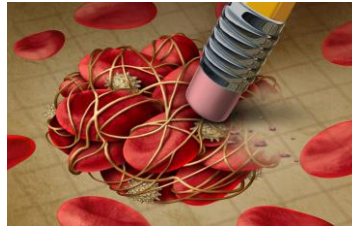




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ
ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ"**

υπό

ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ Δ. ΓΙΑΜΟΥΖΗ

Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (*Επιβλέπων*),
2. Ανδρέας Ξανθόπουλος, Επιμελητής Β', Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας,
3. Παππάς Κωνσταντίνος, Διευθυντής ΕΣΥ Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική
Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**"Prevalence of stroke in patients with heart failure stratified by left
ventricular ejection fraction"**

Ευχαριστίες

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών “Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή” του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Ευχαριστώ θερμά τους κ.κ. Καθηγητές Αγγειοχειρουργικής Μιλτιάδη Ματσάγκα και Καρδιολογίας Ιωάννη Σκουλαρίκη, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν εξ αρχής στην επιλογή του συγκεκριμένου θέματος, καθώς επίσης και για την επιστημονική και συμβουλευτική καθοδήγηση που μου προσέφεραν σε όλα τα στάδια εκπόνησης της παρούσας εργασίας, με τις εύστοχες και πολύ εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους.

Συγχαίρω όλους τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος για το άριστο εκπαιδευτικό έργο, καθώς και τις γραμματείς κ. Κλέτσου και κ. Σπηλιώτη για την πολύτιμη βοήθειά τους και τη αδιάλειπτη διάθεση συνεργασίας.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου, αείμνηστο Δημήτριο Γιαμούζη, στον οποίο και αφιερώνω το τρέχων πόνημα, και Βασιλική Ντόβα-Γιαμούζη, οι οποίοι ήταν πάντα ένα ανεκτίμητο στήριγμα για εμένα. Σ’ αυτούς οφείλω τη μέχρι σήμερα διαδρομή των σπουδών μου και της επαγγελματικής μου σταδιοδρομίας.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στη σύζυγό μου Βάνια Βαγγελοπούλου και στα παιδιά μας Δημήτρη και Σίλια, για την αμέριστη στήριξη και την αδιάκοπη κατανόηση σε όλη τη διάρκεια του υπέροχου αυτού ταξιδιού.

Περίληψη

Στόχοι: Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό αποτελεί συχνή και σημαντική συννοσηρότητα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά η σχέση μεταξύ των δύο καταστάσεων δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε όλο το εύρος του κλάσματος εξώθησης. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η σύγκριση του επιπολασμού του εγκεφαλικού επεισοδίου και της επίδρασής του στην έκβαση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο (HF_rEF) και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF_pEF).

Μέθοδοι: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μέσα από την πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση επτά κλινικών μελετών που συμπεριέλαβαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο (HF_rEF) και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF_pEF).

Αποτελέσματα: Από τους 20159 ασθενείς με HF_rEF, οι 1683 (8.3%) είχαν ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου και από τους 13252 με HF_pEF, οι 1287 (9.7%) είχαν ιστορικό εγκεφαλικού. Ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης, οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου είχαν μεγαλύτερη αγγειακή συννοσηρότητα και πιο προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Μεταξύ αυτών με HF_rEF, η συχνότητα εμφάνισης του σύνθετου καταληκτικού σημείου καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν 18.23 (16.81-19.77) ανά 100 ανθρωπο-έτη σε αυτούς με προηγούμενο εγκεφαλικό έναντι 13.12 (12.78-13.48) σε αυτούς χωρίς [σχετικός κίνδυνος 1.37 (1.26-1.49), P <0.001]. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε ασθενείς με HF_pEF ήταν 14.16 (12.96-15.48) και 9.37 (9.06-9.70) [σχετικός κίνδυνος 1.49 (1.36-1.64), P <0.001]. Κάθε συστατικό του σύνθετου καταληκτικού ήταν πιο συχνό σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, ο δε κίνδυνος μελλοντικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν διπλάσιος. Μεταξύ των ασθενών με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο και τεκμηριωμένη παρουσία κολπικής μαρμαρυγής το 30% δεν έπαιρνε αντιπηκτική αγωγή. Παρομοίως, μεταξύ των ασθενών με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο και τεκμηριωμένη παρουσία περιφερικής αρτηριακής νόσου το 29% δεν έπαιρνε στατίνες. Το 17% με HF_rEF και το 38% με HF_pEF είχαν μη ελεγχόμενη συστολική αρτηριακή πίεση (≥ 140 mmHg).

Συμπέρασμα: Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ιστορικό εγκεφαλικού διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επακόλουθων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης, ενώ υποθεραπεύονται σημαντικά οι τυχόν συννοσηρότητές τους. Η στόχευση της υποχρησιμοποίησης των συνιστώμενων από τις κατευθυντήριες

οδηγίες θεραπειών μπορεί να είναι ένας τρόπος βελτίωσης της μακροπρόθεσμης έκβασης σε αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου.

Λέξεις Κλειδιά: *Καρδιακή ανεπάρκεια, Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό, Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), Κολπική μαρμαρυγή, Νατριουρητικά πεπτίδια, Παράγοντες κινδύνου.*

Abstract

Aims: Systemic embolism and stroke in particular is an important comorbidity in patients with heart failure (HF). However, the interrelationship between those two conditions has not been studied across the range of left ventricular ejection fraction (LVEF). We investigated the prevalence of stroke and the related long-term outcomes in patients with HF.

Methods: Review of the literature mainly through the most recent meta-analysis of seven clinical trials enrolling patients with HF, 4 trials with reduced LVEF (HFrEF) and 3 trials with preserved LVEF (HFpEF).

Results: All 7 trials recruited 33 411 patients with HF, 20 159 with HFrEF, and of the 13 252 patients with HFpEF. 1683 (8.3%) of HFrEF and 1287 (9.7%) of HFpEF patients had a history of stroke. Regardless of LVEF, patients with a history of stroke had more vascular comorbidity and worse HF. Among those with HFrEF, the incidence of the composite of cardiovascular death, HF hospitalization, stroke, or myocardial infarction was 18.23 (16.81-19.77) per 100 person-years in those with prior stroke vs. 13.12 (12.77-13.48) in those without [HR 1.37 (1.26-1.49), $P < 0.001$]. The corresponding rates in patients with HFpEF were 14.16 (12.96-15.48) and 9.37 (9.06-9.70) [HR 1.49 (1.36-1.64), $P < 0.001$]. Each component of the composite was more frequent in patients with stroke history, and the risk of future stroke was doubled in patients with prior stroke. Interestingly, among patients with prior stroke, 30% with concomitant atrial fibrillation were not anticoagulated, and 29% with arterial disease were not taking statins; 17% with HFrEF and 38% with HFpEF had uncontrolled systolic blood pressure (≥ 140 mmHg).

Conclusion: Heart failure patients with a history of stroke are at high risk of subsequent cardiovascular events, and targeting underutilization of guideline-recommended treatments might be a way to improve outcomes in this high-risk population.

Key words: *Heart failure, Stroke, Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), Atrial fibrillation, Natriuretic peptides, Risk factors.*

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	9
1.1 Καρδιακή Ανεπάρκεια	9
1.2 Ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας	9
1.3 Καρδιακή ανεπάρκεια και κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου	9
1.4 Εγκεφαλο-καρδιακό σύνδρομο” (“stroke-heart syndrome”).....	13

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία	18
2.1 Στόχος ανασκόπησης	18
2.2 Κριτήρια ένταξης και στρατηγική αναζήτησης	18
2.3 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας	18
2.4 Ορισμοί	19
2.5 Κλινική έκβαση.....	19
2.6 Στατιστική ανάλυση.....	19
Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα	21
3.1 Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών.....	21
3.2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά - Φυσιολογικές μετρήσεις	28
3.3 Συννοσηρότητες σχετιζόμενες με ΑΕΕ	28
3.4 Νόσος των καρωτίδων και ιστορικό παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου	28
3.5 Ιστορικό και χαρακτηριστικά καρδιακής ανεπάρκειας	28
3.6 Αρχική θεραπεία	29
3.7 Κλινικά αποτελέσματα σύμφωνα με το ιστορικό εγκεφαλικού	29
3.8 Κλινικά αποτελέσματα σε όλο το φάσμα του LVEF σύμφωνα με το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου	33
Κεφάλαιο 4. Συζήτηση	35
Περιορισμοί	39
Μελλοντικές Προοπτικές.....	39
Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα	42
Σύνοψη Διπλωματικής Εργασίας	43
Παράρτημα	44
Βιβλιογραφία	65

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

1.1 Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι ένα πολύπλοκο νευροορμονικό σύνδρομο, που συνοδεύεται από συμπτώματα και σημεία χαμηλής παροχής, απότοκο οιασδήποτε δομικής ή και λειτουργικής καρδιακής βλάβης δύναται να μειώσει την καρδιακή παροχή και να αυξήσει τις ενδοκαρδιακές πιέσεις στην ηρεμία ή κατά την κόπωση.¹

1.2 Ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας.

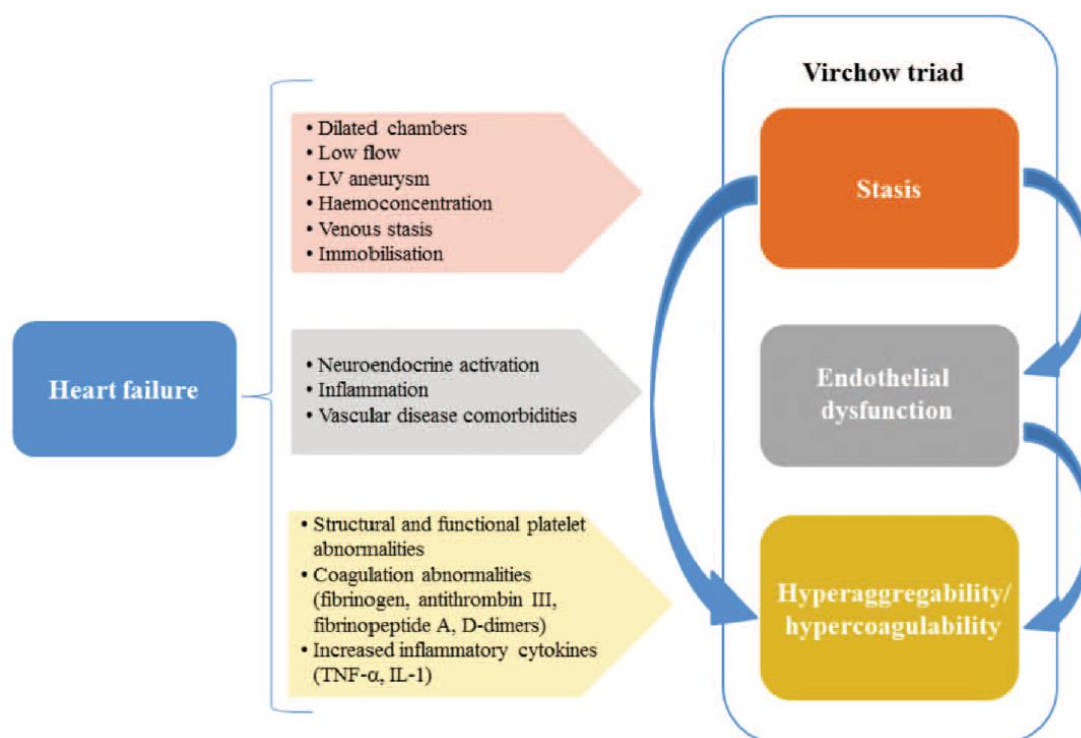
Με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF), οι ασθενείς με ΚΑ κατατάσσονται σε τρεις διακριτούς φαινοτύπους: α) ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης <40% (HFrEF), β) διατηρημένο κλάσμα εξώθησης >50% (HFpEF) και γ) ήπια ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης, 40 με 49% (HFmrEF).¹

1.3 Καρδιακή ανεπάρκεια και κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί συχνή και σημαντική συννοσηρότητα στους ασθενείς με ΚΑ, αλλά η σχέση μεταξύ των δύο καταστάσεων δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε όλο το εύρος του κλάσματος εξώθησης, παρά το ότι αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και πρόωμης θνητότητας.²⁻⁵ Οι ασθενείς με ΚΑ, ανεξάρτητα από την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ), εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ, πιθανώς λόγω συνύπαρξης παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η στεφανιαία νόσος, που αυξάνουν τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο.⁶ Ειδικά για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), ο ρόλος της τριάδας του Virchow έχει επανειλημμένα προταθεί, όπου η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οι συνθήκες αιματικής στάσης από τη χαμηλή ροή και η ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης φαίνεται να παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στη διαμόρφωση ενός θρομβογενούς περιβάλλοντος (Εικόνα 1).⁷

Επιπρόσθετα, ΚΜ και ΚΑ πολύ συχνά συνυπάρχουν,⁸ ο δε επιπολασμός της ΚΜ βαίνει αυξανόμενος προϋπόθεση της σοβαρότητας της ΚΑ.⁹ Η εμφάνιση ΚΜ σε ασθενείς με ΚΑ, πέρα από τη συμπτωματική επιδείνωση που συνεπάγεται, αυξάνει άμεσα και τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με ΚΑ και

συνυπάρχουσα ΚΜ παρουσιάζουν δυσμενέστερη μακροπρόθεσμη έκβαση σε σύγκριση τόσο με εκείνους με ΚΑ χωρίς ΚΜ, όσο και με εκείνους με ΚΜ χωρίς ΚΑ.¹⁰ Είναι σημαντικό ότι ακόμα και οι ασθενείς με ΚΑ που βρίσκονται σε φλεβοκομβικό ρυθμό παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων.¹¹



Εικόνα 1. Θρομβογενετικός μηχανισμός στην καρδιακή ανεπάρκεια.

IL-1, interleukin-1; LV, left ventricular; TNF, tumour necrosis factor.

Πηγή: Siliste RN, et al. Eur J Heart Fail 2018;20:978-988.

Η εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με ΚΜ, περιλαμβάνει την ΚΑ ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου.¹² Η αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς αυτούς παρουσιάζει ένα μοναδικό σύνολο οφελών και πιθανών κινδύνων. Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKAs), αποτελούσε τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ΚΜ για την πρόληψη της θρομβοεμβολής (τόσο πρωτογενή όσο και δευτερογενή), καθώς έχουν δείξει σημαντική μείωση του ποσοστού ΑΕΕ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή την ασπιρίνη.^{13, 14} Πιο πρόσφατα, τα νεότερα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (Direct Oral Anticoagulant -DOACs) έχουν αναδειχθεί ως θεραπευτική επιλογή για την ελάττωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ, καθώς έχουν αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματικά και ασφαλή, με λιγότερες

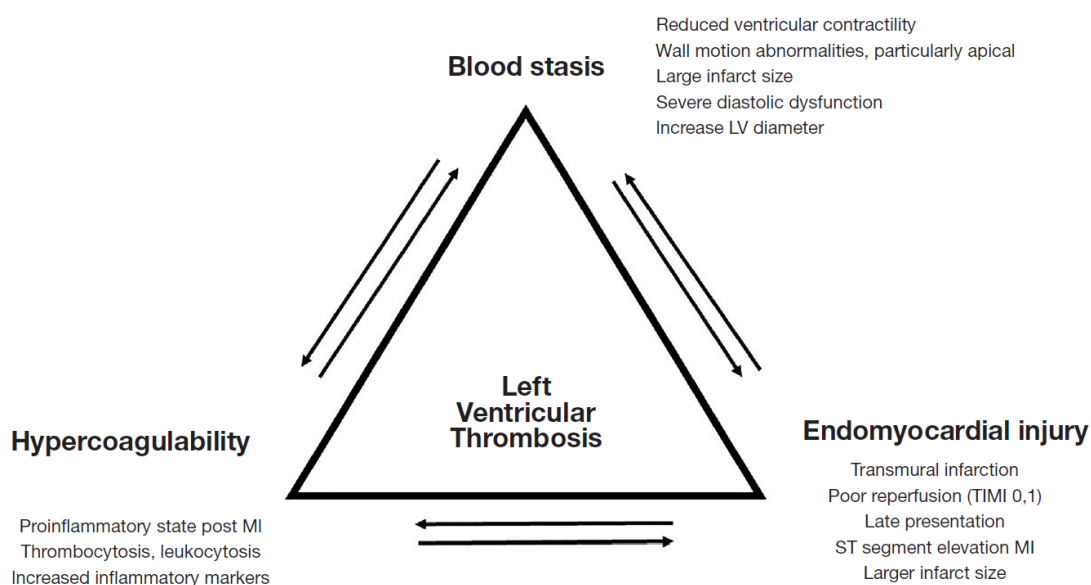
ενδοκρανιακές αιμορραγίες σε σύγκριση με τους VKAs.^{1, 15} Υπο-ανάλυση των μελετών με τα DOACs σε ασθενείς με ΚΜ και ΚΑ έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους είναι πιθανότατα παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΚΜ χωρίς ΚΑ.¹⁶

Σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό, ο κίνδυνος ΑΕΕ και άλλων θρομβωτικών επεισοδίων είναι υψηλός και η χρήση της βαρφαρίνης δεν έχει αποδειχθεί, μέχρι σήμερα, ότι βελτιώνει την έκβαση. Η χορήγηση χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης, επιπλέον της συνήθους θεραπείας με ασπιρίνη σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο, είναι υποσχόμενη και μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ΑΕΕ.¹⁷ Παρόλα αυτά, η χορήγηση ως θεραπείας ρουτίνας της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΑ σε φλεβοκομβικό ρυθμό δεν υποστηρίζεται από τα τρέχοντα δεδομένα και τις κατευθυντήριες οδηγίες.¹

Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με ΚΑ, τόσο με ελαττωμένο όσο και με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), η υποβόσκουσα μυοπάθεια του κόλπου, ακόμα και απουσία κολπικής μαρμαρυγής, αυξάνει έτη περεταίρω την πιθανότητα δημιουργίας θρόμβου και επακόλουθου θρομβοεμβολικού επεισοδίου.^{3, 18-20} Άλλοι παράγοντες, όπως η συστηματική υπόταση που εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί, καθώς επίσης και η αποδιοργανωμένη αυτορρυθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας μπορεί να παίζουν το ρόλο τους.^{21, 22}

Τέλος, η παρουσία θρόμβου στην αριστερή κοιλία, ιδιαίτερα στους ασθενείς με HFpEF απότοκο εκτεταμένου πρόσθιου εμφράγματος του μυοκαρδίου με συνοδό ακινησία ή δυσκινησία των κορυφαίων τμημάτων, μπορεί να προκαλέσει συστηματικές εμβολές. Αν και δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα, η παρουσία θρόμβου εντός των καρδιακών κοιλοτήτων σε ασθενείς με ΚΑ ανευρίσκεται συχνά στην κλινική πράξη.¹³ Παρά τις σημαντικές προόδους, η διάγνωση, πρόληψη και θεραπεία των θρόμβων της αριστερής κοιλίας παραμένει δύσκολη. Θρόμβος στην αριστερή κοιλία έχει αναφερθεί στο 11% έως 44% των ασθενών με ΚΑ²³ με τον επιπολασμό να συσχετίζεται αντιστρόφως με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.²⁴ Αναφορικά με την παθοφυσιολογία, η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, οι τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας (ακινησία, δυσκινησία μυοκαρδιακού τοιχώματος - ανευρύσματα της αριστερής κοιλίας), καθώς και οι αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας

αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη θρόμβου εντός αυτής, και απαντώνται συχνά όπως αναφέρθηκε σε μεγάλα πρόσθια εμφράγματα του μυοκαρδίου, ειδικά στην άμεση μετεμφραγματική περίοδο, αλλά και στη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (Εικόνα 2).²⁵⁻²⁷ Ο σχηματισμός θρόμβου στην ΑΚ μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετίζεται με υπερπενταπλάσιο κίνδυνο εμβολικών επεισοδίων σε σύγκριση με την απουσία θρόμβου. Χωρίς θεραπεία, τα ετήσια ποσοστά ΑΕΕ ή συστηματικού εμβολισμού κυμαίνονται από 10 έως 15%.²⁸ Αξίζει να σημειωθεί, ότι η σοβαρή ανεπάρκεια της μιτροειδούς μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο, καθώς η “ανάδευση” που δημιουργεί στον αριστερό κόλπο μειώνει τη στάση αίματος εντός αυτού και κατ’ επέκταση και εντός της αριστερής κοιλίας. Η πρόληψη και η θεραπεία του θρόμβου της αριστερής κοιλίας συχνά παραμένουν δύσκολες. Γενικώς, οι VKAs αποτελούν την καθιερωμένη ως τώρα από το στόματος αντιπηκτική αγωγή, παρά την έλλειψη δεδομένων. Σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις, τα DOACs αποτελούν τη λογική πρώτη επιλογή σε ασθενείς με θρόμβο της αριστερής κοιλίας, όταν είναι δύσκολο να επιτευχθεί θεραπευτικό INR.²⁹

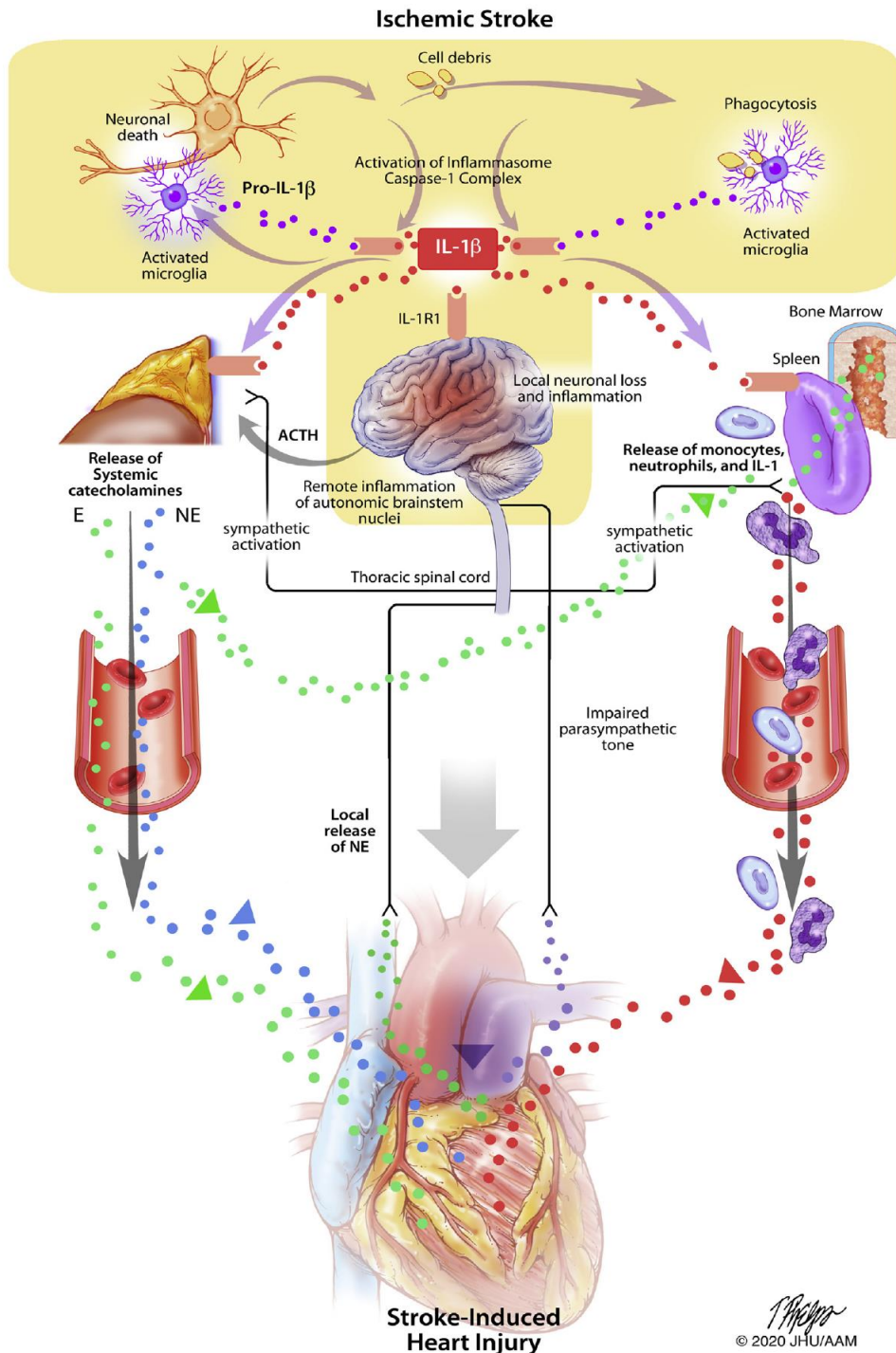


Εικόνα 2. Παθογενετικοί μηχανισμοί δημιουργίας θρόμβου στην αριστερή κοιλία.

Πηγή: Rodriguez Cruz BJ, et al. Ann Transl Med 2021;9(6):520.

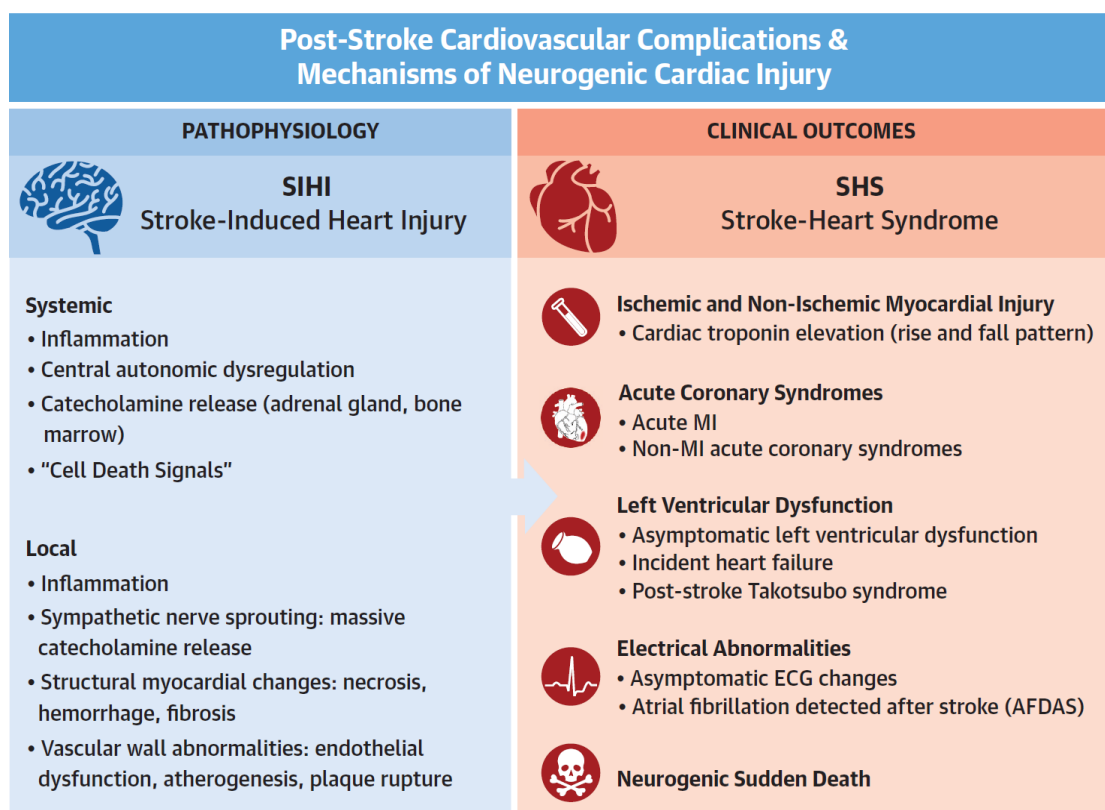
1.4 Εγκεφαλο-καρδιακό σύνδρομο” (“stroke-heart syndrome”)

Αντιστρόφως, υπάρχουν διαρκώς αυξανόμενες μαρτυρίες ότι το ΑΕΕ μπορεί να προκαλέσει καρδιακή δυσλειτουργία, στο πλαίσιο του αποκαλούμενου “εγκεφαλο-καρδιακού συνδρόμου” (“stroke-heart syndrome”), αποτέλεσμα της προκαλούμενης από το εγκεφαλικό επεισόδιο δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και της επαγόμενης φλεγμονώδους διεργασίας (**Εικόνα 3**).^{[30](#), [31](#)}



Εικόνα 3. Συστηματικοί μηχανισμοί επαγόμενης από το εγκεφαλικό καρδιακής βλάβης. Ο νευρωνικός θάνατος μετά το εγκεφαλικό προκαλεί τοπική φλεγμονή από ενεργοποιημένα μικρογλοία, κυτοκίνες και χημειοκίνες. Το φλεγμονώδες σύμπλεγμα ενεργοποιεί τις κασπάσες και αυτές ενεργοποιούν την προ-ιντερλευκίνη-1 στην IL-1, η οποία είναι κεντρική σε αυτή τη διαδικασία. Η IL-1, οι κυτοκίνες και η συμπαθητική νέρωση διεγείρουν τα επινεφρίδια, προκαλώντας συστηματικές εκκρίσεις κατεχολαμινών. Ο σπλήνας και ο μυελός των οστών απελευθερώνουν μακροφάγα, ουδετερόφιλα και κυτοκίνες ενισχύοντας αυτή την απόκριση. Οι απολήξεις των αυτόνομων νέρων προ- και μετα-γαγγλιακών απολήξεων απελευθερώνουν μαζικά κατεχολαμίνες στο εξωκυτταρικό μυοκάρδιο οδηγώντας σε μια πιο σοβαρή και χρόνια τοπική φλεγμονώδη απόκριση. AR=αδρενεργικός υποδοχέας, E=επινεφρίνη, IL=ιντερλευκίνη, IL-1R1=υποδοχέας ιντερλευκίνης 1 τύπου 1, LA=αριστερός κόλπος, LV=αριστερή κοιλία, NE=νορεπινεφρίνη, ROS=ρίζες οξυγόνου, SAFE=Ενίσχυση παράγοντα ενεργοποίησης. Πηγή: Sposato LA, et al. J Am Coll Cardiol.2020;76:2768-2785.

Το 2016, 5.5 εκατομμύρια θάνατοι αποδόθηκαν στο ΑΕΕ παγκοσμίως.³² Δοθέντος ότι το ένα πέμπτο των θανάτων στους ασθενείς μετά από ΑΕΕ είναι καρδιαγγειακής αιτίας, υπολογίζεται ότι πάνω από ένα εκατομμύριο καρδιαγγειακοί θάνατοι συμβαίνουν ετησίως στους επιζήσαντες από ΑΕΕ. Και να φανταστεί κανείς ότι η καρδιαγγειακή θνητότητα είναι μόνο η κορυφή του παγόβουνου, καθώς το ΑΕΕ σχετίζεται με πολύ αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα, η οποία χειροτερεύει την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.³³ Τα καρδιαγγειακά συμβάντα μετά από ένα ΑΕΕ, έχουν κλινικά ταξινομηθεί τα τελευταία χρόνια υπό τον όρο “εγκεφαλο-καρδιακό σύνδρομο” (“stroke-heart syndrome”), και θεωρείται ότι προκαλούνται από μία σειρά παθοφυσιολογικών μηχανισμών, γνωστών ως “επαγόμενης από το εγκεφαλικό καρδιακής βλάβης” (“stroke-induced heart injury” (**Εικόνα 4**)).^{30, 34-44}

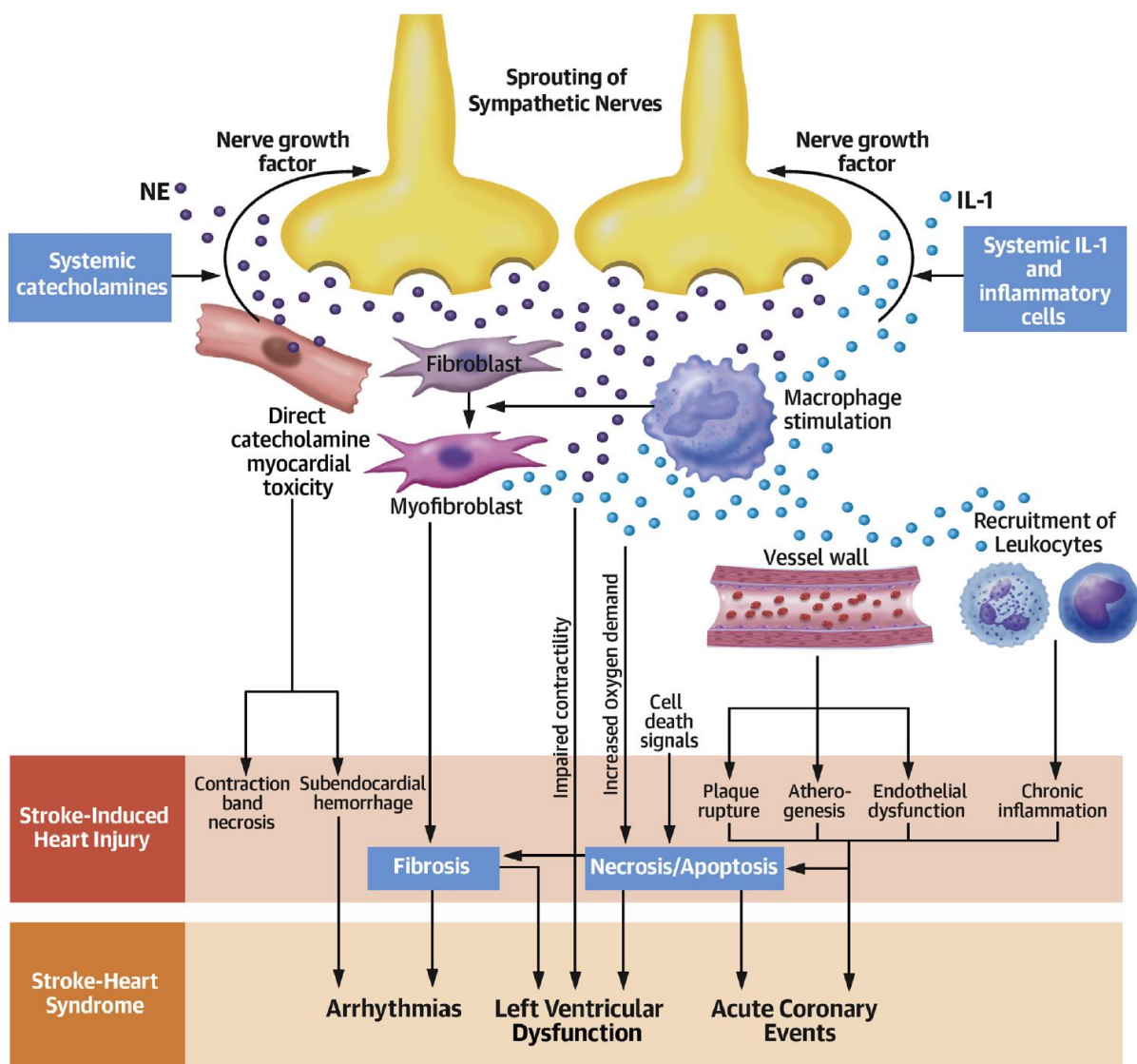


Εικόνα 4. Καρδιαγγειακές Επιπλοκές και Μηχανισμοί Νευρογενούς Καρδιακής Βλάβης μετά το Εγκεφαλικό. Ο καρδιακός τραυματισμός που προκαλείται από εγκεφαλικό επεισόδιο (SIHI) περιλαμβάνει μια σειρά παθοφυσιολογικών διεργασιών που οδηγούν στο “Εγκεφαλο-καρδιακό σύνδρομο” (SHS), τις κλινικές καρδιαγγειακές συνέπειες μετά το εγκεφαλικό. ΗΚΓ=ηλεκτροκαρδιογραφικό; MI=έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πηγή: Sposato LA, et al. J Am Coll Cardiol.2020;76:2768-2785.

