypertrophie ventriculaire gauche (qui elle augmente le risque d'arythmie maligne et de mort subite), les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques, la maladie artérielle vasculaire périphérique et l'insuffisance rénale chronique.

Son association avec les complications cardiovasculaires est linéaire et s'amplifie comme les valeurs de pression artérielle augmentent. Il n'y a pas de seuil connu en deçà duquel des valeurs de pression plus basses apportent un effet délétère jusqu'à au moins 115 mmHg (Figure 5) (51).

Les effets de l'hypertension sur le cœur peuvent être attribués à une augmentation des besoins cardiaques en oxygène combinés à une diminution de la perfusion coronarienne. L'augmentation de la demande cardiaque en oxygène résulte d'une augmentation de la tension murale ventriculaire qui est nécessaire pour vaincre la postcharge augmentée et à l'hypertrophie ventriculaire, lorsque présente (52). La diminution du flot coronarien est due quant à elle au développement de maladie coronarienne athérosclérotique et au remodelage des artères de moyen et de petit calibre. Ainsi, si la pression artérielle diastolique est suffisamment basse, comme il survient fréquemment en hypertension de longue date, il y a diminution de la réserve de perfusion coronarienne.

Figure 5. Pression artérielle et mortalité



Lewington et al. (51)

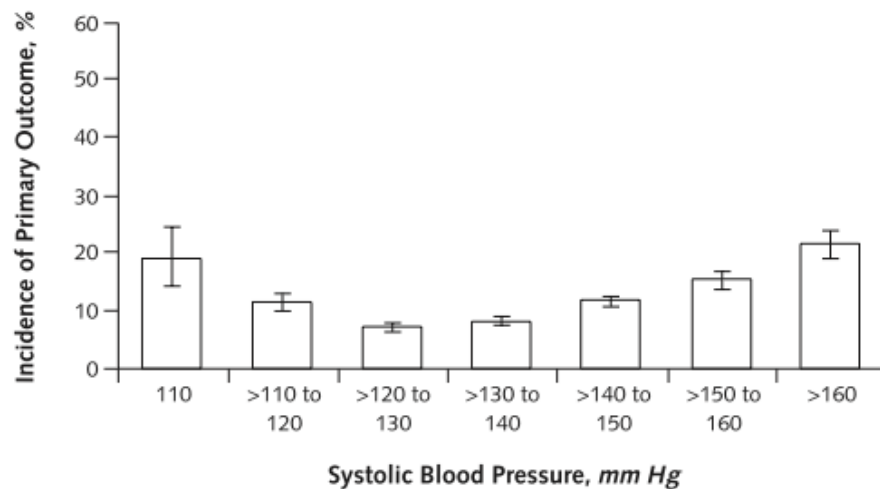
IHD : Ischemic Heart Disease

Particularités chez la population à haut risque

Il est de plus en plus reconnu que le schème linéaire traditionnel de la pression artérielle et la mortalité ne s'applique pas chez certaines populations particulières, où une pression artérielle plus basse peut provoquer une augmentation paradoxale de la mortalité.

Chez les patients jeunes, une basse pression artérielle est le reflet de résistances vasculaires systémiques basses. Chez les sujets ayant déjà développé des maladies vasculaires telles que la maladie coronarienne ou l'insuffisance rénale, une basse pression peut devenir insuffisante pour assurer la perfusion adéquate des organes. En effet, les travaux de Messerli et al. ont démontré que chez les patients avec maladie coronarienne athérosclérotique connue, la mortalité et l'infarctus du myocarde étaient plus fréquents si les pressions artérielles systolique et diastolique étaient inférieures à 119 mmHg et 84 mmHg, respectivement (53).

Figure 6. Mortalité et infarctus du myocarde selon la pression artérielle systolique chez les patients avec maladie coronarienne athérosclérotique



Messerli et al. (53)

Primary outcome : Mortalité et infarctus du myocarde

Pression artérielle et insuffisance cardiaque

Des données récentes indiquent que les patients avec insuffisance cardiaque établie formeraient aussi un groupe qui déroge du schème linéaire de haute pression artérielle et mortalité. En effet, une méta-analyse incluant 8088 patients a quantifié la relation entre la pression artérielle et la mortalité en insuffisance cardiaque chronique et a conclu qu'à chaque

augmentation de 10 mmHg de la pression artérielle, il y avait une diminution de 13.0% de la mortalité (54). Toutefois, ces données assument une linéarité de la relation, ce que remettent fortement en doute d'autres études.

La possibilité d'une courbe en forme de J a été évoquée par une analyse rétrospective des données du DIG, où les patients avec une PAS <100 mmHg avaient une mortalité supérieure aux patients ayant une PAS entre 130 et 140 mmHg (55). L'application de ces résultats en insuffisance cardiaque chronique pose toutefois problème puisque les valeurs de pression artérielle ont été prises dans un contexte d'exacerbation aigüe d'IC. De plus, les bêta-bloquants, qui ont un potentiel hypotenseur et qui sont aujourd'hui utilisés chez la grande majorité des patients avec IC, étaient peu utilisés lors de cette étude et leur utilisation n'a pas été prise en compte dans les analyses.

Une deuxième étude, menée par Ather et al., a évalué l'influence de la pression artérielle sur la mortalité en insuffisance cardiaque chronique (56). Malgré un potentiel de biais relié à une cueillette de données par revue de dossiers, ils ont constaté une relation en forme de U entre la PAS et la mortalité, avec les pressions plus hautes et plus basses menant à une mortalité accrue.

La difficulté d'interprétation principale des études mentionnées ci-haut réside dans le fait que la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque consiste à administrer des bêta-bloquants, des IECA et des diurétiques, classes de médicaments ayant toutes pour effet de baisser la pression artérielle. Notons par ailleurs un effet minime des bêta-bloquants sur la pression artérielle chez les patients avec IC. Malgré leur effet hypotenseur, des sous-analyses des études CHARM et COPERNICUS ont démontré que même quand la pression artérielle est basse avant l'initiation d'un traitement avec le candesartan ou le carvedilol, ces médicaments améliorent tout de même la survie (57, 58). En contradiction avec les résultats précédents, une étude post-hoc de BEST a dévoilé que le gain de survie avec le bucindolol survenait seulement chez les patients avec une PAS >120 mmHg : l'on pourrait suspecter que cette diminution de bénéfice soit relié à une diminution de la pression (59).

En somme, l'influence de la pression artérielle sur les patients avec une insuffisance cardiaque établie reste à caractériser plus amplement. Il n'existe pas de données sur cette relation chez les patients avec FA.

Chapitre 2. Premier article

Blood Pressure and Atrial Fibrillation: a Combined AF-CHF and AFFIRM Analysis

Maxime Tremblay-Gravel, MD^{*}; Michel White, MD^{*}; Denis Roy, MD^{*}; Hugues Leduc, MSc^{**‡}; D. George Wyse, MD, PhD[†]; Julia Cadrin-Tourigny, MD^{*}; Laurent Macle, MD^{*}; Marc Dubuc, MD^{*}; Jason Andrade, MD^{*}; Lena Rivard, MD^{*}; Peter G. Guerra, MD^{*}; Bernard Thibault, MD^{*}; Mario Talajic, MD^{*}; Paul Khairy, MD, PhD^{**‡}

From the ^{*}Electrophysiology Service, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; [†]Libin Cardiovascular Institute, Calgary, Alberta, Canada; and the [‡]Montreal Heart Institute Coordinating Center, Montreal, Quebec, Canada.

Contributions spécifiques des auteurs

Maxime Tremblay-Gravel : Participation active à toutes les étapes du processus de recherche. Élaboration du devis et du protocole de recherche, collaboration aux analyses statistiques, analyse et interprétation des données, rédaction et approbation finale de l'article.

Michel White : Co-direction générale, conception du devis, interprétation des données, rédaction et approbation finale de l'article.

Denis Roy : Conception du devis, interprétation des données et approbation finale de l'article.

Hugues Leduc : Conception de l'analyse statistique, analyse des données, révision et approbation finale de l'article.

George Wyse : Interprétation des données, révision et approbation finale de l'article.

Julia Cadrin-Tourigny : Participation à l'élaboration du protocole, approbation finale de l'article.

Laurent Macle : Approbation finale de l'article.

Marc Dubuc : Approbation finale de l'article.

Jason Andrade : Approbation finale de l'article.

Lena Rivard : Approbation finale de l'article.

Peter G. Guerra : Approbation finale de l'article.

Bernard Thibault : Approbation finale de l'article.

Mario Talajic : Approbation finale de l'article.

Paul Khairy : Direction générale, conception du devis, interprétation des données, rédaction et approbation finale de l'article.

Abstract

Background— The potential influential role of blood pressure on sinus rhythm maintenance has not been characterized. This study aims to evaluate the relationship between blood pressure and recurrent AF in patients with preserved and decreased left ventricular ejection fraction (LVEF).

Methods—A pooled analysis of AFFIRM and AF-CHF trials was conducted on all 2715 patients with non-permanent AF, 68±8 years, randomized to rhythm control and followed for 40.6±16.5 months. We assessed the impact of a baseline SBP [<120 mmHg (N=1008), 120-140 mmHg (N=930), >140 mmHg (N=777)] on recurrent AF and proportion of time spent in AF.

Results— In patients with LVEF $>40\%$ (N=1719), SBP was not associated with recurrent AF in multivariate regression analyses (P=0.752). In contrast, in patients with LVEF $\leq 40\%$ (N=996), the AF recurrence rate was higher in those with a SBP >140 mmHg compared to 120-140 mmHg [HR, 1.47; 95% CI (1.12-1.93), P=0.005]. SBP <120 mmHg was associated with a non-significantly higher rate of recurrent AF compared to SBP 120-140 mmHg [HR 1.15; 95% CI (0.92-1.43), P=0.225]. Similarly, the proportion of time spent in AF was not influenced by SBP in patients with LVEF $>40\%$ (P=0.645). However, in patients with LVEF $\leq 40\%$, the adjusted mean proportion of time spent in AF was 17.2% if SBP was <120 mmHg, 15.4% for SBP 120-140 mmHg, and 24.0% for SBP >140 mmHg (P=0.025).

Conclusion—SBP is an important determinant of recurrent AF and overall AF burden with decreased but not in patients with preserved ejection fraction.

Keywords: atrial fibrillation; heart failure; blood pressure; hypertension

Introduction

Systemic hypertension is a well-established and highly prevalent risk factor for new-onset AF.¹⁻³ Experimental evidence suggests that electrical and structural remodeling changes in the hypertensive heart may predispose to AF.⁴ It remains unclear whether systemic hypertension confers a higher risk of recurrent AF in patients with a history of non-permanent AF, and whether optimal control of blood pressure may mitigate this risk.⁵ Moreover, the relationship between systemic hypertension and AF is poorly studied in the context of heart failure, where a lower SBP may reflect advanced disease and increased mortality risk.⁶ We, therefore, assessed the impact of SBP on recurrent AF and overall AF burden in a large cohort of patients with non-permanent AF, and examined the potential influential role of left ventricular function.

