

## **Ictus ischemico nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta o preservata**

**Dr.ssa Martina Berteotti, Prof. Domenico Prisco**

Keywords: ictus ischemico, scompenso cardiaco, terapia anticoagulante

I pazienti con scompenso cardiaco sono caratterizzati da un rischio di ictus particolarmente elevato rispetto a quello della popolazione generale. Infatti, fino al 15% dei pazienti con scompenso arruolati nei trial ha una storia pregressa di ictus, rispetto al 1-3% della popolazione generale. Tra i fattori eziologici alla base di tale evento troviamo l'aterosclerosi spesso concomitante e il cardioembolismo, anche in assenza di fibrillazione atriale (FA), a partenza da sezioni sinistre dilatate e disfunzionanti.

In una recente metanalisi comprendente i dati di 3 trial condotti su pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF; ATMOSPHERE, PARADIGM-HF, e DAPA-HF) e di 4 trial condotti su pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF; CHARM-Preserved, I-Preserve, TOPCAT, e PARAGON-HF), è stato esplorato l'impatto prognostico di un ictus nei pazienti con scompenso e l'effetto delle terapie sull'incidenza di eventi successivi.

Una storia di ictus ischemico era presente in 1683/20159 pazienti con HFrEF (8.3%) e 1287/13252 pazienti con HFpEF (9.7%). In entrambi i sottogruppi i pazienti con ictus avevano un maggior carico di comorbidità e un grado più severo di scompenso. Nel gruppo di pazienti con HFrEF, l'incidenza di morte cardiovascolare, ictus e infarto miocardico è risultata superiore nei pazienti con storia di ictus: 18.23 (16.81-19.77) per 100 persone-anno vs. 13.12 (12.77-13.48), HR 1.37 (1.26-1.49),  $P < 0.001$ . Lo stesso è stato osservato nei pazienti con HFpEF: 14.16 (12.96-15.48) vs. 9.37 (9.06-9.70), HR 1.49 (1.36-1.64),  $P < 0.001$ . Ogni componente dell'endpoint composito è risultata superiore nel gruppo con storia di ictus. Andando ad esaminare i pazienti che avevano già presentato un evento ischemico cerebrale, il 30% di chi aveva una storia di FA non riceveva una terapia anticoagulante e il 29% dei pazienti con aterosclerosi non assumeva statine; infine, il 17% dei soggetti con HFrEF e il 38% di pazienti con HFpEF aveva uno scarso controllo pressorio (pressione sistolica  $\geq 140$  mmHg).

Il dato più rilevante di questo studio è la dimostrazione del rischio equiparabile di ictus ed eventi vascolari nei sottotipi di scompenso cardiaco, a dispetto da quanto comunemente ritenuto, ovvero che vi sia uno svantaggio nei pazienti con HFrEF. Il riscontro di un elevato rischio di eventi ischemici cerebrali nei pazienti con scompenso va quindi interpretato come una connessione di causalità o solo come un epifenomeno dovuto alla coesistenza di fattori di rischio cardiovascolare? La disfunzione ventricolare sinistra come fonte di cardioembolismo è stata una delle teorie più accreditate, suffragata anche da una sottoanalisi del trial NAVIGATE-ESUS, che aveva confrontato la terapia con rivaroxaban vs. aspirina nei pazienti con ictus criptogenico. Nonostante il trial principale non avesse documentato un vantaggio della terapia anticoagulante, nel 7% di pazienti con HFrEF era stata osservata un'incidenza dimezzata di ictus nei pazienti randomizzati a rivaroxaban.

In realtà, i dati di questa metanalisi non mostrano alcuna differenza tra i sottotipi di scompenso riguardo al rischio di ictus. Va considerato che in questo caso il termine di paragone del HFrEF non è la popolazione generale, ma un ben preciso sottogruppo di pazienti con HFpEF. Questa categoria di pazienti è caratterizzata dalla presenza di plurimi fattori di rischio cardiovascolare e comorbidità che aumentano di per sé il rischio trombotico; inoltre, la disfunzione diastolica con conseguente dilatazione atriale sinistra è allo stesso modo possibile fonte di cardioembolismo, soprattutto se consideriamo che la categoria HFpEF può comprendere pazienti con cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica o infiltrativa

(amiloidosi), che sono patologie ad elevato rischio tromboembolico. Da questo punto di vista, dunque, sarà interessante dimostrare mediante studi prospettici se il profilo di rischio e l'insorgenza di ictus segregano con i fenotipi di scompenso cardiaco e se le terapie preventive possano essere personalizzate in base alla patologia sottostante.

Proprio riguardo a questo aspetto, un altro risultato sorprendente della metanalisi è il sottoutilizzo di statine ed anticoagulanti nei soggetti che avevano un'indicazione, così come lo scarso controllo pressorio in prevenzione secondaria; un dato che merita di essere sottolineato e può in parte spiegare l'elevata incidenza di eventi al follow-up. Infine, è interessante notare come la mortalità per tutte le cause sia stato l'evento più frequente al follow-up, cinque volte superiore a quello di ictus, a indicare la prognosi estremamente sfavorevole di questi pazienti. Nonostante questo, individuare un trattamento adeguato a prevenire eventi ischemici cerebrali resta fondamentale dato il considerevole impatto di tali eventi sulla qualità di vita.

#### Bibliografia

- Yang M, Kondo T, Butt JH, Abraham WT, Anand IS, Desai AS, Køber L, Packer M, Pfeffer MA, Rouleau JL, Sabatine MS, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Jhund PS, McMurray JJV. Stroke in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2023 Aug 14;44(31):2998-3013. doi: 10.1093/eurheartj/ehad338. PMID: 37358785; PMCID: PMC10424882.
- Witsch J, Kasner SE. Redefining the role of heart failure in stroke. *Eur Heart J.* 2023 Aug 14;44(31):3014-3016. doi: 10.1093/eurheartj/ehad360. PMID: 37358891.