Το “εγκεφαλο-καρδιακό σύνδρομο” (“stroke-heart syndrome”), ταξινομείται σε 5 βασικές κατηγορίες:

- 1) *Ισχαιμική και μη-ισχαιμική οξεία μυοκαρδιακή βλάβη*, με συνηθέστερη εμφάνιση την ασυμπτωματική τροπονιαιμία (αυξημένη καρδιακή τροπονίνη cTn),
- 2) *Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου* επαγόμενο από το ΑΕΕ,
- 3) *Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας*, ΚΑ και επαγόμενο από το ΑΕΕ σύνδρομο Tako-Tsubo,
- 4) *Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές και καρδιακές αρρυθμίες*, συμπεριλαμβανομένης της επαγόμενης από το ΑΕΕ παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής, και
- 5) *Νευρογενής αιφνίδιος καρδιακός θάνατος*, επαγόμενος από το ΑΕΕ.³¹

Η νοραδρεναλίνη φτάνει στην καρδιά τόσο μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας όσο και μέσω των τελικών νευρικών απολήξεων. Εκεί, προκαλεί μη αντιστρεπτές βλάβες στα μυοκύτταρα (νέκρωση των συσταλτών δεσμίδων) και στο υπενδοκάρδιο (τοπικές στικτές αιμορραγίες), διεγείρει τα μακροφάγα και ενεργοποιεί τη μετατροπή των ινοβλαστών σε μυοβλάστες. Η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) καθώς και πολλά φλεγμονώδη κύτταρα προσεγγίζουν την καρδιά μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας και προκαλούν έτη περαιτέρω ενεργοποίηση των μακροφάγων και των μυοβλαστών. Η φλεγμονή επάγει την αθηρογένεση, τη ρήξη ευάλωτων αθηρωματικών πλακών και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα, οι μυοϊνοβλάστες και τα συμπαθητικά νεύρα απελευθερώνουν τον αυξητικό παράγοντα των νEURων, προκαλώντας την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, η οποία ενισχύει περαιτέρω τη μακροχρόνια αδρενεργική απόκριση. Η αποσύζευξη των β-αδρενεργικών υποδοχέων του μυοκαρδίου βλάπτει τη συσταλτικότητα, η δε μαζική απελευθέρωση νοραδρεναλίνης αυξάνει τη ζήτηση οξυγόνου. Τα “σήματα κυτταρικού θανάτου” που προκύπτουν από την επίτευξη νευρωνικού θανάτου ενισχύουν τη νέκρωση/απόπτωση στο πλαίσιο της αυξημένης ζήτησης οξυγόνου και των αλλαγών του στεφανιαίου μικροαγγειακού τοιχώματος. Η νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων και η ενεργοποίηση των μυοϊνοβλαστών έχουν ως αποτέλεσμα την επίταση της ίνωσης (**Εικόνα 5**).



Εικόνα 5. Τοπικοί μηχανισμοί “επαγόμενης από το εγκεφαλικό καρδιακής βλάβης” (“stroke-induced heart injury”). Πηγή: Sposato LA, et al. J Am Coll Cardiol.2020;76:2768-2785.

Πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα του εγκεφαλικού είναι διαθέσιμες από δοκιμές πρόληψης ΑΕΕ με χρήση αντιπηκτικών σε ασθενείς με HF_rEF αλλά όχι σε ασθενείς με HF_pEF. Ωστόσο, πολύ λίγα είναι γνωστά σε κάθε φαινότυπο ΚΑ σχετικά με τα χαρακτηριστικά και την έκβαση των ασθενών με ιστορικό ΑΕΕ, που αναφέρεται σε έως και 15% των περιπατητών ασθενών με ΚΑ, σε σύγκριση με 1-3% του γενικού πληθυσμού. [2-5](#)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να εξετάσει τα κλινικά χαρακτηριστικά και τη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με HF_rEF ή HF_pEF και ιστορικό ΑΕΕ και να τα συγκρίνει με αυτά των αντίστοιχων ασθενών χωρίς ιστορικό ΑΕΕ. Ενδιαφέροντα καταληκτικά περιλαμβάνουν και τυχόν επίδραση του ΑΕΕ στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΚΑ, καθώς και μη αθηροθρομβωτικά συμβάντα, διαστρωματωμένα με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, κάτι που μέχρι πρόσφατα δεν είχε μελετηθεί. Τέλος, σκοπός ήταν και η διερεύνηση της αντιθρομβωτικής και λοιπής θεραπείας που λαμβάνουν οι ασθενείς αυτοί, καθώς τυχόν υποθεραπεία αυτών μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά μηνύματα βελτίωσης τόσο της πρωτογενούς όσο και της δευτερογενούς πρόληψης ενός ΑΕΕ.

2.2 Κριτήρια ένταξης και στρατηγική αναζήτησης

Η παρούσα ανασκόπηση στηρίχθηκε κυρίως σε δεδομένα της μετα-ανάλυσης των Yang M και συνεργατών,⁴⁵ καθώς τα αποτελέσματά της προέρχονται από τις πλέον σύγχρονες μελέτες ΚΑ, τόσο με HF_rEF (3 μελέτες, ATMOSPHERE NCT00853658,⁴⁶ PARADIGM-HF NCT01035255,⁴⁷ και DAPA-HF NCT03036124⁴⁸) όσο και HF_pEF (4 μελέτες, CHARM-Preserved NCT00634712,⁴⁹ I-Preserve NCT00095238,⁵⁰ TOPCAT NCT00094302,⁵¹ και PARAGON-HF NCT01920711⁵²). Ο σχεδιασμός και τα αποτελέσματα των μελετών αυτών έχουν δημοσιευτεί στο παρελθόν.⁴⁶⁻⁵² Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες αυτές είχαν όλοι ΚΑ και τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ήταν παρεμφερή και στις 7 μελέτες, παρουσιάζονται δε αναλυτικά στο **Συμπληρωματικό Πίνακα S1**.

2.3 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Τα καταληκτικά σημεία και οι ορισμοί, που χρησιμοποιήθηκαν από τις εκάστοτε επιτροπές κλινικών καταληκτικών σημείων (Clinical Endpoint Committee), έχουν περιγραφεί αναλυτικά στις δημοσιεύσεις των σχεδιασμών των 7 μελετών που συμπεριελήφθησαν στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση. Έκαστη μελέτη εγκρίθηκε από

την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας στα νοσοκομεία που συμμετείχαν και όλοι οι ασθενείς έδωσαν ενυπόγραφη συγκατάθεση.

2.4 Ορισμοί

Για να εξασφαλιστεί συνέπεια στον ορισμό της HFpEF, συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς της CHARM-Preserved με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $\geq 45\%$ (450 ασθενείς με LVEF $< 45\%$ εξαιρέθηκαν) και, λόγω ανησυχιών για την ακεραιότητα της μελέτης TOPCAT, μόνο οι ασθενείς που συμμετείχαν στην Αμερική συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανάλυση (1066 από τη Ρωσία και 612 από τη Γεωργία εξαιρέθηκαν). Συνολικά 12 ασθενείς είχαν ελλιπείς πληροφορίες σχετικά με ιστορικό ΑΕΕ (2 από την TOPCAT-Americas και 10 από την PARAGON-HF). Ως αποτέλεσμα, οι αριθμοί των ασθενών στην τελική ανάλυση ήταν οι εξής: 7016 από την ATMOSPHERE, 8399 από την PARADIGM-HF, 4744 από την DAPA-HF, 2573 από την CHARM-Preserved, 4128 από την I-Preserve, 1765 από την TOPC και 4786 από την PARAGON-HF.

2.5 Κλινική έκβαση

Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία για κάθε μελέτη που περιλαμβάνεται στην εν λόγω μετα-ανάλυση παρατίθενται στο **Συμπληρωματικό Πίνακα S1**. Για τις παρούσες αναλύσεις, εξετάστηκε ο χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση του συνδυαστικού καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας για ΚΑ, τα επιμέρους συστατικά αυτού, καθώς και ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία. Αναλύθηκε επίσης η εμφάνιση θανατηφόρου ή μη εμφράγματος του μυοκαρδίου, θανατηφόρου ή μη ΑΕΕ και το σύνθετο αυτών των δύο αθηροθρομβωτικών εκβάσεων. Κάθε τελικό σημείο είχε κριθεί από επιτροπές τελικού σημείου, όπως περιγράφεται στο σχεδιασμό έκαστης κλινικής μελέτης.

2.6 Στατιστική ανάλυση

Τα βασικά χαρακτηριστικά εκφράστηκαν είτε ως μέσοι όροι με τυπικές αποκλίσεις είτε ως διάμεσοι με διατεταρτημοριακά εύρη (IQRs) για τις συνεχείς μεταβλητές, ενώ παρουσιάστηκαν ως μετρήσεις και ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές. Τα βασικά χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο ομάδων συγκρίθηκαν με τη δοκιμή Student's t-test δύο δειγμάτων ή με τη δοκιμή Mann-Whitney U, όπως ενδείκνυται για συνεχείς μεταβλητές, και τη δοκιμή χ^2 του Pearson για τις κατηγορικές μεταβλητές. Η επίπτωση για κάθε έκβαση αναφέρθηκε ανά 100 ασθενείς-έτη. Τα μοντέλα

αναλογικού κινδύνου Cox χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του σχετικού κινδύνου (HR) με διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) για το χρόνο έως την πρώτη εμφάνιση για κάθε τελικό σημείο. Αναφέρονται τόσο τα ακατέργαστα όσο και τα διορθωμένα HR για μοντέλα που περιλαμβάνουν παραμέτρους όπως η περιοχή, η ηλικία, το φύλο, η καρδιακή συχνότητα, η συστολική αρτηριακή πίεση, ο δείκτης μάζας σώματος, η λειτουργική κλάση κατά New York Heart Association (NYHA), το LVEF, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR), το αμινοτελικό προ-νατριουρητικό πεπτίδιο Β (NT-proBNP), η κολπική μαρμαρυγή, η ισχαιμική αιτιολογία, το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, και το σκέλος της θεραπείας. Παρουσιάζονται πολυπαραγοντικές αναλύσεις με πολλαπλούς υπολογισμούς χρησιμοποιώντας αλυσιδωτές εξισώσεις, στις οποίες δημιουργήθηκαν 20 τεκμαρτά σύνολα δεδομένων και οι εκτιμήσεις της ανάλυσης ανά σύνολο δεδομένων ενσωματώθηκαν χρησιμοποιώντας τον κανόνα του Rubin. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν δύο αναλύσεις ευαισθησίας για την έκβαση: (i) μετά από τον αποκλεισμό των ασθενών της μελέτης I-Preserve επειδή δεν συλλέχθηκε το ιστορικό ΑΕΕ και (ii) μετά τον αποκλεισμό των ασθενών της μελέτης CHARM-Preserved, λόγω της μη διαθεσιμότητας του NT-proBNP. Η εμφάνιση κάθε καταληκτικού σημείου σύμφωνα με το ιστορικό ΑΕΕ συγκρίθηκε με τις καμπύλες Kaplan-Meier και τη δοκιμή log-rank. Η επίπτωση για κάθε μεμονωμένο και σύνθετο καταληκτικό σημείο αξιολογήθηκε σε όλο το φάσμα του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF), χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο παλινδρόμησης Poisson, στο οποίο το LVEF εξετάστηκε χρησιμοποιώντας περιορισμένες κυβικές σφήνες που χρησιμοποιούν 5 κόμβους (τοποθετήθηκαν στην 5^η, 27.5^η, 50^η, 72.5^η και 95^η εκατοστιαία θέση). Η ανάλυση ολοκληρώθηκε χρησιμοποιώντας Stata/SE έκδοση 17.0 (Stata Corp, College Station, TX, Η.Π.Α.) και ένα συμβατικό $P < 0.05$ δύο ουρών θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό. Για τον υπολογισμό της σταθμισμένης μέσης διαφοράς (95% CI), οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το στατιστικό πακέτο `stddiff` package of R software version 4.1.3.

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

3.1 Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με το ιστορικό ΑΕΕ και το κλάσμα εξώθησης (HFrEF έναντι HFpEF) παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Στον **Συμπληρωματικό Πίνακα S2** παρουσιάζονται συνδυαστικά τα βασικά χαρακτηριστικά όλων των ασθενών με ΚΑ. Από τους 20159 ασθενείς με HFrEF, οι 1683 (8.3%) είχαν ιστορικό ΑΕΕ και από τους 13252 με HFpEF, οι 1287 (9.7%) είχαν ιστορικό ΑΕΕ. Το ποσοστό αυτό κυμάνθηκε από 7.0 έως 9.8% στις μελέτες HFrEF και από 8.6 έως 10.6% στις μελέτες HFpEF.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΚΑ ανάλογα με το ιστορικό ΑΕΕ και το κλάσμα εξώθησης

	HFref (N = 20 159)		SMD ^a 95% (CI)	HFpEF (N = 13252)		SMD ^a 95% CI
	No prior stroke (n = 18 476)	Prior stroke (n = 1683)		No prior stroke (n = 11 965)	Prior stroke (n = 1287)	
Baseline characteristics						
Age, years	64.0 ± 11.6	66.8 ± 10.0	0.262 (0.212–0.312)	71.0 ± 9.1	72.2 ± 8.4	0.140 (0.082–0.198)
Age groups, years			0.276 (0.226–0.326)			0.141 (0.083–0.198)
≤40	642 (3.5)	18 (1.1)		33 (0.3)	0 (0.0)	
41–55	3413 (18.5)	190 (11.3)		588 (4.9)	42 (3.3)	
56–70	8653 (46.8)	837 (49.7)		4826 (40.3)	477 (37.1)	
>70	5768 (31.2)	638 (37.9)		6518 (54.5)	768 (59.7)	
Sex			0.049 (–0.001 to 0.099)			0.042 (–0.016 to 0.099)
Female	4124 (22.3)	342 (20.3)		6284 (52.5)	649 (50.4)	
Male	14 352 (77.7)	1341 (79.7)		5681 (47.5)	638 (49.6)	
Region			0.206 (0.156–0.256)			0.153 (0.096–0.211)
North America	1304 (7.1)	152 (9.0)		2999 (25.1)	368 (28.6)	
Latin America ^b	3118 (16.9)	251 (14.9)		1281 (10.7)	95 (7.4)	
Western Europe	4068 (22.0)	384 (22.8)		3640 (30.4)	381 (29.6)	
Eastern Europe ^c	5749 (31.1)	625 (37.1)		3149 (26.3)	319 (24.8)	
Asia/Pacific and other	4237 (22.9)	271 (16.1)		896 (7.5)	124 (9.6)	
Race			0.167 (0.117–0.217)			0.116 (0.058–0.173)
White	12 244 (66.3)	1225 (72.8)		10 385 (86.8)	1109 (86.2)	
Black	690 (3.7)	73 (4.3)		526 (4.4)	67 (5.2)	
Asian	4116 (22.3)	273 (16.2)		636 (5.3)	86 (6.7)	
Others	1426 (7.7)	112 (6.7)		418 (3.5)	25 (1.9)	
SBP, mmHg	122.2 ± 16.6	123.1 ± 16.6	0.056 (0.006–0.106)	133.1 ± 16.4	133.5 ± 16.8	0.027 (–0.031 to 0.084)
SBP category			0.075 (0.025–0.125)			0.045 (–0.012 to 0.103)
<110	4059 (22.0)	359 (21.3)		676 (5.7)	83 (6.4)	
110–119	3936 (21.3)	314 (18.7)		1526 (12.8)	151 (11.7)	
120–129	4232 (22.9)	410 (24.4)		2361 (19.7)	249 (19.3)	
130–129	3263 (17.7)	308 (18.3)		2834 (23.7)	310 (24.1)	