Methods

Study Population

A post hoc analysis was conducted by combining primary source data from two multicenter randomized trials in patients with non-permanent AF with similar designs: Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) and Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF). The details of both study protocols have been published previously.^{7,8} In short, the AFFIRM trial enrolled 4060 patients who were ≥ 65 years of age or had other risk factors for stroke or death, 12% of whom had a left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 40\%$. Patients enrolled in the AF-CHF trial were required to have a LVEF $\leq 35\%$ and New York Heart Association (NYHA) class II to IV symptoms within 6 months of randomization, or class I symptoms if the LVEF was $\leq 25\%$ or a hospitalization for congestive heart failure occurred in the preceding 6 months. Patients were excluded if they were expected to live less than one year.

In both trials, patients were randomly assigned to a strategy of rate control (target maximal heart rate of 80 bpm at rest and < 110 bpm on a 6-minute walk test) or rhythm control (antiarrhythmic drugs with or without electrical cardioversion). Anticoagulation was mandated in both groups. The study cohort for this analysis consisted of all patients from both studies randomized to rhythm control (N=2715). Institutional review board approval was obtained at each site, and all participants provided written informed consent. In addition, local institutional review board approval was obtained to conduct this post hoc analysis on pooled data from AFFIRM and AF-CHF studies.

Follow-up and Outcomes

The maximum duration of follow-up was 72 months in AFFIRM and 74 months in AF-CHF. Follow-up visits initially occurred every 4 months in both trials but continued as clinically indicated after 5 years in AFFIRM and every 6 months after 4 years in AF-CHF. The primary outcome of the current study was time to first recurrence of AF. Factoring in an initial stabilization period that allowed for cardioversion, the 4-month follow-up visit was defined as time 0. Patients with AF at the 4-month visit were considered to have had a recurrence at day 1. For the current analysis, patients were stratified according to their

baseline SBP (≤ 120 mmHg, 120-140 mmHg, or >140 mmHg) and LVEF ($>40\%$ or $\leq 40\%$). In keeping with recommendations from the American Heart Association, blood pressure was measured after the patient had been sitting quietly for 5 minutes.⁹

Overall burden of AF, as defined by the proportion of time spent in AF during the course of the study, was considered a secondary outcome. It was quantified using previously described methodology employed in analyzing relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the AFFIRM trial.¹⁰ In short, each patient's heart rhythm was determined at baseline and at every follow-up visit. If the same rhythm was recorded at two consecutive visits, the patient was considered to have maintained that rhythm during the inter-current interval. Electrocardiograms obtained outside of scheduled visits were also reviewed. If different rhythms were recorded by consecutive electrocardiograms, half the time interval between the electrocardiograms was assigned to each rhythm.

Statistical Analysis

Continuous variables are summarized as mean \pm standard deviation and categorical variables as frequencies and percentages. Baseline characteristics stratified by SBP and LVEF were compared using chi-square tests, Student's *t* tests, or analysis of variance (ANOVA) where appropriate. Adjusted event-free survival curves for recurrent AF were plotted using the mean of covariates method based on multivariate Cox regression models. Factors associated with recurrent AF were assessed in univariate and multivariate Cox regression models, after verifying proportionality assumptions. The variables listed in Table 1 associated with a P-value <0.2 in univariate analyses were considered in a stepwise selection multivariate Cox regression model that included baseline SBP (≤ 120 mmHg, 120-140 mmHg, or >140 mmHg), LVEF ($>40\%$, $\leq 40\%$), and a first-order interaction term between LVEF and SBP. The variable study (AFFIRM vs AF-CHF) was also included in the analyses. Factors associated with AF burden were assessed in a similar fashion using linear regression models that considered the same baseline covariates.

To account for missing data, a multiple imputation analysis was performed. Ten imputed data sets were generated using IVEware version 0.1, a user-contributed implementation of sequential generalized regression techniques in SAS.¹¹ The final models

were fitted based on multiply imputed data sets using Rubin's rules.¹² Complete-case analyses were performed for validation purposes. Two-tailed P-values <0.05 were considered statistically significant. Statistical testing was performed using SAS software Version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

The authors had full access to and take full responsibility for the integrity of the data. All authors have read and agree to the manuscript as written.

Results

Baseline Characteristics

The study population consisted of all 2715 patients with non-permanent AF randomized to rhythm control therapy in AFFIRM and AF-CHF trials. The mean age at baseline was 68 ± 8 years and 66% were male. Baseline characteristics according to LVEF $>40\%$ (N=1719) or $\leq 40\%$ (N=996) and SBP are summarized in Table 1. Values presented are derived from imputed data. LVEF was missing in 513 patients, baseline SBP was missing in 9 patients and both were missing in 7 patients. Patients with an LVEF $\leq 40\%$ were more likely to be male, have a larger left atrial size, associated comorbidities, NYHA class III or IV symptoms, moderate or severe mitral regurgitation and AF at baseline.

Systolic Blood Pressure

The SBP was <120 mmHg in 1008 (37%), 120-140 mmHg in 930 (34%), and >140 mmHg in 777 (29%) patients. Higher SBP was associated with a history of hypertension and diabetes. In patients with an LVEF $>40\%$, a higher SBP was associated with angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use. In patients with an LVEF $\leq 40\%$, lower blood pressure was associated with younger age (P=0.0005), a history of AF ≥ 6 months (P=0.044), longer QRS duration (P=0.008), larger left atrium (P=0.012), NYHA class III or IV symptoms (P=0.041), higher beta blocker use (P=0.008), and a lower prevalence of non-dihydropyridine calcium channel blocker use (P <0.0001).

Recurrent Atrial Fibrillation

Over an average follow-up of 40.6 ± 16.5 months, AF recurred in 1077 (63%) patients with an LVEF $>40\%$ and 546 (55%) patients with an LVEF $\leq 40\%$ (P <0.0001). Recurrence-free survival rates were 61%, 48%, and 25% at 1, 2, and 5 years, respectively, in patients with an LVEF $>40\%$. Corresponding rates were 63%, 52%, and 35% in patients with an LVEF $\leq 40\%$. Adjusted recurrence-free survival curves according to SBP are shown in Figure 1 in patients with an LVEF $>40\%$ (Panel A) and LVEF $\leq 40\%$ (Panel B). For patients with an LVEF $>40\%$, no difference in recurrence-free survival was observed in univariate (P=0.697) or multivariate (P=0.752) analyses. In contrast, in patients with an LVEF $\leq 40\%$, the rate of

recurrent AF was higher in those with a SBP >140 mmHg compared to 120-140 mmHg [multivariate HR, 1.47; 95% CI (1.12 to 1.93), P=0.005]. A SBP <120 mmHg was associated with a non-significant trend towards a higher rate of recurrent AF compared to a SBP of 120-140 mmHg [multivariate HR 1.15; 95% CI (0.92 to 1.43), P=0.225].

Burden of Atrial Fibrillation

The mean proportion of time spent in AF during the course of the study was 22.4% (95% CI 20.9%, 23.9%) for patients with an LVEF >40% and 24.7% (95% CI 22.7%, 26.7%) for patients with an LVEF ≤40% (P=0.074). As shown in Figure 2, the baseline SBP had no impact on AF burden in patients with an LVEF >40% (P=0.645), whereas significant differences were observed in patients with an LVEF ≤40% (P=0.025). The adjusted mean proportion of time spent in AF in patients with an LVEF ≤40% was higher in those with a SBP >140 mmHg [24.0%, 95% CI (18.5% to 29.5%)] compared to 15.4% [95% CI (11.0%, 19.8%)] in those with a blood pressure between 120 and 140 mmHg [mean difference 8.6%; 95% CI (2.2% to 15.1%), P=0.009]. The AF burden was non-significantly higher in patients with a SBP <120 mmHg [17.2%, 95% CI (13.6% to 20.8%)] compared to 120-140 mmHg [mean difference 1.8%; 95% CI, -2.7% to 6.3%, P=0.438].

Discussion

To our knowledge, the current study represents the largest and most extensive analysis exploring the potential relationship between SBP and recurrent AF. By combining two of the largest clinical trials comparing rhythm versus rate control strategies for non-permanent AF, we found that SBP was an important determinant of recurrent AF in patients with left ventricular systolic dysfunction but not in those with preserved ventricular function, even after adjusting for such variables as age, left atrial size, and pharmacological therapy. Results were consistent across both outcomes studied, i.e., time to first recurrence of AF and overall AF burden. Moreover, in patients with left ventricular systolic dysfunction, the potential for a U-shaped pattern was raised given that the risk for recurrent AF was lowest in the subgroup with a SBP between 120-140 mmHg, highest in those with a SBP >140 mmHg, and intermediate in patients with a SBP <120 mmHg.

In general, an elevated systemic blood pressure can promote AF through multiple mechanisms. Persistently elevated pressures result in ventricular hypertrophy, impaired relaxation, and subsequent left atrial pressure overload. Such changes may eventually lead to left atrial dilation and fibrosis, with accompanying electrical and structural remodeling effects. Once a critical mass is reached, the remodeled left atrium may predispose to initiation and maintenance of AF.^{4, 13, 14} Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in certain types of hypertension may also play an important role in promoting AF.⁴ Angiotensin II and aldosterone are proinflammatory molecules that may induce fibrosis and alter atrial electrophysiological properties.^{15, 16} Indeed, in the EMPHASIS-HF study, eplerenone reduced the incidence of new-onset AF in patients with heart failure.¹⁷ In addition, small studies suggested that upstream angiotensin inhibition may prevent recurrences of AF.¹⁸⁻²² However, the larger GISSI-AF trial, which randomized 1442 patients to receive valsartan or placebo, did not demonstrate a reduction in recurrent AF.²³ These results suggest that hemodynamic processes may be more important determinants of recurrent AF than neurohormonal activation. Consistent with this notion, a study of patients with hypertension found that beta-blockers initiated after electrical cardioversion were associated with a reduction in recurrent AF.²⁴

Reasons as to why a higher blood pressure is associated with recurrent AF in patients with, but not without, systolic ventricular dysfunction, remain speculative. In the structurally normal heart, cardiac output is only minimally affected by changes in left ventricular afterload. As systolic left ventricular function declines, the failing heart becomes increasingly afterload-dependent. To compensate for the high SBP, left ventricular end-diastolic pressure increases via the Frank-Starling relationship, thereby maintaining cardiac output.²⁵ The resulting pressure overload and atrial wall stretch and, hence, propensity for AF, may therefore be exaggerated in the context of heart failure. Indeed, prior studies have demonstrated a correlation between secretion of atrial natriuretic peptide in response to atrial wall stretch and subsequent development of AF.²⁶ In contrast, heart failure patients with preserved ejection fraction exhibit lower levels of natriuretic peptide compared to those with reduced systolic function, suggesting lesser left ventricular wall stress. Consequently, a preserved ejection fraction may decrease vulnerability to developing AF in response to blood pressure changes.²⁷

The clinical implications of our findings would support a more aggressive approach to optimizing blood pressure control in patients with left ventricular systolic dysfunction. However, it is important to note that a SBP <120 mmHg was not associated with superior outcomes. This observation likely reflects the fact that low blood pressure in patients with left ventricular systolic dysfunction, rather than representing low systemic vascular resistance, may be a sign of advanced disease, with severely impaired contractility. The association between low SBP and advanced heart failure has been previously characterized.²⁸ In end-stage heart failure, the Frank-Starling curve flattens with cardiac output remaining low despite increases in left ventricular filling pressure.²⁵ Thus, the non-significantly higher rate of recurrent AF in patients with a SBP <120 mmHg may nevertheless reflect increased left ventricular filling pressures but, in this case, associated with reduced contractility as opposed to increased afterload.