	HFpEF (N = 20 159)		SMD ^a 95% (CI)	HFpEF (N = 13252)		SMD ^a 95% CI
	No prior stroke (n = 18 476)	Prior stroke (n = 1683)		No prior stroke (n = 11 965)	Prior stroke (n = 1287)	
≥140	2984 (16.2)	292 (17.3)		4565 (38.2)	494 (38.4)	
DBP, mmHg	74.0 ± 10.6	74.1 ± 10.4	0.010 (-0.040 to 0.060)	76.0 ± 10.6	75.5 ± 10.8	0.053 (-0.004 to 0.111)
PP, mmHg	48.2 ± 13.0	49.0 ± 13.0	0.063 (0.013–0.113)	57.1 ± 14.4	58.1 ± 15.0	0.069 (0.012–0.127)
MAP, mmHg	90.1 ± 11.4	90.4 ± 11.3	0.033 (-0.017 to 0.083)	95.0 ± 10.9	94.8 ± 11.1	0.021 (-0.036 to 0.079)
HR, bpm	72.0 ± 12.1	71.2 ± 12.0	0.064 (0.014–0.114)	70.7 ± 11.7	71.4 ± 12.1	0.064 (0.006–0.122)
BMI, kg/m ²	27.1 (24.0–31.0)	27.1 (24.2–31.0)	0.029 (-0.021 to 0.079)	29.4 (26.2–33.7)	29.4 (26.2–33.6)	0.007 (-0.051 to 0.064)
Weight category			0.069 (0.019–0.119)			0.045 (-0.013 to 0.102)
< 18.5	372 (2.0)	22 (1.3)		60 (0.5)	3 (0.2)	
18.5–25.0	5363 (29.1)	463 (27.6)		1964 (16.5)	215 (16.7)	
25.0–30	6929 (37.6)	663 (39.5)		4346 (36.4)	469 (36.5)	
≥ 30.0	5784 (31.4)	532 (31.7)		5559 (46.6)	599 (46.6)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc ^d	3.0 (2.0–4.0)	6.0 (5.0–7.0)	1.784 (1.731–1.837)	4.0 (4.0–5.0)	7.0 (6.0–7.0)	1.947 (1.872–2.022)
Comorbidities and personal habits						
Atrial fibrillation (history)	6501 (35.2)	798 (47.4)	0.250 (0.200–0.300)	4657 (38.9)	620 (48.2)	0.188 (0.130–0.246)
Hypertension	12 448 (67.4)	1347 (80.0)	0.291 (0.241–0.341)	10 345 (86.5)	1160 (90.1)	0.114 (0.057–0.172)
CHD ^e	11 507 (62.3)	1239 (73.6)	0.245 (0.195–0.295)	6340 (53.0)	760 (59.1)	0.122 (0.065–0.180)
Angina pectoris ^f	4608 (24.9)	527 (31.3)	0.142 (0.092–0.192)	3902 (32.6)	449 (34.9)	0.048 (-0.009 to 0.106)
MI	7717 (41.8)	856 (50.9)	0.183 (0.133–0.233)	3052 (25.5)	411 (31.9)	0.142 (0.085–0.200)
Prior PCI/CABG	6092 (33.0)	633 (37.6)	0.097 (0.047–0.147)	2900 (24.2)	362 (28.1)	0.089 (0.031–0.146)
PCI	4378 (23.7)	426 (25.3)	0.038 (-0.012 to 0.087)	1574 (19.1)	187 (21.1)	0.049 (-0.021 to 0.118)
CABG	2752 (14.9)	328 (19.5)	0.122 (0.072–0.172)	1272 (15.4)	169 (19.0)	0.095 (0.026–0.164)
Cerebral vascular disease						
Subtypes of stroke						
Ischaemic ^g		1130 (94.9)			402 (79.1)	
Haemorrhagic ^g		56 (4.7)			25 (4.9)	
Other/unknown ^g		-			81 (15.9)	
Prior TIA	494 (2.7)	125 (7.4)	0.218 (0.168–0.268)	172 (4.0)	54 (10.7)	0.256 (0.164–0.349)
Carotid artery disease ^h	641 (3.5)	190 (11.3)	0.303 (0.253–0.353)	238 (5.6)	55 (10.9)	0.193 (0.101–0.285)

	HFrEF (N = 20 159)		SMD ^a 95% (CI)	HFpEF (N = 13252)		SMD ^a 95% CI
	No prior stroke (n = 18 476)	Prior stroke (n = 1683)		No prior stroke (n = 11 965)	Prior stroke (n = 1287)	
Carotid artery stenosis	579 (3.1)	184 (10.9)	0.309 (0.259–0.359)	191 (4.5)	42 (8.3)	0.156 (0.064–0.249)
Carotid artery revascularization	183 (1.0)	52 (3.1)	0.149 (0.099–0.199)	30 (0.7)	8 (1.6)	0.083 (–0.009 to 0.175)
Carotid artery endarterectomy	-	-		41 (1.0)	19 (3.7)	0.184 (0.092–0.276)
PAD ⁱ	1053 (5.7)	171 (10.2)	0.166 (0.116–0.216)	393 (6.7)	72 (10.8)	0.147 (0.066–0.227)
Lower limb stenosis	341 (2.4)	53 (4.4)	0.108 (0.050–0.167)	90 (2.1)	16 (3.2)	0.065 (–0.027 to 0.157)
Lower limb revascularization	350 (1.9)	44 (2.6)	0.049 (–0.001 to 0.098)	102 (2.4)	13 (2.6)	0.011 (–0.081 to 0.103)
Intermittent claudication	587 (4.1)	87 (7.1)	0.131 (0.072–0.189)	131 (3.1)	29 (5.7)	0.129 (0.037–0.221)
PAOD	273 (6.4)	51 (10.9)	0.163 (0.067–0.258)	-	-	
Renal artery stenosis	55 (0.3)	14 (0.8)	0.071 (0.021–0.121)	22 (0.5)	10 (2.0)	0.132 (0.040–0.224)
Abdominal aortic aneurism	242 (1.3)	43 (2.6)	0.091 (0.041–0.140)	54 (1.3)	9 (1.8)	0.042 (–0.050 to 0.134)
Non-cardiovascular systems						
COPD/asthma	2686 (14.5)	269 (16.0)	0.040 (–0.010 to 0.090)	1513 (15.7)	213 (20.0)	0.112 (0.048–0.175)
Diabetes Mellitus	6173 (33.4)	661 (39.3)	0.122 (0.072–0.172)	4170 (34.9)	541 (42.0)	0.148 (0.091–0.206)
Anaemia ^j	4245 (23.4)	367 (22.2)	0.028 (–0.023 to 0.078)	2296 (22.3)	286 (25.2)	0.068 (0.007–0.129)
Current smoker	2559 (13.9)	243 (14.4)	0.017 (–0.033 to 0.067)	1371 (11.5)	155 (12.1)	0.018 (–0.040 to 0.075)
HF characteristics and investigations						
Ischaemic aetiology ^k	10 498 (56.8)	1142 (67.9)	0.229 (0.179–0.279)	4417 (36.9)	539 (41.9)	0.102 (0.044–0.159)
Time since HF diagnosis			0.277 (0.227–0.327)			0.101 (0.040–0.163)
≤1 year	5647 (30.6)	335 (19.9)		4610 (6)	448 (39.8)	
>1–5 years	6978 (37.8)	638 (37.9)		3712 (35.9)	431 (38.2)	
>5 years	5847 (31.7)	710 (42.2)		2011 (19.5)	248 (22.0)	
Previous hospitalization for HF	10720 (58.0)	993 (59.0)	0.020 (–0.030 to 0.070)	6223 (52.0)	679 (52.8)	0.015 (–0.043 to 0.072)
NYHA class III/IV	5574 (30.2)	623 (37.0)	0.145 (0.095–0.195)	5188 (43.4)	619 (48.1)	0.095 (0.038–0.153)
Quality of life scores						
KCCQ clinical summary score	74.7 ± 19.7	70.5 ± 20.9	0.205 (0.152–0.257)	69.1 ± 20.9	65.9 ± 20.9	0.154 (0.073–0.235)
MLWHF	-	-		42.0 (26.0–58.0)	44.0 (28.0–61.0)	0.101 (–0.005 to 0.206)
Signs of congestion						
Dyspnoea on effort	12 110 (85.4)	1057 (86.9)	0.041 (–0.017 to 0.100)	7812 (94.9)	836 (94.1)	0.035 (–0.035 to 0.104)

	HF _r EF (N = 20 159)		SMD ^a 95% (CI)	HF _p EF (N = 13252)		SMD ^a 95% CI
	No prior stroke (n = 18 476)	Prior stroke (n = 1683)		No prior stroke (n = 11 965)	Prior stroke (n = 1287)	
Dyspnoea at rest	558 (3.9)	54 (4.4)	0.025 (-0.034 to 0.084)	575 (7.0)	63 (7.1)	0.004 (-0.065 to 0.073)
Orthopnoea	906 (6.4)	65 (5.3)	0.044 (-0.014 to 0.103)	1732 (21.1)	214 (24.1)	0.072 (0.003-0.142)
PND	699 (4.9)	57 (4.7)	0.011 (-0.047 to 0.070)	431 (6.5)	65 (8.9)	0.090 (0.013-0.166)
Fatigue	6998 (49.4)	693 (57.0)	0.153 (0.095-0.212)	2122 (49.7)	308 (60.6)	0.221 (0.129-0.313)
Oedema	2905 (20.5)	287 (23.6)	0.075 (0.017-0.134)	5464 (45.7)	649 (50.5)	0.095 (0.038-0.153)
S3 gallop	1301 (9.2)	88 (7.2)	0.071 (0.012-0.129)	513 (5.0)	49 (4.4)	0.028 (-0.033 to 0.090)
JVD	1351 (9.5)	126 (10.4)	0.028 (-0.031 to 0.086)	1338 (11.3)	153 (12.1)	0.023 (-0.035 to 0.081)
Rales	1254 (8.8)	111 (9.1)	0.010 (-0.049 to 0.068)	1992 (16.7)	216 (16.8)	0.003 (-0.055 to 0.061)
ECG findings and NT-proBNP						
Atrial fibrillation/flutter	4377 (23.9)	511 (30.5)	0.150 (0.100-0.200)	2743 (23.0)	371 (28.8)	0.133 (0.076-0.191)
LBBB ^l	2649 (21.2)	205 (19.7)	0.035 (-0.028 to 0.099)	564 (7.5)	58 (6.9)	0.024 (-0.047 to 0.096)
Paced rhythm	2070 (11.3)	242 (14.5)	0.095 (0.045-0.145)	767 (6.4)	95 (7.4)	0.037 (-0.020 to 0.095)
NT-proBNP, pg/mL	1406 (782-2705)	1572 (922-3118)	0.153 (0.102-0.204)	650 (314-1380)	913 (383-1693)	0.226 (0.156-0.297)
Atrial fibrillation/flutter ^m	1845 (1128-3223)	1995 (1162-3440)	0.081 (-0.012 to 0.175)	1496 (1053-2215)	1620 (1046-2342)	0.051 (-0.073 to 0.176)
No atrial fibrillation/flutter ^m	1261 (711-2493)	1429 (814-2879)	0.143 (0.082-0.203)	455 (227-885)	565 (292-1227)	0.212 (0.127-0.297)
LVEF and other laboratory investigations						
LVEF, %	29.4 ± 6.3	29.8 ± 6.3	0.065 (0.015-0.114)	57.9 ± 8.5	57.9 ± 8.6	0.009 (-0.048 to 0.067)
Troponin T, ng/L	18.0 (11.5-27.0)	20.0 (13.1-30.2)	0.202 (0.110-0.294)	16.0 (11.0-24.0)	18.0 (13.0-27.0)	0.252 (0.074-0.430)
>99th centile	2983 (64.0)	361 (71.1)	0.150 (0.059-0.242)	634 (56.0)	95 (69.3)	0.263 (0.085-0.441)
Neutrophils, 10 ³ cells/μL	4.2 (3.4-5.3)	4.3 (3.5-5.4)	0.052 (-0.007 to 0.112)	4.2 (3.3-5.2)	4.3 (3.5-5.3)	0.096 (0.03-0.162)
Platelets, 10 ⁹ cells/μL	191.0 (159.0-229.0)	187.0 (159.0-221.0)	0.085 (0.025-0.145)	218.0 (181.0-262.0)	215.0 (180.0-256.0)	0.056 (-0.005 to 0.118)
Haemoglobin, g/L	138.0 (127.0-149.0)	140.0 (128.0-150.0)	0.078 (0.028-0.129)	136.0 (125.0-146.0)	134.0 (123.3-145.0)	0.072 (0.011-0.134)
Sodium, mmol/L	141.0 (139.0-142.0)	141.0 (139.0-143.0)	0.087 (0.037-0.137)	140.0 (138.0-142.0)	141.0 (139.0-143.0)	0.067 (0.006-0.128)
Potassium, mmol/L	4.5 (4.2-4.8)	4.5 (4.2-4.8)	0.019 (-0.032 to 0.069)	4.4 (4.1-4.7)	4.4 (4.1-4.7)	0.078 (0.017-0.139)
ALT, U/L	17.0 (13.0-24.0)	17.0 (13.0-23.0)	0.076 (0.025-0.126)	18.0 (14.0-25.0)	18.0 (13.0-25.0)	0.067 (0.006-0.128)
Bilirubin, μmol/L	10.0 (7.0-14.0)	10.0 (8.0-14.0)	0.003 (-0.047 to 0.053)	9.0 (6.8-12.0)	9.0 (6.8-12.0)	0.055 (-0.006 to 0.116)
Albumin, g/L	43.0 (41.0-45.0)	43.0 (41.0-45.0)	0.047 (-0.012 to 0.106)	42.0 (38.0-45.0)	42.0 (39.0-45.0)	0.024 (-0.039 to 0.088)

	HFpEF (N = 20 159)		SMD ^a 95% (CI)	HFREF (N = 13252)		SMD ^a 95% CI
	No prior stroke (n = 18 476)	Prior stroke (n = 1683)		No prior stroke (n = 11 965)	Prior stroke (n = 1287)	
BUN, mmol/L	7.0 (5.5–8.9)	7.5 (6.1–9.7)	0.233 (0.183–0.283)	7.1 (5.7–9.3)	7.5 (6.0–10.0)	0.110 (0.048–0.171)
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	93.0 (79.0–111.0)	99.9 (83.3–121.0)	0.261 (0.211–0.311)	88.4 (71.0–108.7)	95.0 (79.0–118.0)	0.194 (0.133–0.255)
eGFR, mL/min/1.73 m ²	68.0 (55.0–82.0)	63.0 (50.0–76.0)	0.279 (0.23–0.329)	65.2 (51.7–80.0)	61.1 (47.7–76.5)	0.191 (0.130–0.252)
eGFR <60, mL/min/1.73 m ²	6112 (33.1)	724 (43.0)	0.206 (0.156–0.256)	4192 (40.4)	561 (49.0)	0.172 (0.111–0.234)
HbA1c, %	6.1 (5.7–6.8)	6.1 (5.7–7.1)	0.069 (–0.026 to 0.165)	6.2 (5.8–7.0)	6.3 (5.8–7.2)	0.091 (0.007–0.176)
Medication and other interventions						
Diuretics	15 369 (83.2)	1400 (83.2)	0.000 (–0.050 to 0.050)	10342 (86.4)	1148 (89.2)	0.084 (0.027–0.142)
Loop	14 013 (75.8)	1278 (75.9)	0.002 (–0.048 to 0.052)	6692 (64.6)	800 (70.9)	0.134 (0.072–0.195)
Thiazides	1271 (6.9)	120 (7.1)	0.010 (–0.040 to 0.060)	2386 (23.0)	222 (19.7)	0.082 (0.021–0.144)
Digitalis	5216 (28.2)	452 (26.9)	0.031 (–0.019 to 0.081)	1692 (14.1)	210 (16.3)	0.061 (0.003–0.118)
Beta-blocker	17 233 (93.3)	1568 (93.2)	0.004 (–0.046 to 0.054)	8156 (68.2)	889 (69.1)	0.019 (–0.038 to 0.077)
MRA ⁿ	9747 (52.8)	896 (53.2)	0.010 (–0.040 to 0.060)	1942 (18.8)	230 (20.4)	0.041 (–0.021 to 0.102)
ACEI/ARB/ARNI ^p	18 213 (98.6)	1644 (97.7)	0.066 (0.016–0.116)	5548 (49.3)	632 (49.9)	0.027 (–0.053 to 0.107)
CCB	1698 (9.2)	228 (13.5)	0.138 (0.088–0.188)	4294 (35.9)	499 (38.8)	0.060 (0.002–0.117)
Nitrates	3137 (17.0)	301 (17.9)	0.024 (–0.026 to 0.074)	2641 (22.1)	309 (24.0)	0.046 (–0.012 to 0.103)
Statins	10 442 (56.5)	1119 (66.5)	0.206 (0.156–0.256)	4775 (49.7)	631 (59.2)	0.193 (0.130–0.256)
In patients with arterial disease ^q	8374 (71.7)	933 (73.5)	0.041 (–0.017 to 0.099)	3011 (60.7)	419 (65.8)	0.105 (0.023–0.188)
Antiarrhythmics	2077 (11.2)	190 (11.3)	0.002 (–0.048 to 0.051)	1131 (9.5)	135 (10.5)	0.035 (–0.023 to 0.092)
Antiplatelet	10 255 (55.5)	940 (55.9)	0.007 (–0.043 to 0.057)	5102 (42.6)	589 (45.8)	0.063 (0.005–0.120)
Aspirin	9388 (50.8)	828 (49.2)	0.032 (–0.018 to 0.082)	6064 (50.7)	613 (47.6)	0.061 (0.004–0.119)
Anticoagulant	5957 (32.2)	815 (48.4)	0.334 (0.284–0.384)	3143 (26.3)	460 (35.7)	0.206 (0.148–0.263)
Atrial fibrillation/flutter ^m	3240 (74.0)	401 (78.5)	0.105 (0.013–0.196)	1828 (66.6)	259 (69.8)	0.068 (–0.040 to 0.177)
Atrial fibrillation history	4509 (69.4)	603 (75.6)	0.139 (0.066–0.213)	2744 (58.9)	387 (62.4)	0.072 (–0.012 to 0.155)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2	5495 (32.6)	815 (48.4)	0.328 (0.277–0.378)	2194 (28.7)	313 (35.2)	0.141 (0.071–0.210)
Alpha adrenoceptor blocker	189 (1.0)	23 (1.4)	0.032 (–0.018 to 0.082)	389 (6.6)	51 (7.7)	0.041 (–0.039 to 0.121)
Insulin of patients with diabetes	1555 (25.2)	182 (27.5)	0.053 (–0.027 to 0.133)	866 (30.8)	126 (33.2)	0.053 (–0.055 to 0.160)
Pacemaker	2186 (11.8)	278 (16.5)	0.135 (0.085–0.185)	1005 (8.4)	135 (10.5)	0.072 (0.014–0.129)

	HFpEF (N = 20 159)		SMD ^a 95% (CI)	HFpEF (N = 13252)		SMD ^a 95% CI
	No prior stroke (n = 18 476)	Prior stroke (n = 1683)		No prior stroke (n = 11 965)	Prior stroke (n = 1287)	
ICD	3209 (17.4)	324 (19.3)	0.049 (-0.001 to 0.099)	76 (0.6)	13 (1.0)	0.042 (-0.016 to 0.099)
CRT-P or CRT-D	1176 (6.4)	145 (8.6)	0.086 (0.036-0.135)	-	-	

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± SD, διάμεσος (IQR) για συνεχείς μετρήσεις και n (%) για κατηγορικές μετρήσεις. ^aΑπόλυτο SMD. ^bΣυμπεριλαμβανομένης της Κεντρικής Αμερικής. ^cΣυμπεριλαμβανομένης της Κεντρικής Ευρώπης και της Ρωσίας. ^dCHA2DS2-VASc=συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (1 βαθμός), υπέρταση (1 βαθμός), ηλικία ≥75 ετών (2 βαθμοί), σακχαρώδης διαβήτης (1 βαθμός), προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο (2 βαθμοί), αγγειακή νόσος (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή νόσος περιφερικής αρτηρίας, 1 βαθμός), ηλικία 65-74 ετών (1 βαθμός) και φύλο (1 βαθμός για το γυναικείο φύλο). ^eCHD=στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, παράκαμψη στεφανιαίας αρτηρίας και ισχαιμική αιτιολογία. ^fΟρίζεται ως τρέχουσα στηθάγχη στην CHARM-Preserved. ^gΩς ποσοστό όλων των εγκεφαλικών επεισοδίων. Νόσος της καρωτιδικής αρτηρίας = στένωση καρωτιδικής αρτηρίας, επαναγγείωση καρωτιδικής αρτηρίας και ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας (καθορίζεται με δεδομένα διαθέσιμα σε κάθε μελέτη). ^hPAD=ιστορικό περιφερικής αρτηριακής νόσου, στένωση κάτω άκρων, επαναγγείωση κάτω άκρων, διαλείπουσα χωλότητα και περιφερική αποφρακτική νόσος των αρτηριών. ⁱΑιμοσφαιρίνη <130 g/L για τους άνδρες και 120 g/L για τις γυναίκες. ^kIn TOPCAT- Americas, ισχαιμική αιτιολογία=στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση και μόσχευμα στεφανιαίας παράκαμψης. ^lΕξαιρούνται οι ασθενείς με βηματοδότη ρυθμό. ^mΜε βάση το ηλεκτροκαρδιογράφημα. ⁿΕξαιρείται η TOPCAT-Americas. ^oΣπιρονολακτόνη σε I-Preserve και CHARM-Preserved. ^pΕξαιρούνται I-Preserved και CHARM-Preserved. ^qΑρτηριακή νόσος=στεφανιαία νόσος, νόσος της περιφερικής αρτηρίας και νόσος της καρωτίδας. ACEI, αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης. ALT, αμινοτρανσφεράση αλανίνης; ARB, αναστολέας υποδοχέα αγγιοτενσίνης. ARNI, αναστολείς του υποδοχέα αγγιοτενσίνης και της νεπριλυσίνης. ΔΜΣ, δείκτης μάζας σώματος; BUN, άζωτο ουρίας αίματος; CABG, παράκαμψη στεφανιαίας αρτηρίας. CCB, αναστολέας διαύλων ασβεστίου διυδροπυριδίνης. ΣΝ, στεφανιαία νόσος. ΧΑΠ, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. CRT-D, θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με απινιδωτή. CRT-P, θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με βηματοδότη. DBP, διαστολική αρτηριακή πίεση. ΗΚΓ, ηλεκτροκαρδιογράφημα. eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης. HbA1c, αιμοσφαιρίνη A1c. HFpEF, καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. HFpEF, καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. HR, καρδιακή συχνότητα. ICD, εμφυτεύσιμος απινιδωτής. JVD, διάταση σφαγίτιδας. KCCQ, Ερωτηματολόγιο Καρδιομυοπάθειας του Κάνσας Σίτι; LVEF, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας. MAP, μέση αρτηριακή πίεση. MI, έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ερωτηματολόγιο MLWHF, της Minnesota Ζώντας με ΚΑ. MRA, ανταγωνιστής υποδοχέα αλατοκορτικοειδών. NT-proBNP, αμινοτελικό προ Β-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο. NYHA, New York Heart Association. SBP, συστολική αρτηριακή πίεση. PAD, περιφερική αρτηριακή νόσος. PAOD, περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσος. PCI, διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. PND, παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια. PP, παλμική πίεση. SMD, τυποποιημένη μέση διαφορά. TIA, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Πηγή: Yang M, et al. Eur Heart J. 2023.

3.2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά - Φυσιολογικές μετρήσεις

Οι ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ ήταν ελαφρώς μεγαλύτεροι και πιο πιθανό να προέρχονταν από τη Βόρεια Αμερική, αλλά δεν διέφεραν ανάλογα με το φύλο. Η αρτηριακή πίεση, η πίεση σφυγμού, η καρδιακή συχνότητα, ο δείκτης μάζας σώματος και το ιστορικό τρέχοντος καπνίσματος δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ ασθενών με και χωρίς ιστορικό ΑΕΕ.

3.3 Συννοσηρότητες σχετιζόμενες με ΑΕΕ

Το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής (και τρέχουσας κολπικής μαρμαρυγής στο βασικό ηλεκτροκαρδιογράφημα), διαβήτη, υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου και περιφερικής αρτηριοπάθειας ήταν πιο συχνό σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού σε σύγκριση με αυτούς χωρίς. Ο μέσος eGFR ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού, όπως και το ποσοστό των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²).

3.4 Νόσος των καρωτίδων και ιστορικό παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου

Στις μελέτες που τεκμηρίωσαν ιστορικό καρωτιδικής αρτηριακής νόσου (συμπεριλαμβανομένης της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής) και παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, καθένα από αυτά ήταν πιο συχνό σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού σε σύγκριση με εκείνους χωρίς.

3.5 Ιστορικό και χαρακτηριστικά καρδιακής ανεπάρκειας

Οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν ισχαιμικής αιτιολογίας και μακροχρόνια ΚΑ. Ήταν επίσης πιο πιθανό να έχουν χειρότερη λειτουργική κλάση κατά NYHA και αναφερόμενη ποιότητα ζωής. Η βαθμολογία σε κάθε μία από τις υποομάδες του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής KCCQ ήταν χαμηλότερη (χειρότερη) σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου (**Συμπληρωματική Εικόνα S1**). Όσον αφορά τις βαθμολογίες του Minnesota Living with Heart Failure, τα αποτελέσματα για κάθε τομέα και τις περισσότερες μεμονωμένες ερωτήσεις ήταν υψηλότερα (χειρότερα) σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου (**Συμπληρωματικές Εικόνες S2 και S3**). Ομοίως,

μεταξύ της υποομάδας των ασθενών με δεδομένα από το EQ-5D, εκείνοι με ιστορικό εγκεφαλικού ανέφεραν περισσότερα προβλήματα σχετικά με την κινητικότητα, την αυτοφροντίδα και τις συνήθειες δραστηριότητας. Το ιστορικό ΑΕΕ συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερη συχνότητα κόπωσης, περισσότερο οίδημα και υψηλότερη συγκέντρωση NT-proBNP, ακόμη και σε ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Ωστόσο, το μέσο LVEF δεν διέφερε μεταξύ ασθενών με και χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου.

3.6 Αρχική θεραπεία

Οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου είχαν περισσότερες πιθανότητες να λάβουν θεραπεία με αναστολέα διαύλων ασβεστίου, στατίνη και αντιπηκτικό. Ωστόσο, η χρήση στατινών ήταν σχετικά χαμηλή σε ασθενείς με αρτηριακή νόσο (74% σε HFrEF και 66% σε HFpEF), όπως και η χρήση αντιπηκτικών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (76% σε HFrEF και 62% σε HFpEF). Οι ασθενείς με προηγούμενο εγκεφαλικό είχαν επίσης περισσότερες πιθανότητες να έχουν βηματοδότη (στους ασθενείς με HFrEF κυριαρχούσε η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού).

3.7 Κλινικά αποτελέσματα σύμφωνα με το ιστορικό εγκεφαλικού

Τα κλινικά αποτελέσματα των ασθενών με και χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**, στην **Εικόνα 6** (όλοι οι ασθενείς με ΚΑ συνδυαστικά) και στη **Δομημένη Γραφική Περίληψη**.

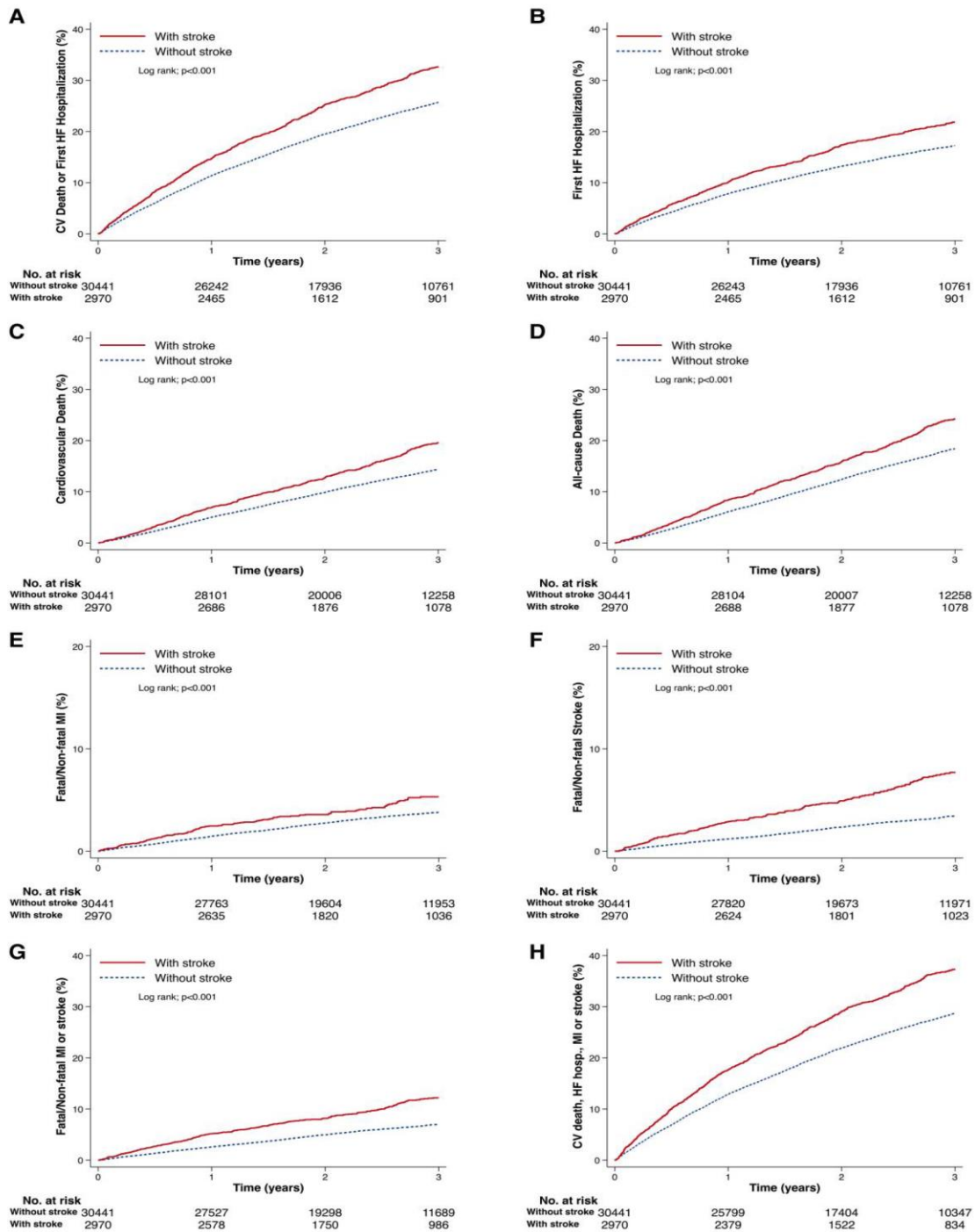
Πίνακας 2. Κλινικά αποτελέσματα των ασθενών με και χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου

	Total events		Events per 100 person-years (95% CI)		Stroke vs. nonstroke	
	No prior stroke (n = 30 441)	Prior stroke (n = 2970)	No prior stroke (n = 30 441)	Prior stroke (n = 2970)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
CV death or HF hosp.						
Overall	7578 (24.9)	934 (31.5)	9.97 (9.75–10.20)	13.54 (12.70–14.44)	1.34 (1.26–1.44)	1.18 (1.10–1.27)
HFrEF	4756 (25.7)	521 (31.0)	11.89 (11.55–12.23)	15.66 (14.37–17.06)	1.30 (1.19–1.43)	1.17 (1.07–1.28)
HFpEF	2822 (23.6)	413 (32.1)	7.84 (7.56–8.14)	11.57 (10.51–12.74)	1.46 (1.32–1.62)	1.19 (1.07–1.33)
First HF hosp.						
Overall	4806 (15.8)	586 (19.7)	6.32 (6.15–6.50)	8.50 (7.84–9.21)	1.32 (1.21–1.44)	1.12 (1.03–1.23)
HFrEF	2761(14.9)	307 (18.2)	6.90 (6.65–7.16)	9.23 (8.25–10.32)	1.31 (1.17–1.48)	1.16 (1.03–1.31)
HFpEF	2045 (17.1)	279 (21.7)	5.68 (5.44–5.93)	7.82 (6.95–8.79)	1.35 (1.19–1.53)	1.08 (0.95–1.23)
Cardiovascular death						
Overall	4327 (14.2)	576 (19.4)	5.23 (5.08–5.39)	7.49 (6.90–8.13)	1.44 (1.32–1.57)	1.31 (1.20–1.43)
HFrEF	3024 (16.4)	348 (20.7)	6.98 (6.74–7.24)	9.50 (8.55–10.55)	1.37 (1.22–1.53)	1.23 (1.10–1.37)
HFpEF	1303 (10.9)	228 (17.7)	3.31 (3.13–3.49)	5.67 (4.98–6.45)	1.73 (1.50–1.99)	1.44 (1.25–1.66)
All-cause death						
Overall	5672 (18.6)	740 (24.9)	6.86 (6.68–7.04)	9.62 (8.95–10.34)	1.41 (1.31–1.52)	1.26 (1.17–1.36)
HFrEF	3623 (19.6)	423 (25.1)	8.36 (8.10–8.64)	11.54 (10.49–12.69)	1.39 (1.26–1.54)	1.23 (1.11–1.37)
HFpEF	2049 (17.1)	317 (24.6)	5.20 (4.98–5.43)	7.88 (7.06–8.79)	1.53 (1.36–1.72)	1.28 (1.14–1.45)
Fatal/nonfatal MI						
Overall	1032 (3.4)	148 (5.0)	1.27 (1.19–1.35)	1.97 (1.68–2.32)	1.54 (1.30–1.83)	1.26 (1.06–1.51)
HFrEF	534 (2.9)	59 (3.5)	1.25 (1.15–1.36)	1.64 (1.27–2.12)	1.31 (1.00–1.71)	1.07 (0.82–1.40)
HFpEF	498 (4.2)	89 (6.9)	1.29 (1.18–1.41)	2.28 (1.85–2.80)	1.75 (1.39–2.19)	1.44 (1.15–1.81)
Fatal/nonfatal stroke						
Overall	963 (3.2)	200 (6.7)	1.18 (1.11–1.26)	2.68 (2.34–3.08)	2.27 (1.95–2.64)	2.02 (1.73–2.36)
HFrEF	491 (2.7)	99 (5.9)	1.15 (1.05–1.25)	2.79 (2.29–3.40)	2.44 (1.97–3.03)	2.24 (1.80–2.79)
HFpEF	472 (3.9)	101 (7.9)	1.22 (1.11–1.33)	2.58 (2.13–3.14)	2.12 (1.71–2.63)	1.84 (1.48–2.29)
Fatal/nonfatal MI or stroke						
Overall	1939 (6.4)	329 (11.1)	2.41 (2.31–2.52)	4.51 (4.05–5.02)	1.86 (1.65–2.09)	1.60 (1.42–1.80)
HFrEF	998 (5.4)	148 (8.8)	2.36 (2.22–2.51)	4.24 (3.61–4.98)	1.79 (1.51–2.13)	1.55 (1.30–1.85)
HFpEF	941 (7.9)	181 (14.1)	2.47 (2.32–2.63)	4.75 (4.11–5.50)	1.91 (1.63–2.24)	1.64 (1.39–1.92)
CV death, HF hosp., MI, or stroke						
Overall	8436 (27.7)	1067 (35.9)	11.36 (11.12–11.60)	16.13 (15.19–17.13)	1.40 (1.32–1.50)	1.23 (1.15–1.31)
HFrEF	5159 (27.9)	583 (34.6)	13.12 (12.77–13.48)	18.23 (16.81–19.77)	1.37 (1.26–1.49)	1.22 (1.12–1.33)
HFpEF	3277 (27.4)	484 (37.6)	9.37 (9.06–9.70)	14.16 (12.96–15.48)	1.49 (1.36–1.64)	1.24 (1.12–1.37)

Ο διορθωμένος σχετικός κίνδυνος προέρχεται από ένα μοντέλο προσαρμοσμένο για περιοχή, ηλικία, φύλο, καρδιακή συχνότητα, SBP, BMI, NYHA λειτουργική κλάση III/IV, LVEF, eGFR, NT-proBNP (λογαριθμικό), κοιλική μαρμαρυγή, ισχαιμική αιτιολογία, MI, σακχαρώδη διαβήτη, και σκέλος θεραπείας. Μεμονωμένα και σύνθετα κλινικά αποτελέσματα (ποσοστό ανά 100 ανθρωπο-έτη) σε ασθενείς με και χωρίς προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο. BMI=δείκτης μάζας σώματος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CV=καρδιαγγειακό, eGFR=εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, HF=καρδιακή ανεπάρκεια; Hosp.=νοσηλεία, HR=σχετικός κίνδυνος, LVEF=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, MI=έμφραγμα του μυοκαρδίου, NT-proBNP=Αμινοτελικό προ-νατριουρητικό πεπτίδιο, NYHA= Λειτουργική κλάση κατά Νέα Υόρκη, SBP=συστολική αρτηριακή πίεση. Πηγή: Yang M, et al. Eur Heart J. 2023.

Ανεξάρτητα από τον φαινότυπο της ΚΑ, οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού είχαν υψηλότερο κίνδυνο όλων των μη θανατηφόρων και θανατηφόρων εκβάσεων που

εξετάστηκαν. Ωστόσο, όταν η HFrfEF και η HFpEF εξετάστηκαν ξεχωριστά, υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του φαινοτύπου ΚΑ και του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, με τον κίνδυνο αυτού του αποτελέσματος να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με HFpEF (σχετικός κίνδυνος 1.73, 95% CI 1.50-1.99) σε σύγκριση με ασθενείς με HFrfEF (σχετικός κίνδυνος 1.37, 95% CI 1.22-1.53). Αυτό οδήγησε σε παρόμοια τάση για το συνδυαστικό της πρώτης εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας για ΚΑ, κυρίως λόγω της συνιστώσας της θνησιμότητας. Ο κίνδυνος νοσηλείας για ΚΑ ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς τέτοιο ιστορικό, αν και η σχετική αύξηση του κινδύνου ήταν παρόμοια σε ασθενείς με HFrfEF και HFpEF. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού, σε σχετικούς όρους, ήταν για θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό (δηλαδή υποτροπιάζον εγκεφαλικό), το οποίο διπλασιάστηκε. Οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού είχαν επίσης υψηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αν και η αύξηση του κινδύνου αθηροθρομβωτικών επεισοδίων ήταν σημαντική σε σχετικούς όρους, ο απόλυτος κίνδυνος ήταν μέτριος, επειδή τέτοια συμβάντα ήταν σπάνια σε σύγκριση με τη νοσηλεία για ή το θάνατο από ΚΑ, μιας και οι υπό εξέταση 7 μελέτες ήταν μελέτες ΚΑ και όχι ΑΕΕ. Ωστόσο, όταν εξετάστηκε το ευρύτερο σύνθετο καταληκτικό σημείο (πρώτη εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας για ΚΑ ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου), ο απόλυτος κίνδυνος σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού ήταν σημαντικά υψηλότερος κατά ~5/100 ανθρωπο-έτη, και αυτή η απόλυτη αύξηση ήταν παρόμοια για τους ασθενείς με HFrfEF και HFpEF. Η εξέταση του συνολικού θανάτου και του θανάτου ανά κατηγορία επιβεβαίωσε υψηλότερο κίνδυνο θανάτου συνολικά σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου και το ποσοστό των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια ήταν ελαφρώς μεγαλύτερο, λόγω μερικών τοις εκατό περισσότερων θανάτων από εγκεφαλικό και έμφραγμα του μυοκαρδίου (Συμπληρωματική Εικόνα S4).

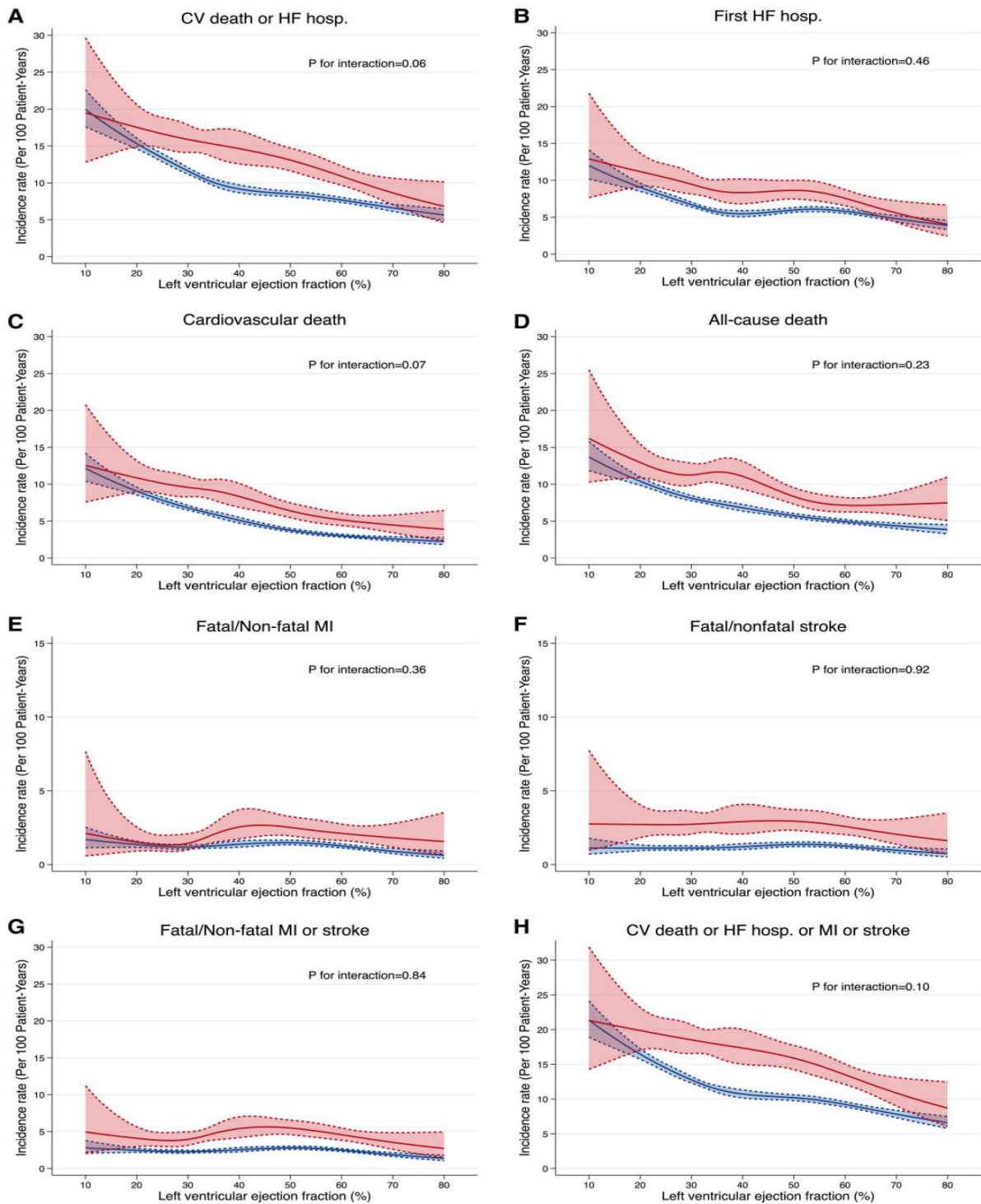


Εικόνα 6. Καμπύλες Kaplan–Meier για την κλινική έκβαση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με (κόκκινη γραμμή) και χωρίς (μαύρη στικτή γραμμή) ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου. (Α) Καρδιαγγειακός θάνατος ή πρώτη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. (Β) Νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. (C) Καρδιαγγειακός θάνατος. (D) Θάνατος από κάθε αιτία. (E) Θανατηφόρο/μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. (F) Θανατηφόρο/μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. (G) Θανατηφόρο/μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο. (H) Καρδιαγγειακός θάνατος, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο αριθμός σε κίνδυνο για το συμβάν ενδιαφέροντος ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με και χωρίς προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάζεται κάτω από κάθε γράφημα. CV=καρδιαγγειακό, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, Hosp.=νοσηλεία, MI=έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πηγή: Yang M, et al. Eur Heart J. 2023.

Αν και τα περισσότερα μεμονωμένα HR εξασθένησαν μετά από διόρθωση για αναγνωρισμένες προγνωστικές μεταβλητές, η συνολική εικόνα ήταν σε γενικές γραμμές αμετάβλητη (**Πίνακας 2**). Οι αναλύσεις ευαισθησίας εξαιρουμένης της μελέτης I-Preserve (επειδή το ιστορικό εγκεφαλικού δεν διαφοροποιήθηκε από το ιστορικό TIA) και της μελέτης CHARM-Preserved (λόγω της μη διαθεσιμότητας του NT-proBNP για προσαρμογή) έδωσαν ουσιαστικά πανομοιότυπα αποτελέσματα. Αξίζει να αναφερθεί πως βρέθηκε επίσης ένα παρόμοιο μοτίβο συμβάντων/κινδύνου που σχετίζεται με TIA, αν και υπήρχε μια κάπως ασθενέστερη σχέση με τα μη αθηροθρομβωτικά συμβάντα σε ασθενείς με HFpEF.

3.8 Κλινικά αποτελέσματα σε όλο το φάσμα του LVEF σύμφωνα με το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου

Η **Εικόνα 7** δείχνει το ποσοστό επίπτωσης ανά 100 άτομα-έτη για τις εκβάσεις ενδιαφέροντος σε όλο το εύρος του LVEF, που εμφανίζεται ως συνεχής μεταβλητή. Ο κίνδυνος νοσηλείας για ΚΑ και θανάτου (είτε από οποιαδήποτε αιτία είτε από καρδιαγγειακά αίτια) αυξήθηκε καθώς μειώθηκε το LVEF. Αντίθετα, το ποσοστό επίπτωσης των αθηροθρομβωτικών εκβάσεων (έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο) παρέμεινε σταθερό σε όλο το εύρος του LVEF. Ο κίνδυνος όλων των εκβάσεων ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου. Η **Εικόνα 7** δείχνει ότι, ουσιαστικά, οι γραμμές που σχετίζονται με κάθε έκβαση σε όλο το φάσμα του LVEF σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου διατρέχουν παράλληλα με αυτές των ασθενών χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού αλλά είναι μετατοπισμένες προς τα πάνω.



Εικόνα 7. Ποσοστά επίπτωσης της έκβασης ενδιαφέροντος σε όλο το φάσμα του LVEF σε ασθενείς με ΚΑ με (άνω γραμμές/κόκκινο) και χωρίς (κάτω γραμμές/μπλε) προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο. (Α) Καρδιαγγειακός θάνατος ή πρώτη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. (Β) νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. (C) καρδιαγγειακό θάνατο. (D) θάνατος από κάθε αιτία. (E) θανατηφόρο/μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. (F) θανατηφόρο/μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. (G) Θανατηφόρο/μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο. (H) Καρδιαγγειακός θάνατος ή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό. Όλα τα ποσοστά επίπτωσης εκφράζονται ανά 100 ανθρωπο-έτη. CV=καρδιαγγειακό, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, Hosp.=νοσηλεία, MI=έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πηγή: Yang M, et al. Eur Heart J. 2023.

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διαλευκάνει τη συσχέτιση μεταξύ ΚΑ, σε όλο το φάσμα του κλάσματος εξώθησης, και του ισχαιμικού ΑΕΕ, δίνοντας έμφαση στους παράγοντες κινδύνου και στα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά που αυξάνουν την επίπτωση και τον επιπολασμό του ισχαιμικού ΑΕΕ στον πληθυσμό αυτό. Η πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση, στην οποία και στηρίχθηκε το παρόν πόνημα, συγκέντρωσε δεδομένα από 7 προοπτικές μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας, 3 με HFrEF (ATMOSPHERE, PARADIGM-HF, and DAPA-HF) και 4 με HFpEF (CHARM-Preserved, I-Preserve, TOPCAT, and PARAGON-HF).

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, ένα σύνθετο αποτελούμενο από καρδιαγγειακό θάνατο, νοσηλεία για ΚΑ και εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου, ήταν πιο συχνό σε εκείνους με προηγούμενο εγκεφαλικό σε σύγκριση με εκείνους χωρίς προηγούμενο εγκεφαλικό, τόσο στην ομάδα των ασθενών με HFrEF (18 έναντι 13 ανά 100 ανθρωπο-έτη) όσο και στην ομάδα με HFpEF (14 έναντι 9 ανά 100 ανθρωπο-έτη). Ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου βρέθηκε να είναι υψηλότερος στους ασθενείς με HFpEF και ιστορικό ΑΕΕ. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών με προηγούμενο εγκεφαλικό δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με στατίνες και σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο και κολπική μαρμαρυγή δεν έπαιρναν αντιπηκτικό.

Αυτή είναι η πρώτη μεγάλη μετα-ανάλυση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με και χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μελέτη COACH ανέφερε υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας και θανάτου σε 105 ασθενείς με ΚΑ με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, σε σύγκριση με 918 ασθενείς χωρίς εγκεφαλικό στην Ολλανδία, αλλά δεν διαφοροποίησε τον φαινότυπο του κλάσματος εξώθησης ούτε έκανε κάποια αναφορά σε αθηροθρομβωτικές εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένου του υποτροπιάζοντος ΑΕΕ.⁵³ Περίπου 1 στους 11 ασθενείς με ΚΑ είχε προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο και η μετα-ανάλυση αυτή παρέχει μια λεπτομερή περιγραφή ενός ευρέος φάσματος εκβάσεων στον πληθυσμό αυτό. Η ανάλυση περιλάμβανε ασθενείς με αμφοτέρους

τους κύριους φαινότυπους ΚΑ ανάλογα με το LVEF και εξέτασε την έκβαση σε όλο το φάσμα του LVEF.