Limitations

Pooling AFFIRM and AF-CHF trials, which required the meticulous reclassification of variables based on uniform definitions, provided a unique opportunity to assess the impact of SBP on recurrent AF in a large patient population with and without left ventricular systolic

dysfunction. The study is observational in nature and, therefore, subject to the limitations inherent to such exploratory studies. While every effort was made to control for potential confounders, regression analyses cannot adjust for unmeasured or unknown variables. The methodological approach to estimating AF burden has been previously used in AFFIRM and AF-CHF studies.^{10, 29, 30} Since it is based on intermittent assessments, it has the potential to underestimate AF burden by not capturing brief self-terminating episodes. As such, it was relegated to a secondary outcome measure. Nevertheless, misclassification errors are likely to be non-differential, thereby producing a potential bias towards the null hypothesis with the potential to conservatively underestimate the relationship between systolic hypertension and AF burden. Finally, the target population includes patients with non-permanent AF with or without systolic left ventricular dysfunction. The impact of diastolic dysfunction was not assessed.

Conclusion

In conclusion, in this post hoc analysis of 2715 patients with non-permanent AF randomized to rhythm control in AFFIRM and AF-CHF trials, SBP was found to be an important and independent determinant of recurrent AF and overall AF burden in patients with impaired left ventricular systolic function, but not in those with relatively preserved ventricular function. These findings shed light on the pathophysiological association between hypertension and recurrent AF and underscore the importance of blood pressure control in mitigating risks of recurrent AF in the setting of left ventricular systolic dysfunction.

References

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;**285**(18):2370-5.
2. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, Brugada J, De Kam PJ, Gosselink AT, Verheugt FW, Lie KI. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996;**156**(22):2585-92.
3. Berry C, Stewart S, Payne EM, McArthur JD, McMurray JJ. Electrical cardioversion for atrial fibrillation: outcomes in "real-life" clinical practice. *Int J Cardiol* 2001;**81**(1):29-35.
4. Go O, Rosendorff C. Hypertension and atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2009;**11**(6):430-5.
5. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**(13):1163-70.
6. Ather S, Chan W, Chillar A, Aguilar D, Pritchett AM, Ramasubbu K, Wehrens XH, Deswal A, Bozkurt B. Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a complex relationship. *Am Heart J* 2011;**161**(3):567-73.
7. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management -- the AFFIRM study design. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM study for the NHLBI AFFIRM investigators. *Am J Cardiol* 1997;**79**(9):1198-202.

8. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J* 2002;**144**(4):597-607.
9. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, Morgenstern BZ. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993;**88**(5 Pt 1):2460-70.
10. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;**109**(12):1509-13.
11. Raghunathan TE, Lepkowski JM, Van Hoewyk J, Solenberger P. A multivariate technique for multiply imputing missing values using a sequence of regression models. *Surv Methodol* 2001;**27**:85-95.
12. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1987.
13. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, Oh JK, Leibson C, Montgomery SC, Seward JB. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**(9):1636-44.
14. Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2000;**139**(5):814-9.
15. McEwan PE, Gray GA, Sherry L, Webb DJ, Kenyon CJ. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis in vivo. *Circulation* 1998;**98**(24):2765-73.

16. Stockand JD, Meszaros JG. Aldosterone stimulates proliferation of cardiac fibroblasts by activating Ki-RasA and MAPK1/2 signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;**284**(1):H176-84.
17. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**(18):1598-603.
18. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;**106**(3):331-6.
19. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, Chen CY, Wu DJ, Lin CS, Chen SA. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;**24**(23):2090-8.
20. Yin Y, Dalal D, Liu Z, Wu J, Liu D, Lan X, Dai Y, Su L, Ling Z, She Q, Luo K, Woo K, Dong J. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;**27**(15):1841-6.
21. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;**47**(1):46-50.
22. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, Salinaro F, Fonte ML, Perlini S. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**(1):24-9.

23. Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**(16):1606-17.
24. Van Noord T, Tieleman RG, Bosker HA, Kingma T, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Van Gelder IC. Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension. *Europace* 2004;**6**(4):343-50.
25. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC, Nickl W, Pieske B, Pioch K, Ludemann J, Wiesner S, Hasenfuss G, Posival H, Just H, Burkhoff D. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. *Circulation* 1996;**94**(4):683-9.
26. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, Kumagai K, Ogita H, Asano Y, Hirata A, Masatsugu H, Hoki N. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**(2):405-13.
27. de Denus S, Lavoie J, Ducharme A, O'Meara E, Racine N, Sirois MG, Neagoe PE, Zhu L, Rouleau JL, White M. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction. *Can J Cardiol* 2012;**28**(1):62-8.
28. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;**95**(12):2660-7.
29. Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, Guerra PG, Hohnloser SH, Lee KL, Macle L, Nattel S, Pedersen OD, Stevenson LW, Thibault B, Waldo AL, Wyse DG, Roy D. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**(17):1796-802.
30. Suman-Horduna I, Roy D, Frasure-Smith N, Talajic M, Lesperance F, Blondeau L, Dorian P, Khairy P. Quality of life and functional capacity in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**(4):455-60.

Figure Legends

Figure 1. Freedom from recurrent atrial fibrillation according to systolic blood pressure

Shown are adjusted event-free survival curves depicting freedom from recurrent AF in patients with a left ventricular ejection fraction $>40\%$ (Panel A) and $\leq 40\%$ (Panel B) according to SBP stratified as <120 mmHg, 120-140 mmHg, and >140 mmHg. Values were adjusted for age, time since diagnosis of AF, oral anticoagulant use, rhythm at baseline, left atrial dimension and study.

Figure 2. Proportion of time spent in atrial fibrillation

Shown are adjusted mean values for the proportion of total time spent in AF, along with the 95% confidence intervals, in patients with a left ventricular ejection fraction $>40\%$ (Panel A) and $\leq 40\%$ (Panel B) according to SBP stratified as <120 mmHg, 120-140 mmHg, and >140 mmHg. Values were adjusted for body mass index, time since diagnosis of AF, rhythm at baseline, left atrial dimension, oral anticoagulant use, non-dihydropyridine calcium channel blocker use and study.

Table

Table 1. Baseline characteristics according to left ventricular ejection fraction and systolic blood pressure

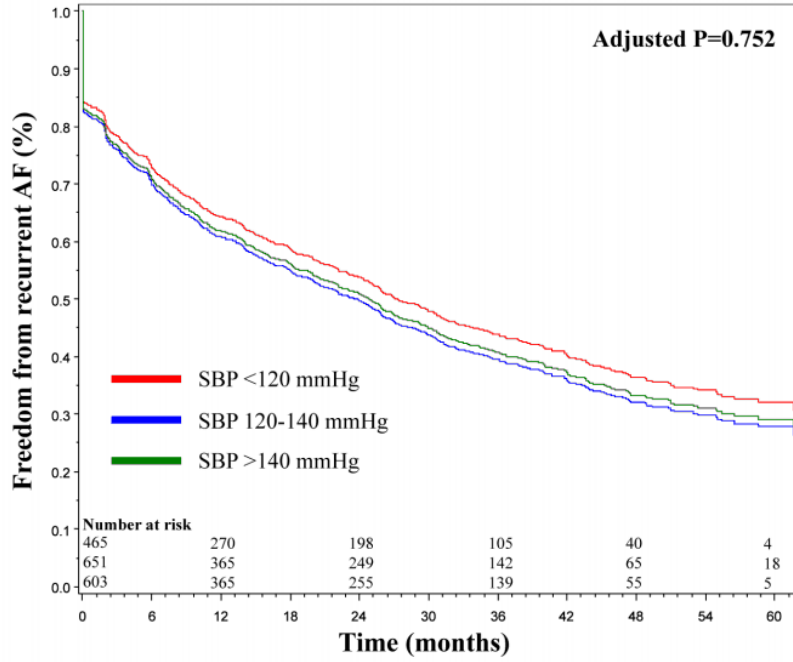
	Left ventricular ejection fraction >40%				Left ventricular ejection fraction ≤40%			
	N=1719				N=996			
	SBP (mmHg)			P-value	SBP (mmHg)			P-value
<120 N=465	120-140 N=651	>140 N=603	<120 N=543		120-140 N=279	>140 N=174		
Age, years	68±7	69±7	69±7	0.321	66±11	68±9	69±9	0.0002
Male, N (%)	291 (63)	388 (60)	341 (57)	0.136	438 (81)	212 (76)	127 (73)	0.066
Body mass index, kg/m ²	28±6	29±6	29±6	0.319	28±5	29±6	28±5	0.088
NYHA class III or IV symptoms, N (%)	9 (2)	7 (1)	6 (1)	0.337	152 (28)	55 (20)	32 (18)	0.005
History of AF ≥6 months, N (%)	295 (65)	418 (66)	394 (68)	0.707	232 (43)	119 (44)	90 (54)	0.044
Sinus rhythm at randomization, N (%)	242 (52)	316 (49)	342 (57)	0.059	193 (36)	115 (41)	77 (44)	0.256
Coronary artery disease, N (%)	168 (36)	222 (34)	222 (37)	0.582	297 (55)	153 (55)	93 (54)	0.952
Diabetes mellitus, N (%)	65 (14)	108 (17)	127 (21)	0.008	106 (20)	89 (32)	41 (24)	0.0004
Prior stroke, TIA, or intracranial hemorrhage, N (%)	59 (13)	91 (14)	82 (14)	0.821	58 (11)	31 (11)	24 (14)	0.525
Left atrial dimension, mm	43±7	42±6	42±6	0.368	49±8	47±6	47±7	0.005
QRS duration, msec	93±19	93±21	92±19	0.407	114±33	111±26	105±26	0.007
Moderate or severe mitral regurgitation, N (%)	71 (20)	77 (15)	81 (16)	0.124	187 (38)	90 (38)	47 (32)	0.374
Hypertension, N (%)	267 (57)	454 (70)	505 (84)	<0.0001	235 (43)	181 (65)	136 (78)	<0.0001
<i>Pharmacologic therapy, N (%)</i>								
Oral anticoagulant	395 (85)	561 (86)	505 (84)	0.485	466 (86)	237 (85)	154 (89)	0.554
Beta-blocker	200 (43)	296 (45)	264 (44)	0.693	386 (71)	187 (67)	94 (54)	0.0001
Dihydropyridine calcium channel blocker	38 (13)	61 (14)	45 (12)	0.674	21 (4)	13 (6)	13 (9)	0.075
Non-dihydropyridine calcium channel blocker	174 (38)	258 (40)	253 (42)	0.321	40 (7)	37 (13)	38 (22)	<0.0001
Digoxin	244 (53)	319 (49)	309 (51)	0.495	359 (66)	181 (65)	102 (59)	0.187
Lipid lowering drug	102 (22)	151 (23)	119 (20)	0.326	225 (41)	106 (38)	63 (36)	0.386
ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker	137 (29)	197 (30)	230 (38)	0.002	486 (90)	243 (87)	147 (84)	0.183

TIA denotes transient ischemic attack; ACE, angiotensin converting enzyme.