Το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνει ουσιαστικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών με ΚΑ, είτε HF_rEF είτε HF_pEF. Συγκεκριμένα, εξετάζοντας το ευρύτερο σύνθετο τελικό σημείο, που αντικατοπτρίζει όλες τις σημαντικές δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ΚΑ (καρδιαγγειακός θάνατος, νοσηλεία για ΚΑ, μη θανατηφόρο ΑΕΕ ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου), οι ασθενείς είχαν 40% υψηλότερο σχετικό κίνδυνο και αυξημένο κατά ~5/100 ανθρωπο-έτη παρακολούθησης απόλυτο κίνδυνο. Αν και, όπως αναμενόταν, το ιστορικό εγκεφαλικού ήταν ένας ιδιαίτερα ισχυρός προγνωστικός παράγοντας αθηροθρομβωτικών συμβάντων (κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου 50% υψηλότερος και κίνδυνος εγκεφαλικού διπλασιασμένος), ο κίνδυνος νοσηλείας για ΚΑ ήταν επίσης αυξημένος (~30% υψηλότερος). και ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου ήταν επίσης σημαντικά (~40%) υψηλότερος. Αυτό πιθανότατα αντανακλά το εύρημα ότι οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού είχαν ενδείξεις πιο σοβαρής ΚΑ και ο σχετικός κίνδυνος μετριάστηκε μετά τη διόρθωση για μεταβλητές που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δυσμενή έκβαση στην ΚΑ. Ωστόσο, η αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου δεν μετριάστηκε τόσο από τη διόρθωση, αντανακλώντας πιθανώς την άμεση συμβολή του εγκεφαλικού επεισοδίου (και του εμφράγματος του μυοκαρδίου) στον καρδιαγγειακό θάνατο στην ΚΑ.

Όπως αναμενόταν, η συχνότητα νοσηλείας για ΚΑ και ολικής θνητότητας ήταν υψηλότερα στο χαμηλότερο εύρος του LVEF, δεν παρατηρήθηκε τέτοιο μοτίβο για το εγκεφαλικό επεισόδιο (ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου). Έτσι, η επίπτωση αυτών των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων ήταν παρόμοια σε όλο το εύρος του LVEF και, επομένως, παρόμοια σε ασθενείς με HF_rEF και HF_pEF. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη συχνά επαναλαμβανόμενη πρόταση ότι το χαμηλό LVEF σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Πράγματι, σε μία πρόσφατη ανάλυση της επίπτωσης εγκεφαλικού επεισοδίου στην ΚΑ, το LVEF δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας.⁵⁴⁻⁵⁶

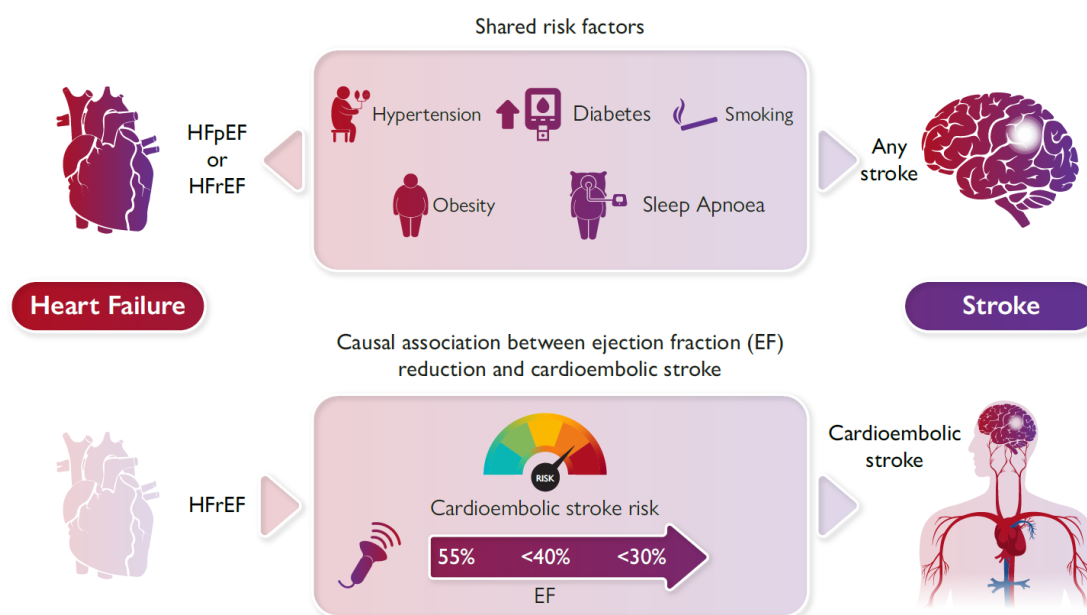
Το ιστορικό υπέρτασης ήταν πιο συχνό σε ασθενείς με προηγούμενο εγκεφαλικό, αν και οι ασθενείς με και χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού είχαν παρόμοια μέση αρτηριακή πίεση και η επίπτωση του εγκεφαλικού ήταν παρόμοια σε όλο το εύρος της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την έναρξη. Ωστόσο, μια σημαντική μειοψηφία συμμετεχόντων με και χωρίς εγκεφαλικό είχε αρρυθμιστη συστολική αρτηριακή πίεση (≥ 140 mmHg), ειδικά μεταξύ αυτών με HFpEF (38%) σε σύγκριση με HFrEF (17%). Οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να έχουν ταυτόχρονη κολπική μαρμαρυγή και είχαν επίσης περισσότερες ενδείξεις αθηροσκλήρωσης, συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου, της περιφερικής αρτηριακής νόσου και της νόσου των καρωτίδων. Αυτά τα ευρήματα σχετίζονται προφανώς με την πιθανή πρόκληση εγκεφαλικού επεισοδίου και υποδεικνύουν δυνητικά ευεργετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Παραδόξως, μόνο στο 70% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή είχε συνταγογραφηθεί ένα αντιπηκτικό και μόνο το 71% των ασθενών με περιφερική αρτηριοπάθεια θεραπεύονταν με στατίνη, υποδηλώνοντας περιθώρια βελτίωσης της δευτερογενούς πρόληψης. Μπορεί επίσης να υπάρχει ρόλος για την αντιπηκτική αγωγή σε επιλεγμένους ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό, αλλά αυτό πρέπει να ελεγχθεί σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.^{55, 56}

Είναι ενδιαφέρον ότι μία από τις μεγαλύτερες διαφορές μεταξύ ασθενών με και χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν στο eGFR και στο ποσοστό των συμμετεχόντων με χρόνια νεφρική νόσο. Υπάρχει μεγάλη συζήτηση σχετικά με το εάν ο χαμηλός eGFR αυτός καθαυτός είναι παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό ή απλώς ένας βιοδείκτης που αντανακλά τις επιπτώσεις της υπέρτασης, του διαβήτη και ίσως άλλων ασθενειών στους νεφρούς.⁵⁷

Οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού ανέφεραν επίσης χειρότερη ποιότητα ζωής, αν και δεν είναι σαφές εάν αυτό αντανακλούσε πιο σοβαρή ΚΑ ή τις υπολειπόμενες επιπτώσεις του εγκεφαλικού. Ωστόσο, η ανάλυση για το EQ-5D έδειξε ότι οι ασθενείς με προηγούμενο εγκεφαλικό ανέφεραν πολύ περισσότερους περιορισμούς στην κινητικότητά τους και στην ικανότητά τους να αναλαμβάνουν συνήθειες δραστηριότητες. Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι η κόπωση ήταν πολύ πιο συχνή σε

ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν. Η κόπωση μετά το εγκεφαλικό είναι μια ευρέως αναγνωρισμένη και μερικές φορές εξουθενωτική συνέπεια του εγκεφαλικού.⁵⁸

Το κύριο μήνυμα από αυτή τη μετα-ανάλυση είναι ότι η κατηγοριοποίηση ασθενών με ΚΑ και ΑΕΕ με βάση το μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης δεν φαίνεται να είναι χρήσιμο κριτήριο για την πρόβλεψη κινδύνου μελλοντικού εγκεφαλικού και άλλων αγγειακών συμβάντων. Πέρα από αυτό, η μελέτη εφιστά την προσοχή σε βαθύτερα ερωτήματα. Η καρδιακή παθολογία και το ΑΕΕ οφείλονται σε παρόμοιους μηχανισμούς υποκείμενης αγγειακής νόσου ή συνδέονται αιτιολογικά (**Εικόνα 8**); Εάν ισχύει το τελευταίο, θα μπορούσε τελικά η ιατρική κοινότητα να ευθυγραμμίσει τους υποτύπους της καρδιακής παθολογίας με τους υποτύπους του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου για να αναπτύξουν προσαρμοσμένες στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης και να μειώσουν την επιβάρυνση των καρδιαγγειακών παθήσεων;⁵⁹



Εικόνα 8. Υποθετική σχέση καρδιακής ανεπάρκειας και αγγειακού εγκεφαλικού. Απεικονίζονται δύο άκρα: (i) η καρδιακή ανεπάρκεια συνυπάρχει τυχαία με το ισχαιμικό εγκεφαλικό λόγω των κοινών παραγόντων κινδύνου, ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης (EF, πάνω μέρος του σχήματος) και (ii) ο κίνδυνος υποτύπων καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού εξαρτάται από τη μείωση του EF, με το χαμηλότερο EF να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού (χαμηλότερο τμήμα του σχήματος). Πηγή: Witsch J. Eur Heart J. 2023⁶⁰

Περιορισμοί

Τέτοιες μετα-αναλύσεις έχουν αρκετούς περιορισμούς. Οι ασθενείς που αναλύθηκαν αποτελούν συμμετέχοντες σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, είναι δηλαδή καλά επιλεγμένοι, συνεπώς μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικοί των ασθενών στη συνήθη κλινική πρακτική. Το κλάσμα εξώθησης θα μπορούσε να έχει μετρηθεί με διαφορετικές μεθόδους στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες. Το ιατρικό ιστορικό βασίστηκε σε απαντήσεις σε διάφορα ερωτηματολόγια και η συμπλήρωσή τους μπορεί να διέφερε ανά μελέτη και ανά χώρα. Ασθενείς με σοβαρά εγκεφαλικά είναι απίθανο να έχουν συμπεριληφθεί, ενώ δεν έχει υπάρξει και κανένα μέτρο ποσοτικοποίησης της σοβαρότητας του ΑΕΕ στις μελέτες αυτές. Ομοίως, ένας σημαντικός περιορισμός ήταν ότι δεν παρατίθενται πληροφορίες για τον τύπο του εγκεφαλικού. Μελλοντικές μελέτες με ενδελεχή αξιολόγηση βασισμένη στην απεικόνιση θα είναι σημαντικές για να βοηθήσουν στην κατανόηση των σημαντικότερων αιτιών εγκεφαλικού σε ασθενείς με ΚΑ, για παράδειγμα, εμβολή ή νόσο των μικρών αγγείων, καθώς αυτές οι αιτιολογικές πληροφορίες θα μπορούσαν να προτείνουν διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές. Ασθενείς με κλινικά σημαντική μη διορθωμένη πρωτοπαθή βαλβιδοπάθεια αποκλείστηκαν από τις μελέτες που αναλύθηκαν, όπως και ασθενείς με μη ελεγχόμενες αρρυθμίες. Αυτό μπορεί να είχε ως αποτέλεσμα την υποεκτίμηση του πραγματικού επιπολασμού του εγκεφαλικού επεισοδίου σε έναν ευρύ πραγματικό πληθυσμό ΚΑ. Ορισμένα δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα σε συγκεκριμένες μελέτες.

Μελλοντικές Προοπτικές

Προηγούμενες μελέτες έχουν εστιάσει στη δευτερογενή πρόληψη κρυπτογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου ή καλύτερα εμβολικού εγκεφαλικού απροσδιόριστης πηγής (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS), έναν υποτύπο ισχαιμικού ΑΕΕ όπου υπάρχει υποκείμενη καρδιακή παθολογία, αν και ελάχιστα μετρήσιμη μέχρι σήμερα.⁶¹ Το ESUS ευθύνεται για το ~20% των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και ορίζεται από ένα εμβολικό μοτίβο στην απεικόνιση του εγκεφάλου απουσία μιας ξεκάθαρης πηγής για την υποτιθέμενη εμβολή, όπως κολπική μαρμαρυγή ή σοβαρά μειωμένο κλάσμα εξώθησης.⁶¹⁻⁶⁴

Δύο μεγάλες μελέτες κοόρτης ESUS, η NAVIGATE-ESUS και η RESPECT-ESUS, διεξήχθησαν σε ασθενείς που η συντριπτική πλειονότητα των συμμετεχόντων είχε άθικτο κλάσμα εξώθησης. Ωστόσο, η υπόθεση και των δύο μελετών ήταν ότι το ESUS περιλαμβάνει ένα σχετικό ποσοστό εγκεφαλικών επεισοδίων που στην πραγματικότητα είναι καρδιακής προέλευσης και ότι τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC) για δευτερογενή πρόληψη θα ήταν επομένως ωφέλιμα. Ωστόσο, και οι δύο μελέτες απέτυχαν να δείξουν την υπεροχή των DOACs έναντι της ασπιρίνης στην πρόληψη επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών ΑΕΕ.^{65, 66} Αυτά τα αποτελέσματα οδήγησαν σε εικασίες είτε ότι το ESUS είναι μια συλλογή διαφορετικών αιτιολογιών εγκεφαλικού που δεν σχετίζονται με την καρδιακή παθολογία, είτε ότι τα DOAC, ενώ είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη καρδιοεμβολικού ΑΕΕ που σχετίζεται με κολπική μαρμαρυγή, μπορεί να μην είναι αποτελεσματικά σε εγκεφαλικά που σχετίζονται με άλλες καρδιακές παθολογίες.

Εξερευνώντας περαιτέρω το ESUS, οι Merkler και συνεργάτες δημοσίευσαν μια post-hoc ανάλυση των δεδομένων της μελέτης NAVIGATE-ESUS, συγκρίνοντας το μικρό ποσοστό των συμμετεχόντων στη μελέτη που είχαν δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (7%) με την πλειοψηφία των συμμετεχόντων με φυσιολογική συστολική λειτουργία (93%).⁶⁷ Μεταξύ αυτών με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, τα ετήσια ποσοστά πρωτογενών συμβάντων ήταν λιγότερο από τα μισά σε αυτούς που έλαβαν rivaroxaban σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη, ενώ τα ποσοστά συμβάντων μεταξύ της υπόλοιπης κοόρτης ασθενών χωρίς δυσλειτουργία LV ήταν παρόμοια για τις ομάδες των DOAC και της ασπιρίνης.⁶⁷ Τα αποτελέσματα αυτά συγκλείουν με εκείνα της μελέτης WARCEF, που έδειξε μείωση των ΑΕΕ - δευτερεύον καταληκτικό σημείο της WARCEF- στους ασθενείς με EF \leq 35% που έλαβαν αντιπηκτική αγωγή.⁶⁴ Τα αποτελέσματα των Merkler και συνεργατών καταδεικνύουν ότι ο συνδυασμός ESUS και σοβαρής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ενέχει κίνδυνο μελλοντικών ΑΕΕ παρόμοιο με αυτόν της κολπικής μαρμαρυγής.^{55, 56, 64, 67}

Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με μια σειρά από μελέτες σχετικά με τη φυσική ιστορία της ΚΑ που υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης

διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού από εκείνους με φυσιολογικό και αυτό υποστηρίζει την ανάγκη για αποκλειστικές μελέτες των DOAC σε ασθενείς με HF_rEF.⁶⁸

Τα ευρήματα της παρούσας μετα-ανάλυσης έρχονται σε αντίθεση με το παλιό δόγμα, που αποδίδει υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με HF_rEF, υποδηλώνοντας ότι το κλάσμα εξώθησης είναι μια υπερεκτιμημένη παράμετρος για την εκτίμηση του κινδύνου εγκεφαλικού στην ΚΑ. Ίσως, τόσο η HF_rEF όσο και η HF_pEF να συνδέονται με το ΑΕΕ μέσω των κοινών παραγόντων κινδύνου που μοιράζονται, παρά ως άμεση πηγή εμβολής. Οι μελλοντικές προοπτικές μελέτες ελπίζουμε ότι θα βοηθήσουν στην απάντηση στο ερώτημα εάν τα προφίλ κινδύνου και τα ΑΕΕ διαχωρίζονται μεταξύ ασθενών με HF_rEF και HF_pEF και εάν η δευτερογενής πρόληψη εγκεφαλικού μπορεί να προσαρμοστεί στην εξατομικευμένη υποκείμενη καρδιακή παθολογία.