Figures

Figure 1

(A) Left ventricular ejection fraction >40%



(B) Left ventricular ejection fraction ≤40%

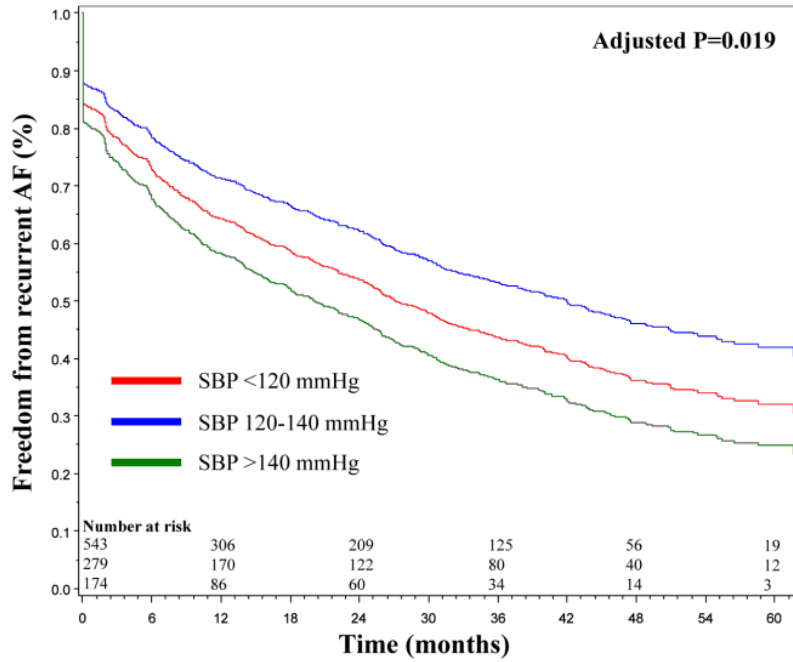
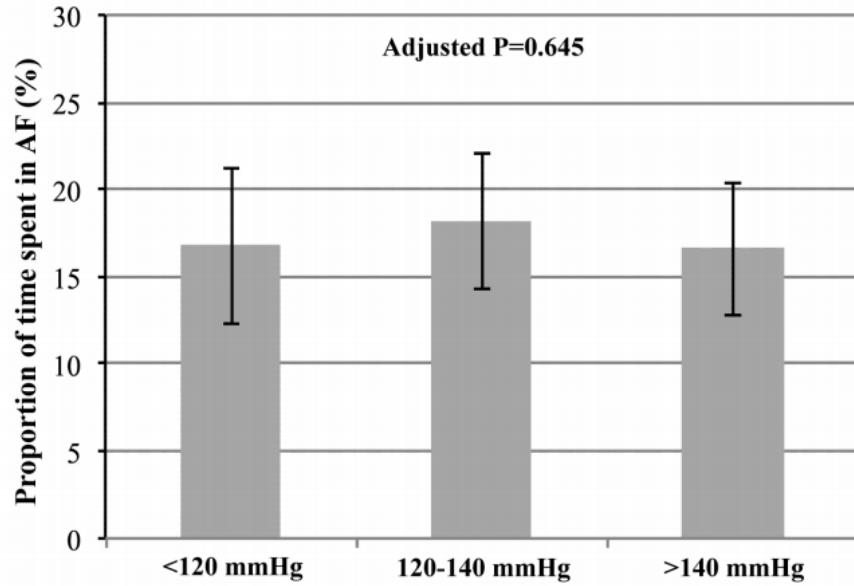
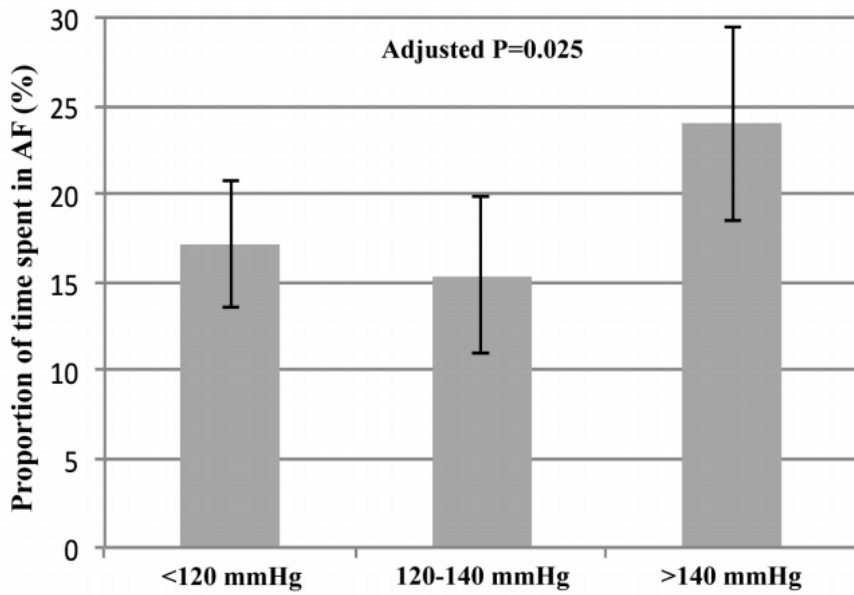


Figure 2

(A) Left ventricular ejection fraction >40%



(B) Left ventricular ejection fraction ≤40%



Chapitre 3. Deuxième article

Systolic Blood Pressure and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure: Insights from the AFFIRM and AF-CHF Studies

Maxime Tremblay-Gravel, MD^{*}; Paul Khairy, MD, PhD^{*}; Denis Roy, MD^{*}; Hugues Leduc, MSc^{*}; D. George Wyse, MD, PhD[†]; Julia Cadrin-Tourigny, MD^{*}; Laurent Macle, MD^{*}; Marc Dubuc, MD^{*}; Jason Andrade, MD^{*}; Lena Rivard, MD^{*}; Peter G. Guerra, MD^{*}; Bernard Thibault, MD^{*}; Ali Ahmed, MD, MPH[‡]; Mario Talajic, MD^{*}; Marie-Claude Guertin, PhD^{*}; Michel White, MD^{*}

From the ^{*}Montreal Heart Institute and Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada;

[†]Libin Cardiovascular Institute, Calgary, Canada; [‡]University of Alabama at Birmingham, Birmingham, USA.

Contributions spécifiques des auteurs

Maxime Tremblay-Gravel : Participation active à toutes les étapes du processus de recherche. Élaboration du devis et du protocole de recherche, collaboration aux analyses statistiques, analyse et interprétation des données, rédaction et approbation finale de l'article.

Paul Khairy : Co-direction générale, conception du devis, interprétation des données, rédaction et approbation finale de l'article.

Denis Roy : Conception du devis, interprétation des données et approbation finale de l'article.

Hugues Leduc : Conception de l'analyse statistique, analyse des données, révision et approbation finale de l'article.

George Wyse : Interprétation des données, révision et approbation finale de l'article.

Julia Cadrin-Tourigny : Participation à l'élaboration du protocole, approbation finale de l'article.

Laurent Macle : Approbation finale de l'article.

Marc Dubuc : Approbation finale de l'article.

Jason Andrade : Approbation finale de l'article.

Lena Rivard : Approbation finale de l'article.

Peter G. Guerra : Approbation finale de l'article.

Bernard Thibault : Approbation finale de l'article.

Ali Ahmed : Approbation finale de l'article.

Mario Talajic : Approbation finale de l'article.

Marie-Claude Guertin : Analyses statistiques et approbation finale de l'article.

Michel White : Direction générale, conception du devis, interprétation des données, rédaction et approbation finale de l'article.

Abstract

Objectives—To investigate the association between baseline systolic blood pressure levels and mortality in patients with AF with or without left ventricular dysfunction.

Background—Hypertension leads to cardiovascular disease but in specific groups, low blood pressure has been associated with a paradoxical increase in mortality. In patients with atrial fibrillation (AF) and heart failure, the relationship between blood pressure and death remains largely unknown.

Methods—We conducted a post hoc combined analysis on pooled data from AFFIRM and AF-CHF trials and assessed the relationship between baseline systolic blood pressure (SBP) and mortality and hospitalizations. Patients were classified according to left ventricular ejection fraction (LVEF; >40%, ≤40%) and baseline SBP (<120 mmHg, 120-140 mmHg, >140 mmHg).

Results—A total of 5436 patients with non-permanent AF, were followed for 41 ± 16 months. In patients with LVEF >40%, baseline SBP was not related to mortality using multivariate Cox regression analyses to adjust for baseline differences ($P = 0.563$). In contrast, in patients with LVEF ≤40% ($N=1980$), SBP <120 mmHg and SBP >140 mmHg were both associated with a significant increase in total mortality compared to SBP 120-140 mmHg [hazard ratio (HR), 1.75; 95% confidence interval (CI; 1.41 to 2.17)] and [HR 1.40; 95% CI (1.04 to 1.90)] respectively. Hospitalizations were unrelated to SBP regardless of LVEF.

Conclusion—Mortality is modulated by baseline SBP levels in patients with AF and depressed ejection fraction but not in patients with preserved ejection fraction. Targeted therapy of AF patients based on SBP merits further prospective investigation.

Keywords: Atrial fibrillation ▪ blood pressure ▪ heart failure

Condensed Abstract

This pooled data analysis of the AFFIRM and AFCHF trials (5436 patients) assessed the relationship between systolic blood pressure and mortality in patients with AF and normal versus abnormal LVEF. In patients with LVEF > 40% baseline SBP was unrelated to mortality while patients with LVEF < 40% and systolic blood pressure < 120 or > 140 mmHg exhibit a higher mortality rate compared with the group with SBP between 120 and 140 mmHg. Hospitalizations were unrelated to SBP regardless of LVEF.

Introduction

In the general population, systemic hypertension is associated with a linear increase in cardiovascular complications such as heart failure, AF and death (1-3). Nevertheless in the presence of specific cardiovascular conditions such as coronary heart disease and heart failure, low blood pressure is paradoxically associated with an increase in mortality (4-6).

Recent observations from the BEST trial have shown that systolic blood pressure (SBP) ≤ 120 mmHg was an independent factor associated with poor prognosis in patients with advanced heart failure (7). In addition bucindolol failed to improve mortality in those patients (8). Published AHA guidelines recommend maintenance of a SBP < 120 mmHg in patients with heart failure with depressed ejection fraction (9). There has been little information on the relationship of blood pressure levels and morbidity and mortality in patients with AF any interrelationship with LVEF.

The objective of this study was to investigate the relationship of SBP with mortality and hospitalizations in patients with AF. The effect of systolic blood pressure at the beginning of trials was studied in patients subdivided into preserved and decreased LVEF.

Methods

Study cohort

We conducted a post-hoc analysis by combining primary source data from two multicenter randomized trials in patients with non-permanent AF with similar designs: AF Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) (10) and AF and Congestive Heart Failure (AF-CHF) (11). The details of both study protocols have been published previously (12, 13). Briefly, AFFIRM enrolled 4060 patients who were at least 65 years of age or who had other risk factors for stroke or death, 71% of whom had a diagnosis of hypertension and 12% had an LVEF <40%. Mean follow-up time was 42 months from November 1995 to October 2001. AF-CHF included 1376 patients who had an LVEF \leq 35% with either (i) symptomatic New York Heart Association (NYHA) II-IV heart failure, (ii) recent hospitalization for heart failure or (iii) LVEF \leq 25%. The prevalence of hypertension was 48%. Patients were followed for a mean of 37 months from May 2001 to June 2007. Both trials randomized patients with non-permanent AF to either a rate control strategy or a rhythm control strategy. All participants from the source studies provided written informed consent and local institutional review board approval was obtained to conduct this post-hoc analysis.

Study design

The study cohort for the current analysis was composed of all patients included in the AFFIRM and AF-CHF trials (n = 5436). Patients were grouped according to LVEF (>40%; \leq 40%), then stratified according to SBP measured at the time of randomization (<120 mmHg; 120-140 mmHg; >140 mmHg). In keeping with recommendations from the American Heart Association, blood pressure was measured after the patient had been sitting quietly for 5 minutes (14). The primary outcome for this analysis was total mortality. Secondary outcomes were cardiovascular mortality, time to first hospitalization, time to first cardiovascular hospitalization, total number of hospitalization days and total number of cardiovascular hospitalization days.

Statistical analysis

Baseline characteristics stratified by SBP and LVEF were compared using chi-square tests, student's *t* test or analysis of variance (ANOVA) where appropriate. Adjusted survival curves for total and cardiovascular mortality were plotted using the mean of covariates method based on multivariate Cox regression models, after verifying proportionality assumptions. The variables listed in the table associated with a p-value <0.2 in univariate analyses were considered in a stepwise selection multivariate Cox regression model that included baseline SBP (≤ 120 mmHg, 120-140 mmHg, or >140 mmHg), LVEF ($>40\%$, $\leq 40\%$), and a first-order interaction term between LVEF and SBP. The variable study (AFFIRM versus AF-CHF) was also included in the analyses. Factors associated with total hospitalization days were assessed in a similar fashion using linear regression models that considered the same baseline covariates.

To account for missing data, a multiple imputation analysis was performed for LVEF SBP and other selected parameters assessed at baseline. Ten imputed data sets were generated using IVEware version 0.1, a user-contributed implementation of sequential generalized regression techniques in SAS (15). The final models were fitted based on multiply imputed data sets using Rubin's rules (16). Complete-case analyses were performed for validation purposes. Two-tailed p-values <0.05 were considered statistically significant. Statistical testing was performed using SAS software Version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC). The authors had full access to and take full responsibility for the integrity of the data. All authors have read and agree to the manuscript as written.

Results

Baseline characteristics

The study population consisted of all 5436 patients included in the AFFIRM and AF-CHF studies. Baseline characteristics according to LVEF >40% (n = 3456) or ≤40% (n = 1980) and SBP are presented in the table. Patients with an LVEF ≤40% were more likely to be male, have a NYHA class III or IV symptoms and associated comorbidities.

The SBP was <120 mmHg in 2008 (37%), 120-140 mmHg in 1887 (35%), and >140 mmHg in 1541 (28%) patients. Mean SBP was 136 ± 19 mmHg in patients with an LVEF >40% and 121 ± 20 in patients with an LVEF ≤40%. Higher SBP was associated with older age, female sex, a diagnosis of hypertension and diabetes. In patients with an LVEF >40%, a higher SBP was associated with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin receptor blocker use. In patients with an LVEF ≤40%, a lower SBP was associated with NYHA class III or IV symptoms (p = 0.041), a lower body mass index (p = 0.001), a longer QRS duration (p < 0.0001), a larger left atrium (p = 0.001), a greater prevalence of atrial fibrillation at randomization (p = 0.042), a greater use of digoxin (p = 0.017) and ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (p = 0.0003), and a lower prevalence of non-dihydropyridine calcium channel blocker use (p < 0.0001).

Effects of systolic blood pressure on events

Over an average follow-up of 41 ± 16 months, 1111 (20.4%) patients died of any cause and 741 (13.6%) patients died of cardiovascular causes. Figures 1 and 2 present for total mortality (Panel A) and cardiovascular mortality (Panel B) for patients with an LVEF >40% and ≤40%, respectively. In patients with an LVEF >40%, SBP was not associated with a difference in total (p = 0.563) or cardiovascular (p = 0.087) mortality. In contrast, in patients with an LVEF ≤40%, SBP <120 mmHg and SBP >140 mmHg were both associated with increased mortality compared to SBP 120-140 mmHg [hazard ratio (HR), 1.75; 95% confidence interval (CI; 1.41 to 2.17)] and [HR, 1.40; 95% CI (1.04 to 1.90)] respectively (Figure 3). Cardiovascular mortality was likewise associated with SBP in patients with an LVEF <40%, where a significant increase in risk [HR 1.71; 95% CI (1.35 to 2.17)] and a

trend towards a higher risk [HR 1.33; 95% CI (0.96 to 1.85)] were observed with SBP <120 mmHg and >140 mmHg respectively, compared to SBP 120-140 mmHg.

During the course of the study, 2646 (61.4%) patients were hospitalized. In both LVEF categories (>40%; ≤40%), we found no significant interaction between SBP and time to first all-cause hospitalization ($p = 0.500$; $p = 0.937$), time to first cardiovascular hospitalization ($p = 0.321$; $p = 0.267$), total number of all-cause hospitalization days ($p = 0.964$; $p = 0.161$) and total number of cardiovascular hospitalization days ($p = 0.916$; $p = 0.255$).

Discussion

This study represents the largest cohort of patients with AF exploring the association between blood pressure and mortality. Pooling AFFIRM and AF-CHF studies provided a unique opportunity to compare the relationship between SBP and mortality in patients with preserved versus depressed LVEF. We found a significant non-linear interaction between baseline SBP and mortality in patients with heart failure with reduced LVEF but no difference in patients with preserved LVEF.

In the general population, hypertension is a well-studied significant risk factor for cardiovascular complications such as heart failure, AF and premature death (2, 3). This relationship follows a clear linear pattern without evidence of any threshold to at least 115 mmHg. Once heart failure is established, it is increasingly recognized that the relationship between blood pressure and prognosis is more complex. In patients with diagnosed heart failure, low SBP is associated with poor outcome and may respond less to some β adrenergic blockers (7, 8). Recent meta-analysis showed that in patients with heart failure, every 10 mmHg increment in blood pressure was associated with a 13% decrease in mortality (17).

Lee et al have identified a U-shape curve where lower blood pressure associated with increased mortality in a retrospective analysis of the DIG trial (5). However, their findings must be interpreted with caution since beta-blockers, which interact with both mortality and blood pressure, were not widespreadly used nor were tracked in the source study. More recently, a post-hoc analysis of the ERPR and DIG databases also raised the possibility of a U-shaped relationship between blood pressure and mortality in patients with mild to moderate heart failure (6). Although this analysis has greater potential for introducing confounding factors because ERPR data collection relied on chart review, their findings are consistent with our observations. Whether high blood pressure is a marker of good contractile reserve and a better prognosis or a modifiable risk factor for cardiovascular events in these patient populations remain largely unknown.

There has been no investigations exploring the influence of blood pressure in patients with heart failure and AF. To our knowledge, we are the first to characterize the blood pressure- mortality relationship in patients with and without reduced systolic function.

Reasons as to why systolic blood pressure affects mortality only in patients with depressed systolic function remain speculative. As opposed to patients with preserved LVEF, those with reduced systolic function may be more susceptible to unmatched needs between oxygen demand and supply. In these patients the increased afterload and consequently the increase in wall stress contribute to increase myocardial oxygen demand. Indeed, previous studies have demonstrated that patients with reduced systolic function exhibit higher NT-proBNP concentrations than those with preserved LVEF (18), reflecting among other compensatory mechanisms higher wall stress and potentially increased vulnerability to increase afterload. In addition, low blood pressure contributes to decrease myocardial blood flow and may thus increase the risk of myocardial ischemia (19) and thus disease progression and events.

In this investigation, we reported no detrimental impact of higher SBP values in patients with AF and normal LVEF. Mean SBP value in the high blood pressure group was 155 mmHg, which is consistent with grade 1 hypertension according to recent published guidelines (20). Mean follow-up time for AFFIRM and AF-CHF were respectively 42 and 37 months, allowing only limited observation time to observe the long-term complications related to systemic hypertension. Indeed, as most studies that demonstrated adverse effects of hypertension were of more than 10 years duration (2).

In this study, we investigated a large cohort of patients with AF. However, to what extent the proportion of time spent in AF versus time spent in sinus rhythm during the course of the study may have contributed to the excess mortality is uncertain. Recent data derived from the same population showed that in patients with impaired systolic function, SBP < 120 mmHg and SBP >140 mmHg were associated with an increased risk (HR; 1.15 and 1.47, respectively) of recurrent AF (21). This finding indicates that patients in the current study who exhibited excess death also had a higher arrhythmia burden. Despite this correlation, a causal relationship between AF burden and disease severity remains a matter of controversy. In a recent substudy of AF-CHF, selecting patients who were solely in sinus rhythm was not associated with mortality benefit compared with those remaining in AF (22).

While we showed that SBP between 120 mmHg and 140 mmHg was associated with a survival benefit, achieving such a benefit by targeting therapy in heart failure to achieve an ideal range of blood pressure remains a hypothesis to be tested. Cornerstone drugs

used for treatment of heart failure such as beta-blockers, ACE inhibitors and angiotensin-receptor blockers carry hypotensive effects and one could wonder if the patients in the SBP <120 mmHg group may have received higher doses of these specific agents. Prospective studies have not been done. However, some retrospective studies showed that the benefits for most of pharmacologic treatment are similar regardless of the pre-treatment blood pressure, even when it was initially low (7, 8, 23, 24).

Limitations

Although combining AFFIRM and AF-CHF studies provided high quality, prospectively collected data, the inevitable hindrances of post-hoc analyses must be taken into consideration. Despite adjustment for potential confounding factors, regression analyses cannot control for unmeasured or unknown variables. Also, baseline SBP was measured only once at randomization and was not systematically collected thereafter. Thus, this report could not address the potentially important role of changes in blood pressure over time on events. Nevertheless, SBP was measured at a steady state and classification errors are likely to be non-differential, thereby producing a bias towards the null hypothesis with the potential to conservatively underestimate the relationship between SBP and mortality. SBP thresholds were decided before analyses were initiated and not modified thereafter using the *American Heart Association* blood pressure categorization (9). The impact of heart failure symptoms severity in both groups on these findings could not be assessed.

Conclusion

We identified that blood pressure independently predicts mortality in a U-shaped pattern in patients with impaired systolic function, but not in those with normal ejection fraction. Whether targeted therapy based on baseline SBP can produce a mortality benefit needs to be tested in a properly designed randomized, controlled trial.

References

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
2. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
3. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
4. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884-93.
5. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2006;151:76-83.
6. Ather S, Chan W, Chillar A, et al. Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a complex relationship. *Am Heart J* 2011;161:567-73.
7. Desai RV, Banach M, Ahmed MI, et al. Impact of baseline systolic blood pressure on long-term outcomes in patients with advanced chronic systolic heart failure (insights from the BEST trial). *Am J Cardiol* 2010;106:221-7.
8. White M, Desai RV, Guichard JL, et al. Bucindolol, systolic blood pressure, and outcomes in systolic heart failure: a prespecified post hoc analysis of BEST. *Can J Cardiol*. 2012;28:354–9.
9. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: A scientific statement from the american heart association council for high blood pressure research and the councils on clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Circulation*. 2007;115:2761–2788.
10. AFFIRM-Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.

11. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
12. AFFIRM-Investigators. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management -- the AFFIRM study design. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM study for the NHLBI AFFIRM investigators. *Am J Cardiol* 1997;79:1198-202.
13. The_AF-CHF_Trial_Investigators. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J* 2002;144:597-607.
14. Perloff D, Grim C, Flack J, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993;88:2460-70.
15. Raghunathan TE, Lepkowski JM, Van Hoewyk J, Solenberger P. A multivariate technique for multiply imputing missing values using a sequence of regression models. *Surv Methodol* 2001;27:85-95.
16. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1987.
17. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009;95:56-62.
18. de Denuis S, Lavoie J, Ducharme A, et al. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced versus a preserved left ventricular ejection fraction. *Can J Cardiol* 2012;28:62-8.
19. White M, Rouleau JL, Ruddy TD, De Marco T, Moher D, Chatterjee K. Decreased coronary sinus oxygen content: a predictor of adverse prognosis in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1631-7.
20. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.

21. Tremblay-Gravel M, White M, Roy D, et al. Blood pressure and atrial fibrillation: a combined AF-CHF and AFFIRM analysis. <http://posterdocuments.com/posters/v/id/632>. In; 2013.
22. Talajic M, Khairy P, Levesque S, et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1796-802.
23. Meredith PA, Ostergren J, Anand I, et al. Clinical outcomes according to baseline blood pressure in patients with a low ejection fraction in the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) Program. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2000-7.
24. Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, et al. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1423-9.

Figure Legends

Figure 1. Survival according to SBP (LVEF >40%)

Adjusted survival curves for total mortality (Panel A) and cardiovascular mortality (Panel B) according to SBP stratified as <120 mmHg, 120-140 mmHg, and >140 mmHg, in patients with an LVEF >40%. Values were adjusted for age, body mass index, NYHA class, time since diagnosis of AF, coronary artery disease, diabetes mellitus, prior neurological event, mitral regurgitation, rhythm at baseline, left atrial dimension, QRS duration, use of oral anticoagulant, lipid lowering drug, and beta-blocker.

Figure 2. Survival according to SBP (LVEF ≤40%)

Adjusted survival curves for total mortality (Panel A) and cardiovascular mortality (Panel B) according to SBP stratified as <120 mmHg, 120-140 mmHg, and >140 mmHg, in patients with an LVEF ≤40%. Values were adjusted for variables outlined above (Figure 1).

Figure 3. Mortality hazard according to SBP (LVEF ≤40%)

Shown are adjusted hazard ratios for total mortality (Panel A) and cardiovascular mortality (Panel B) according to SBP stratified as <120 mmHg, 120-140 mmHg, and >140 mmHg, in patients with an LVEF ≤40%. SBP 120-140 mmHg was selected as the reference group. Error bars indicate 95% confidence intervals.

Table

Table 1. Baseline Characteristics According to LVEF and SBP

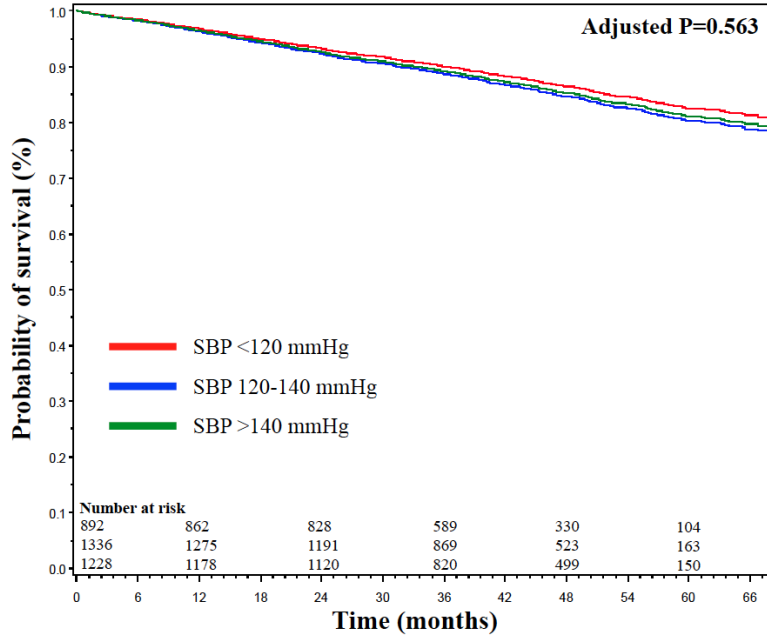
	LVEF >40%				LVEF ≤40%			
	N=3456				N=1980			
	SBP (mmHg)			P-value	SBP (mmHg)			P-value
<120	120-140	>140	<120		120-140	>140		
	N=892	N=1336	N=1228		N=1116	N=551	N=313	
Mean SBP, mmHg	113±7	132±6	156±11	<0.0001	108±10	132±6	155±10	<0.0001
Age, years	68±7	69±7	69±7	0.002	66±11	68±9	68±9	<0.0001
Male, N (%)	545 (61)	780 (58)	685 (56)	0.049	911 (82)	441 (80)	228 (73)	0.003
Body mass index, kg/m ²	28±6	29±6	29±6	0.050	28±5	29±6	29±6	0.001
NYHA class III or IV symptoms, N (%)	10 (1)	9 (1)	14 (1)	0.401	328 (30)	100 (18)	52 (17)	<0.0001
History of AF ≥6 months, N (%)	582 (67)	843 (65)	808 (68)	0.325	500 (45)	243 (45)	145 (48)	0.694
Sinus rhythm at randomization, N (%)	465 (52)	676 (51)	682 (56)	0.055	381 (34)	218 (40)	134 (43)	0.042
Coronary artery disease, N (%)	311 (35)	454 (34)	435 (35)	0.742	600 (54)	303 (55)	166 (53)	0.835
Diabetes mellitus, N (%)	144 (16)	243 (18)	264 (22)	0.006	210 (19)	150 (27)	85 (27)	<0.0001
Hypertension, N (%)	501 (56)	929 (70)	1039 (85)	<0.0001	461 (41)	352 (64)	250 (80)	<0.0001
Prior stroke, TIA, or intracranial hemorrhage, N (%)	115 (13)	182 (14)	165 (13)	0.881	100 (9)	66 (12)	38 (12)	0.082
Left atrial dimension, mm	43±7	43±6	43±6	0.990	49±8	48±7	47±7	0.001
QRS duration, msec	91±19	92±20	92±20	0.422	115±32	111±28	107±27	<0.0001
Moderate or severe mitral regurgitation, N (%)	138 (20)	171 (16)	165 (16)	0.081	394 (39)	166 (36)	89 (32)	0.075
<i>Pharmacologic therapy, N (%)</i>								
Oral anticoagulant	743 (83)	1142 (85)	1035 (84)	0.366	981 (88)	481 (87)	267 (85)	0.474
Beta-blocker	360 (40)	588 (44)	515 (42)	0.214	780 (70)	372 (68)	197 (63)	0.062
Dihydropyridine calcium channel blocker	65 (12)	117 (14)	100 (14)	0.485	21 (4)	13 (6)	13 (9)	0.075
Non-dihydropyridine calcium channel blocker	333 (37)	560 (42)	518 (42)	0.047	87 (8)	79 (14)	60 (19)	<0.0001
Digoxin	440 (49)	686 (51)	627 (51)	0.628	755 (68)	339 (62)	192 (61)	0.017
Lipid lowering drug	187 (21)	298 (22)	256 (21)	0.616	432 (39)	215 (39)	110 (35)	0.468
ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker	244 (27)	418 (31)	493 (40)	<0.0001	1010 (91)	469 (85)	262 (84)	0.0003

P-values were obtained by comparing SBP categories (<120 mmHg vs 120-140 mmHg vs >140 mmHg) using chi-square and ANOVA comparison tests where appropriate, in each LVEF group. TIA denotes transient ischemic attack

Figures

Figure 1

(A) Total mortality (LVEF >40%)



(B) Cardiovascular mortality (LVEF >40%)

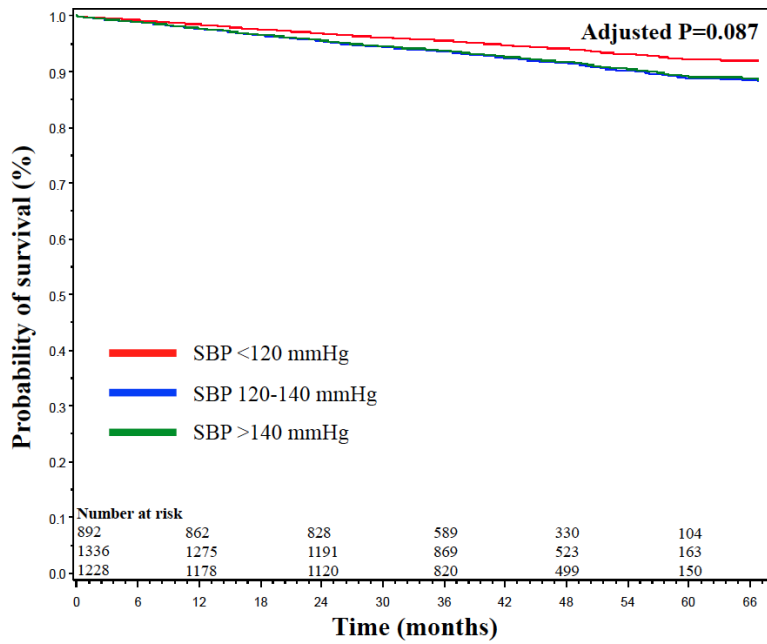
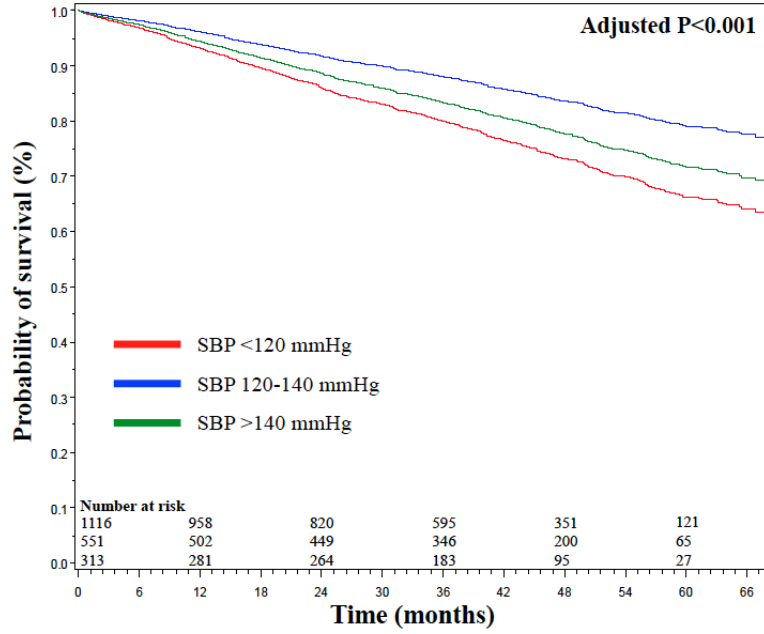


Figure 2

(A) Total mortality (LVEF \leq 40%)



(B) Cardiovascular mortality (LVEF \leq 40%)

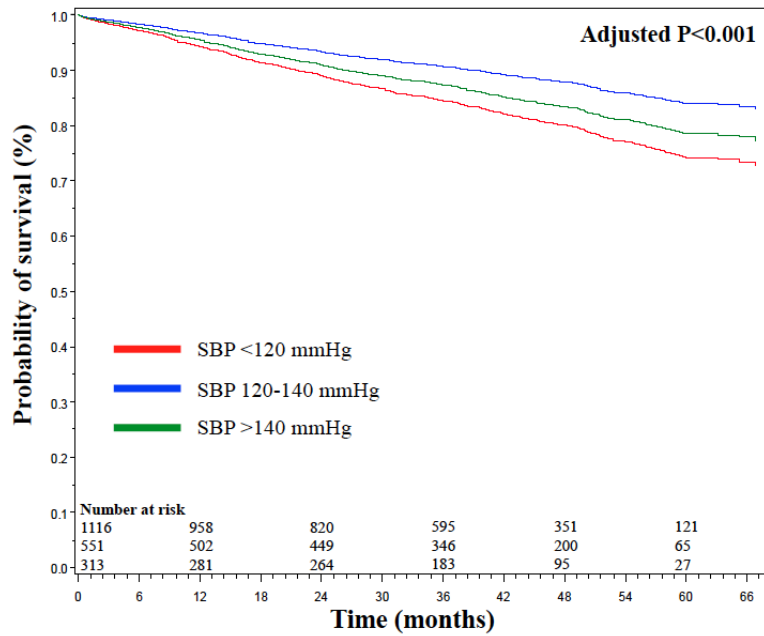
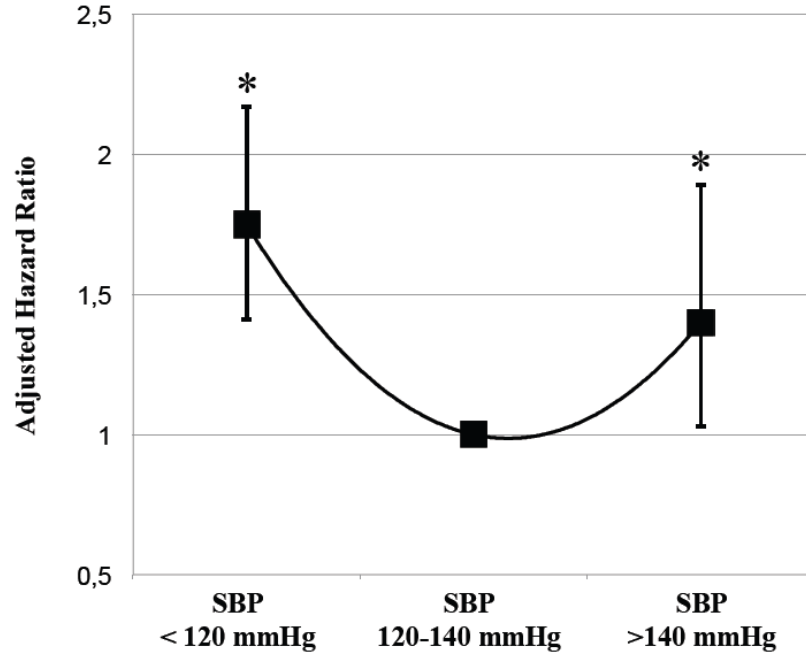
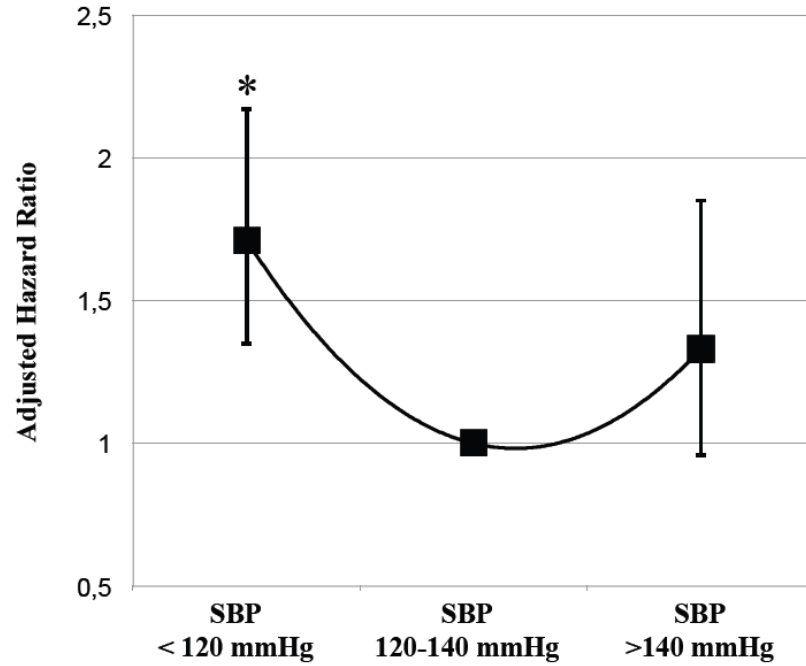


Figure 3

(A) Total mortality (LVEF \leq 40%)



(B) Cardiovascular mortality (LVEF \leq 40%)



Chapitre 4. Discussion et Conclusion

Nous avons démontré que chez les patients avec FA, la PAS est associée de façon indépendante avec la survie sans récurrence de FA, le fardeau de FA et la mortalité, seulement chez les patients avec insuffisance cardiaque, définie dans nos travaux par une FEVG $\leq 40\%$. Cette relation est non linéaire : les patients ayant les pressions plus basses (< 120 mmHg) et plus hautes (> 140 mmHg) ont un moins bon contrôle de la FA et une mortalité plus élevée, formant ainsi une courbe en forme de U. Chez les patients sans insuffisance cardiaque et FEVG $> 40\%$, la PAS n'est pas associée à ces issues.

Les raisons qui expliquent ces trouvailles demeurent hypothétiques. Une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone ou un état hyperadrénergique associé à l'hypertension essentielle pourrait avoir mené à une plus grande récurrence de FA chez les patients avec PAS > 140 mmHg. De plus, une augmentation des pressions dans l'oreillette gauche, autant chez ceux avec PAS élevée (augmentation de la post-charge) que ceux avec une PAS basse (maladie plus avancée et congestion) peut avoir expliqué le moins bon contrôle de la FA.

L'excès de mortalité peut lui aussi s'expliquer par une fragilité de l'équilibre hémodynamique dans le contexte d'une tension murale augmentée chez les patients avec FEVG $\leq 40\%$. Chez les patients avec une PAS < 120 mmHg, il est possible que la pression plus basse soit le reflet d'une défaillance cardiaque plus avancée. Couplé à une PAS < 120 mmHg, le myocarde devient à risque de subir des micro-événements ischémiques. Ainsi, il peut être postulé que la cause de mortalité dans ce groupe soit due à un déficit perfusionnel myocardique, menant à une insuffisance cardiaque progressive ou une mort subite.

Chez ceux avec une PAS > 140 mmHg, différents mécanismes peuvent être proposés pour expliquer l'augmentation de mortalité. D'abord, les traditionnelles complications macrovasculaires liées à l'hypertension peuvent avoir contribué, mais le court suivi des patients (41 ± 16 mois) rend moins plausible cette hypothèse puisque les complications liées à

l'hypertension surviennent le plus souvent après >10 ans de suivi (48). Tel que décrit dans les paragraphes précédents, une augmentation de la demande myocardique dans le contexte de tension murale augmentée (FEVG \leq 40%) et post-charge augmentée (PAS >140 mmHg), pourrait avoir contribué à un excès de mortalité par défaillance cardiaque progressive. Enfin, une PAS >140 mmHg dans le contexte de FA est un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique (60). Comme la majorité (87%) des patients étaient sous thérapie antithrombotique avec des antagonistes de la vitamine K, le risque d'hémorragie hypertensive intracrânienne ou d'accident vasculaire cérébral ischémique avec transformation hémorragique pourrait être responsable d'une proportion des décès. Toutefois, le fait que seulement les patients avec FEVG \leq 40% ont eu une mortalité augmentée suggère davantage une origine cardiaque des décès.

Validité de l'étude

Nous croyons que nos résultats peuvent bénéficier d'une crédibilité appréciable compte tenu des multiples forces de notre étude. D'abord, les 2 essais cliniques randomisés desquels nos données sont issues représentent une rare opportunité où des données détaillées et étendues ont été accumulées de façon méticuleuse dans une large cohorte de patients. Ces informations colligées en main, il a été plus aisé de tenir compte des facteurs confondants potentiels, évitant ainsi de conclure à des associations biaisées. De plus, les études sources ont été menées dans l'ère du traitement moderne de l'insuffisance cardiaque, où les IECA et les bêta-bloquants étaient utilisés de façon routinière chez tous les patients avec FEVG diminuée. L'utilisation répandue de ces médicaments est particulièrement importante dans le contexte où nous nous attardons aux effets de la pression artérielle. Nous avons pu tenir compte de l'effet hypotenseur de ces médicaments en les intégrant dans nos analyses multivariées.

L'unification dans une même base de données des études AFFIRM et AF-CHF offre l'opportunité unique d'avoir un large échantillon de patients avec FA où les patients avec et sans insuffisance cardiaque sont tous deux représentés. Grâce à cette diversité, il est possible d'obtenir des données privilégiées sur les différences de comportement de la FA et la survie chez les patients avec et sans insuffisance cardiaque.

L'interprétation de nos trouvailles doit se faire en connaissance des facteurs limitants reliés aux études rétrospectives. En effet, malgré les ajustements pour les facteurs confondants potentiels, les analyses de régression ne peuvent pas corriger pour les variables qui sont inconnues ou qui n'ont pas été mesurées. À titre d'exemple, certaines données échographiques (dimension télésystolique et télédiastolique du ventricule gauche, épaisseur du septum interventriculaire et épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche), qui sont associées à un mauvais pronostic, n'ont pas été recueillies. Bien que les données sur plupart des médicaments avec effet hémodynamique ont été recueillies, l'utilisation des anti-minéralocorticoïdes (spironolactone et eplerenone), qui ont un effet anti-fibrotique sur les parois cardiaques et ainsi un potentiel d'influer sur la récurrence de FA, n'a pas été évaluée.

De plus, une origine ischémique vs non-ischémique de l'insuffisance cardiaque aurait pu exercer une influence sur le pronostic puisqu'il est connu que la cardiomyopathie ischémique est associée à un moins bon pronostic par rapport aux cardiomyopathies non-ischémiques (61). Par contre, le fait d'avoir inclus la présence de maladie coronarienne dans les modèles de régression multivariés diminue la probabilité d'avoir introduit un tel biais.

Il a été choisi de dichotomiser les patients atteints ou exempts de dysfonction systolique en utilisant la valeur de FEVG : $>40\%$ ou $\leq 40\%$. Cette valeur, décidée avant de débiter toute analyse, a été choisie selon un consensus général où l'on classe l'insuffisance cardiaque comme étant à fraction d'éjection diminuée à partir de la valeur $\leq 40\%$ (62). Nous avons observé une augmentation de la mortalité chez les patients avec FEVG $\leq 40\%$ et PAS < 120 mmHg. Il est possible que dans ce groupe de patients, la FEVG moyenne était inférieure à celle des autres groupes avec FEVG $\leq 40\%$, représentant ainsi des patients avec une maladie plus avancée. Si tel est le cas, une proportion de l'excès de mortalité dans le groupe < 120 mmHg pourrait être attribuée à une fraction d'éjection qui était plus basse au départ. L'ajustement pour la classe fonctionnelle NYHA corrige en partie pour la sévérité de l'insuffisance cardiaque, mais ne permet pas d'exclure la FEVG comme facteur confondant potentiel.

Bien que les mesures de pression artérielle étaient prises dans un état stable au début de l'étude, l'absence de comparaison avec les valeurs des visites subséquentes limite l'appréciation de l'impact des variations de pression artérielle au cours de la période de suivi. Ces données n'ont pas été recueillies de façon systématique dans les études sources ce qui empêche l'évaluation de ce phénomène. Il est raisonnable de penser que dans le contexte d'un essai clinique randomisé, le suivi rapproché des patients a permis un contrôle plus strict de la pression artérielle. Ainsi, certains patients avec une PAS >140 mmHg au début de l'étude pourraient avoir maintenu une pression dans les cibles recommandées (<140 mmHg) pour la majorité de la durée de suivi, créant ainsi des erreurs de classification. Ceci constitue une limite de notre étude. Or, si de telles erreurs de classifications se sont introduites, elles sont vraisemblablement non-différentielles ce qui, au plus, pourrait avoir sous-estimé la force de l'association trouvée.

Notre étude s'est concentrée sur la phase systolique de la pression artérielle. Étant donné que la perfusion coronarienne s'effectue en diastole, il est possible que l'évaluation de la pression artérielle diastolique nous ait apporté des éléments d'information supplémentaires sur la relation entre la pression artérielle et l'insuffisance cardiaque. De plus, comme la pression artérielle différentielle (pression artérielle systolique – pression artérielle diastolique) tend à augmenter chez la personne âgée, l'évaluation de ce phénomène pourrait aussi être d'intérêt.

Enfin, les résultats de notre étude s'appliquent seulement aux patients qui ont une insuffisance cardiaque avec FEVG diminuée. Ce dernier type d'insuffisance cardiaque se comportant de façon différente que l'insuffisance cardiaque avec FEVG préservée sur le plan hémodynamique, il ne nous est pas possible de prédire si les différents niveaux de pression artérielle auraient eu le même impact chez cette population. Nos résultats concernant le contrôle de la FA ne peuvent pas s'appliquer aux patients qui avaient une FA permanente, ceux-ci ayant été exclus des études sources. Concernant la mortalité, il est impossible de savoir si nos résultats peuvent se généraliser à une population de patients avec FA permanente,

ou même à une population de patients avec insuffisance cardiaque sans FA. D'autres études sont nécessaires pour répondre à ces questions.

Applicabilité des résultats

Sachant que les patients qui ont une PAS entre 120 et 140 mmHg ont un meilleur contrôle du rythme et une meilleure survie, l'on pourrait croire que ce niveau de pression devrait être une cible à atteindre chez les patients avec insuffisance cardiaque. Or, il serait imprudent de conclure ainsi pour de multiples raisons. D'abord, la nature rétrospective de notre étude ne nous permet pas d'établir une relation de cause à effet. Ainsi, on ne peut affirmer que de cibler une PAS entre 120 et 140 mmHg améliorera le pronostic. Toutefois, il demeure raisonnable de conclure que la PAS entre 120 et 140 mmHg est associée de façon indépendante à un meilleur pronostic. De plus, les informations sur le degré de symptômes ainsi que la limitation de la capacité fonctionnelle chez ces patients étaient inconnus. Le niveau cible de PAS permettant d'optimiser la survie et de minimiser les complications chez ces patients n'a pas pu être déterminé par ces analyses.

De surcroît, tel que décrit dans l'introduction, des études suggèrent que l'utilisation des IECA et des bêta-bloquants est bénéfique chez les insuffisants cardiaques même lorsqu'ils sont hypotendus, bien que ces études ne sont pas prospectives et que certaines sont contradictoires. Tout de même, il serait hasardeux de suggérer de ne pas de donner ces médicaments aux patients hypotendus par souci de garder une PAS supérieure à 120 mmHg. L'équipe demeure.

Quant aux patients qui ont une PAS >140 mmHg, il n'existe pas d'ambiguïté et nos données renforcent l'idée qu'il réside un intérêt à avoir une PAS <140 mmHg, particulièrement chez les patients avec IC.

Perspectives

Il apparaît que pour répondre à l'importante question clinique qu'est la prise en charge de la pression artérielle chez les patients avec insuffisance cardiaque, une étude prospective, randomisée et contrôlée est nécessaire. Une telle étude proposerait de randomiser des patients avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque de novo à 2 stratégies de gestion de la pression artérielle. La première stratégie consisterait à cesser la titration des bêta-bloquants et des IECA lorsqu'un seuil de pression artérielle prédéfini serait atteint (e.g. PAS 120 mmHg). La deuxième stratégie consisterait à poursuivre la titration des médicaments jusqu'à apparition de symptômes d'hypotension, peu importe le niveau de pression artérielle. Les issues mesurées incluraient la mortalité, les hospitalisations et le contrôle du rythme chez les patients avec FA. Bien que comportant plusieurs défis, notamment la capacité de recrutement d'un grand nombre de patients pour obtenir une puissance adéquate et l'impossibilité d'effectuer l'essai à double aveugle, les informations obtenues par une telle étude randomisée contrôlée pourraient considérablement bénéficier aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Également, des analyses rétrospectives d'autres grandes études cliniques pourraient être entreprises afin de tenter de reproduire ces observations dans une population similaire et dans d'autres populations.

Conclusion

En conclusion, chez les patients avec FA et insuffisance cardiaque avec FEVG $\leq 40\%$, une PAS inférieure à 120 mmHg est associée à une tendance à l'augmentation de la récurrence de FA et une augmentation de la mortalité, et une PAS supérieure à 140 mmHg est associée à une augmentation de la récurrence de FA et une augmentation de la mortalité. Les effets d'une thérapie de l'insuffisance cardiaque basée sur la pression artérielle ainsi que la définition des cibles tensionnelles à atteindre doivent être testés dans une étude randomisée assurant un suivi prolongé de ces patients. Finalement, le rôle de la sévérité de l'insuffisance cardiaque et de son interaction avec les valeurs tensionnelles demandent à être précisées.

Bibliographie

1. Healey JS, Parkash R, Pollak T, Tsang T, Dorian P, Committee CCSAFG. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: etiology and initial investigations. *Can J Cardiol.* 2011;27(1):31-7.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369-429.
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Jr., Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014.
4. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J.* 1996;131(4):790-5.
5. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, Stevenson IH, Spence SJ, Vohra JK, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):109-16.
6. Kunihiro Nishida TD, Laurent Macle, Stanley Nattel. Atrial Fibrillation Ablation Translating Basic Mechanistic Insights to the Patient. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:823-31.
7. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation.* 2007;115(24):3050-6.
8. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351(23):2373-83.
9. Gupta S FV. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J Cardiol.* 2014;1:40-6.

10. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155-66.
11. PECH : Recommandations 2014. Hypertension Canada. Programme éducatif canadien sur l'hypertension., 2014.
12. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL, Jr., et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115(21):2761-88.
13. Wilkins K, Campbell NR, Joffres MR, McAlister FA, Nichol M, Quach S, et al. Blood pressure in Canadian adults. *Health reports*. 2010;21(1):37-46.
14. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287(8):1003-10.
15. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003;361(9369):1629-41.
16. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Bmj*. 2008;336(7653):1121-3.
17. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
18. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.

19. Johansen H, Strauss B, Arnold JM, Moe G, Liu P. On the rise: The current and projected future burden of congestive heart failure hospitalization in Canada. *Can J Cardiol.* 2003;19(4):430-5.
20. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *European journal of heart failure.* 2009;11(7):676-83.
21. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82(8A):2N-9N.
22. Friberg L RM, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012;12:1500-10.
23. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349(11):1019-26.
24. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;104(21):2517-24.
25. AFFIRM-Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825-33.
26. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2667-77.
27. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1834-40.
28. AFFIRM-Investigators. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management -- the AFFIRM study design. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM study for the NHLBI AFFIRM investigators. *Am J Cardiol.* 1997;79(9):1198-202.

29. AFFIRM-Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J.* 2002;143(6):991-1001.
30. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 1):2460-70.
31. The_AF-CHF_Trial_Investigators. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J.* 2002;144(4):597-607.
32. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation.* 2001;104(3):292-6.
33. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation.* 2004;109(12):1509-13.
34. Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1796-802.
35. Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W, et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2012;172(13):997-1004.
36. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1778-85.
37. Efremidis M, Alexanian IP, Oikonomou D, Manolatos D, Letsas KP, Pappas LK, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with long-lasting atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2009;25(4):e119-24.
38. Flaker GC, Fletcher KA, Rothbart RM, Halperin JL, Hart RG. Clinical and echocardiographic features of intermittent atrial fibrillation that predict recurrent atrial

- fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Am J Cardiol.* 1995;76(5):355-8.
39. Raitt MH, Volgman AS, Zoble RG, Charbonneau L, Padder FA, O'Hara GE, et al. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2006;151(2):390-6.
 40. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, Brugada J, De Kam PJ, Gosselink AT, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med.* 1996;156(22):2585-92.
 41. Berry C, Stewart S, Payne EM, McArthur JD, McMurray JJ. Electrical cardioversion for atrial fibrillation: outcomes in "real-life" clinical practice. *Int J Cardiol.* 2001;81(1):29-35.
 42. Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J.* 2000;139(5):814-9.
 43. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(9):1636-44.
 44. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):139-46.
 45. Van Noord T, Tieleman RG, Bosker HA, Kingma T, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension. *Europace.* 2004;6(4):343-50.
 46. Go O, Rosendorff C. Hypertension and atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* 2009;11(6):430-5.
 47. Park HW, Shen MJ, Lin SF, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Current opinion in cardiology.* 2012;27(1):24-8.

48. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557-62.
49. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med*. 2000;342(1):1-8.
50. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *American journal of hypertension*. 1994;7(7 Pt 2):7S-12S.
51. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
52. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000;102(4):470-9.
53. Messerli FH, Mancina G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144(12):884-93.
54. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, Fontana M, Ferenczi EA, Manisty CH, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart*. 2009;95(1):56-62.
55. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(1):76-83.
56. Ather S, Chan W, Chillar A, Aguilar D, Pritchett AM, Ramasubbu K, et al. Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a complex relationship. *Am Heart J*. 2011;161(3):567-73.
57. Meredith PA, Ostergren J, Anand I, Puu M, Solomon SD, Michelson EL, et al. Clinical outcomes according to baseline blood pressure in patients with a low ejection fraction in the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) Program. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(24):2000-7.
58. Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, Mohacsi P, Krum H, Katus HA, et al. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with

- severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1423-9.
59. White M, Desai RV, Guichard JL, Mujib M, Aban IB, Ahmed MI, et al. Bucindolol, Systolic Blood Pressure, and Outcomes in Systolic Heart Failure: A Prespecified Post Hoc Analysis of BEST. *Can J Cardiol.* 2011.
60. Amanda G. Thrift JJM, Andrew Forbes, Geoffrey A. Donnan. Three Important Subgroups of Hypertensive Persons at Greater Risk of Intracerebral Hemorrhage. *Hypertension.* 1998;31:1223-9.
61. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):210-8.
62. Eugene Braunwald RB, Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby. Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th edition. 2012.