Η χαμηλότερη από την αναμενόμενη χρήση στατινών και αντιπηκτικών στην ομάδα ασθενών με ΚΑ και εγκεφαλικό είναι μια ενδιαφέρουσα πλευρά της παρούσας μετα-ανάλυσης. Ανεξάρτητα από το αν αυτό αντικατοπτρίζει ανεπάρκεια του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης ή τη συμμόρφωση με τα φάρμακα, ή εν μέρει αντανακλά τη στοχαστικότητα των γιατρών να αποκλείουν φάρμακα από ασθενείς με έγκυρες αντενδείξεις, το εύρημα χρήζει έρευνας για την ευθυγράμμιση της καθημερινής πρακτικής με τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Τέλος, σημαντικό εύρημα της παρούσας ανασκόπησης, είναι η υψηλή θνησιμότητα που σχετίζεται με την καρδιακή ανεπάρκεια. Η έκβαση της ολικής θνητότητας ήταν πάνω από πέντε φορές πιο συχνή από εκείνη του εγκεφαλικού. Επιπλέον, παρόλο που η μελέτη WARCEF μας έχει διδάξει ότι ορισμένα ισχαιμικά ΑΕΕ μπορούν να προληφθούν, τουλάχιστον στους ασθενείς με HF_rEF, μέσω της χρήσης αντιπηκτικής αγωγής, αυτή η θεραπευτική στρατηγική δεν μειώνει τη θνησιμότητα.⁶⁴

Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα

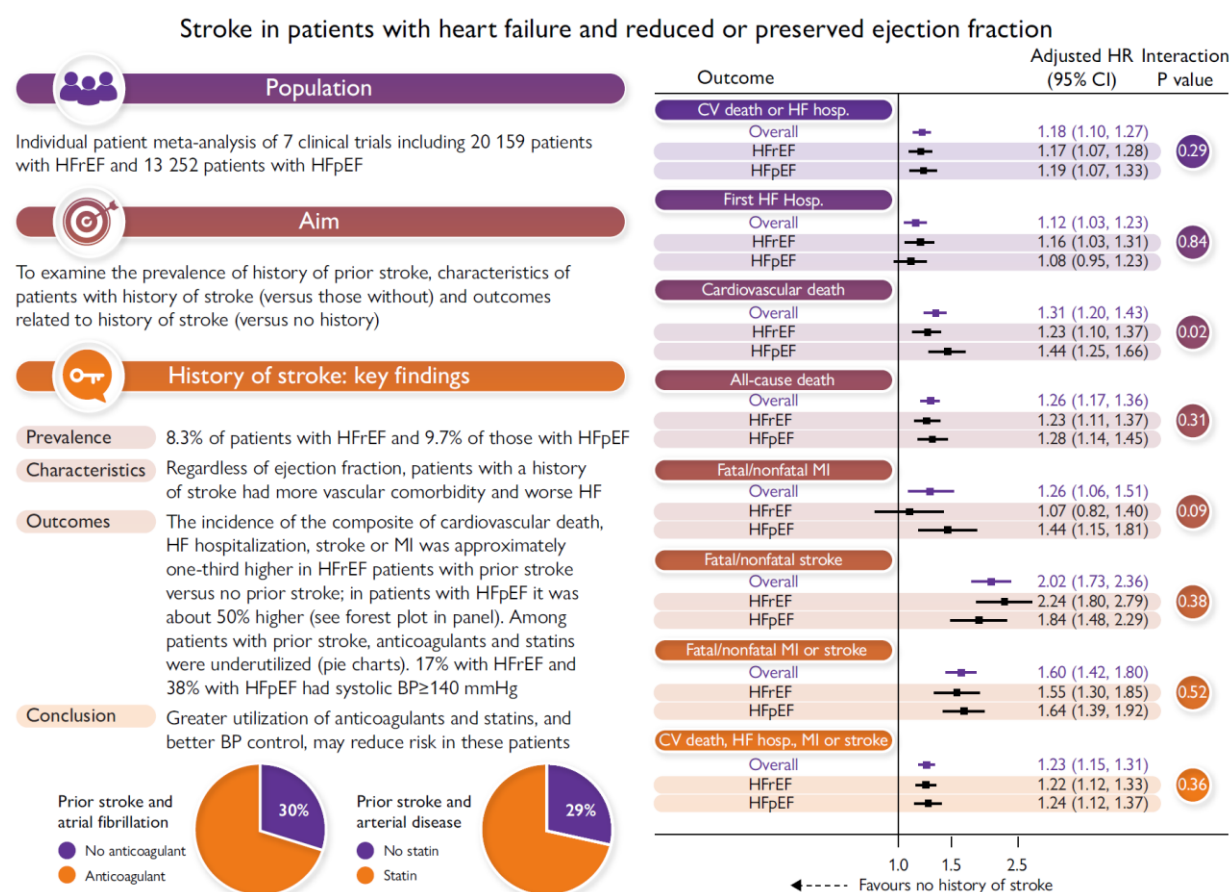
Περίπου 1 στους 11 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού. Το ετήσιο ποσοστό καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι ~18% (σε σύγκριση με 13% σε όσους δεν έχουν ιστορικό εγκεφαλικού). Τα αντίστοιχα ποσοστά σε ασθενείς με HFpEF είναι 14% και 9%, αντίστοιχα, και ο κίνδυνος περαιτέρω εγκεφαλικού είναι διπλάσιος σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα σχετικά χαμηλά ποσοστά χρήσης αντιπηκτικών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και στατινών σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, μαζί με τον ανεπαρκή έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (ειδικά σε ασθενείς με HFpEF) δείχνουν πιθανές θεραπευτικές ευκαιρίες για μείωση αυτού του κινδύνου.

Σύνοψη Διπλωματικής Εργασίας

Βασικό ερώτημα: Παρά τη συχνή συνύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) και αγγειακού εγκεφαλικού (ΑΕΕ), η κλινική σημασία του εγκεφαλικού επεισοδίου στην ΚΑ και τα χαρακτηριστικά των ασθενών έχουν μελετηθεί ελάχιστα.

Βασικό εύρημα: 1683/20159 ασθενείς (8.3%) με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) και 1287/13252 (9.7%) με ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) που συμμετείχαν σε 7 κλινικές μελέτες είχαν ιστορικό ΑΕΕ. Ανεξάρτητα από τον φαινότυπο της ΚΑ, οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού είχαν υψηλότερο κίνδυνο όλων των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων εκβάσεων που εξετάστηκαν.

Μήνυμα: Ένας στους 11 ασθενείς με ΚΑ έχει ιστορικό ΑΕΕ. Η στόχευση της υποχρησιμοποίησης των συνιστώμενων από τις κατευθυντήριες γραμμές θεραπειών όπως τα αντιπηκτικά, οι στατίνες και τα αντιυπερτασικά είναι ένας πιθανός τρόπος βελτίωσης των αποτελεσμάτων σε αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου.



Δομημένη Γραφική Περίληψη

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Συμπληρωματικός Πίνακας S1: Σύνοψη του σχεδιασμού των μελετών που συμπεριελήφθησαν

	HF _r EF				HF _p EF		
	ATMOSPHERE	PARADIGM-HF	DAPA-HF	TOPCAT	I-PRESERVE	CHARM-PRESERVED	PARAGON-HF
N	7016	8399	4744	3445	4128	3023	4796
N (analyzed)	7016	8399	4744	1765	4128	2573	4786
Intervention	Aliskiren/enalapril Aliskiren 300mg OD	Sacubitril/valsartan 49/51 mg BID (LCZ696 200mg BID)	Dapagliflozin 10 mg OD	Spironolactone 15- 45 mg OD	Irbesartan 300 mg OD	Candesartan 32 mg OD	Sacubitril/valsartan 49/51 mg BID (LCZ696 200 mg BID)
Compared with	Enalapril 5-10mg BID	Enalapril 10mg BID	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Valsartan 160mg BID
Period	2009-2015	2009-2014	2017.02-2018.08	2006-2013	2002-2008	1999-2003	2014-2016
Duration	Median 36.6 mo	Median 27 mo	Median 18.2 mo	Mean 3.3 yr	Mean 49.5 mo	Median 36.6 mo	Median 35 mo
Sites	789 centers /43 countries	1043 centers /47 countries	410 centers /20 countries	233 sites /6 countries	293 sites /25 countries	618 centers /26 countries	788 centers /43 countries
Core inclusion criteria	Age≥18 yrs NYHA class: II-IV; LVEF≤35%	Age≥18 yrs NYHA class: II-IV; LVEF≤40%/35% (since December 2012)	Age≥18 yrs NYHA class: II-IV; LVEF≤40%; established DM or HbA1c ≥6.5% (48 mmol/mol)	Age≥50 yrs LVEF≥45%	Age≥60 yrs NYHA class: II- IV; LVEF≥45%	Age≥18 yrs NYHA class: II- IV; LVEF>40%	Age≥50 yrs NYHA class: II-IV; LVEF≥45%
Prior HF hosp (HHF) (BNP -pg/ml; NT- proBNP -pg/ml)	If HHF within prior 12 mo, BNP ≥100 or NT- proBNP ≥400; if not, BNP ≥150 or NT-proBNP ≥600	If HHF within prior 12 mo, BNP ≥100 or NT- proBNP ≥400; if not, BNP ≥150 or NT-proBNP ≥600	If HHF within prior 12 mo, NT-proBNP ≥400; if not, BNP ≥150 or NT-proBNP ≥600; if atrial fibrillation/flutter on baseline ECG, NT-	HHF within prior 12 mo; if not, a BNP ≥100 or NT- proBNP ≥360 within 60 days before randomization	HHF within previous 6 mo; if not, ongoing class III/IV symptoms with corresponding evidence	Hosp for a cardiac reason within previous 6 mo if NYHA class II	Required diuretic therapy ≥ 30 days before screening; If HHF within past 9 mo, NT-proBNP >200; if without recent HHF, NT-proBNP >300; tripled

			proBNP ≥ 900				NT-proBNP if AF at screening; evidence of SHD
Key exclusion criteria (BP-mm Hg; Potassium - mmol/L; Serum Cr - $\mu\text{mol/L}$; eGFR - ml/min/1.73m²)	Symptomatic hypotension; SBP <95 at visit 1 or <90 at randomization; potassium ≥ 5.0 at screening, or ≥ 5.2 at randomization; eGFR <40 at screening, or <35 at randomization, or decrease >25% from screening to randomization	Symptomatic hypotension; SBP <100 at screening or <95 at randomization; potassium >5.2 at screening, or >5.4 at randomization; eGFR <30 at screening, or <35 at randomization	Symptoms of hypotension or a SBP of < 95 mmHg; eGFR < 30 (or rapidly declining renal function)	SBP >160; potassium ≥ 5.0 ; serum Cr ≥ 221 , or eGFR <30	SBP <100, or SBP >160 or DBP >95 despite antihypertensive therapy; serum Cr >221	Symptomatic hypotension; potassium ≥ 5.5 ; serum Cr ≥ 265	Prior LVEF <40% using ECHO; an alternative diagnosis that could account for symptoms, and SBP <110 or ≥ 180 ; SBP >150 were excluded unless receiving ≥ 3 antihypertensive medications at screening
Primary Outcomes	1 st occurrence of either CVD or HHF	1 st occurrence of either CVD or HHF	Worsening HF (hosp or urgent visit resulting in i.v. therapy) or CVD	1 st occurrence of either CVD, HHF, or RSD	1 st of either all-cause death or CVH	1 st of either CVD or HHF	CVD and total HHF (1 st and recurrent)

ATOMOSPHERE = Μελέτη αλσικιρένης για ελαχιστοποίηση των δυσμενών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. PARADIGM-HF = Προοπτική Σύγκριση του ARNI με τον ACEI για τον προσδιορισμό του αντίκτυπου στην παγκόσμια θνησιμότητα και νοσηρότητα σε καρδιακή ανεπάρκεια. DAPA-HF = Δαπαγλιφλοζίνη και πρόληψη ανεπιθύμητων εκβάσεων σε καρδιακή ανεπάρκεια. TOPCAT = Θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας με Διατηρημένη Καρδιακή Λειτουργία με Ανταγωνιστή Αλδοστερόνης. I-Preserve = Ιρβεσαρτάνη σε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. CHARM-Preserved = Καντεσαρτάνη σε καρδιακή ανεπάρκεια: Εκτίμηση μείωσης της θνησιμότητας και της νοσηρότητας. PARAGON-HF = Προοπτική Σύγκριση του ARNI με ARB σε KA με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. HF_rEF, καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. HF_pEF, καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. AF, κοιλιακή μαρμαρυγή; BID δύο φορές την ημέρα. BNP, νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β. ΑΠ, αρτηριακή πίεση; Cr, κρεατινίνη; CVD, καρδιαγγειακός θάνατος; CVH, καρδιαγγειακή νοσηλεία; DBP, διαστολική αρτηριακή πίεση; DM, σακχαρώδης διαβήτης; ECG, ηλεκτροκαρδιογράφημα; ECHO, ηχοκαρδιογραφία; eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης. HbA1c, αιμοσφαιρίνη A1c; HHF, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. Hosp, νοσηλεία. i.v. ενδοφλεβίως; LVEF, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας. mo, μήνας; NT-proBNP, N-τερματικό προ B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο. SBP, συστολική αρτηριακή πίεση; SHD, δομική καρδιοπάθεια; NYHA, Λειτουργική κλάση κατά Νέα Υόρκη; OD, μία φορά την ημέρα. RSD, αναζωογονημένος αφνίδιος θάνατος. γρ, έτος. Πηγή: Yang M, et al. Eur Heart J. 2023.

Συμπληρωματικός Πίνακας S2: Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού*

	No prior stroke N=30441	Prior stroke N=2970	SMD** 95% CI
Baseline characteristics			
Age, yr	66.7 ± 11.2	69.1 ± 9.7	0.231 (0.193 to 0.268)
Gender			0.017 (-0.020 to 0.055)
Female	10408 (34.2)	991 (33.4)	
Male	20033 (65.8)	1979 (66.6)	
Region			0.155 (0.117 to 0.193)
North America	4303 (14.1)	520 (17.5)	
Latin America†	4399 (14.5)	346 (11.6)	
Western Europe	7708 (25.3)	765 (25.8)	
Eastern Europe††	8898 (29.2)	944 (31.8)	
Asia/Pacific and other	5133 (16.9)	395 (13.3)	
Race			0.128 (0.091 to 0.166)
White	22629 (74.3)	2334 (78.6)	
Black	1216 (4.0)	140 (4.7)	
Asian	4752 (15.6)	359 (12.1)	
Others	1844 (6.1)	137 (4.6)	
SBP, mmHg	126.5 ± 17.4	127.6 ± 17.5	0.066 (0.029 to 0.104)
SBP category			0.070 (0.032 to 0.108)
<110	4735 (15.6)	442 (14.9)	
110-119	5462 (17.9)	465 (15.7)	
120-129	6593 (21.7)	659 (22.2)	
130-139	6097 (20.0)	618 (20.8)	
≥140	7549 (24.8)	786 (26.5)	
DBP, mmHg	74.8 ± 10.6	74.7 ± 10.6	0.010 (-0.028 to 0.048)
PP, mmHg	51.7 ± 14.2	52.9 ± 14.6	0.088 (0.050 to 0.125)

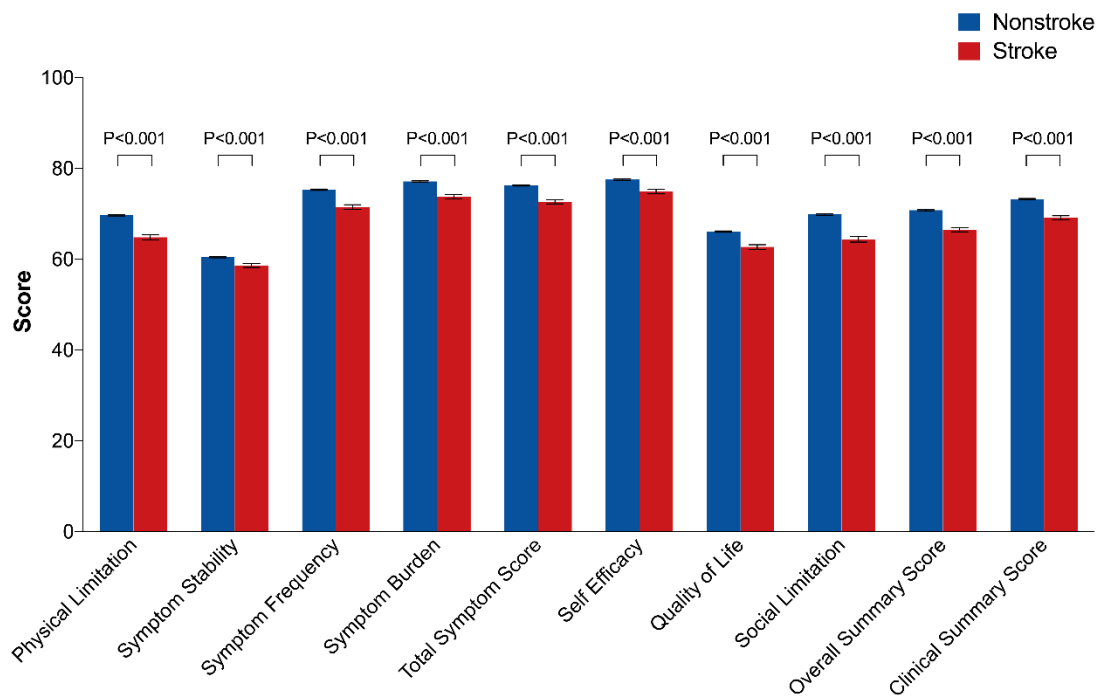
MAP, mmHg	92.0 ± 11.4	92.3 ± 11.4	0.028 (-0.010 to 0.065)
HR, bpm	71.5 ± 12.0	71.3 ± 12.1	0.013 (-0.024 to 0.051)
BMI, kg/m ²	28.0 (24.9-32.0)	28.1 (25.0-32.1)	0.030 (-0.008 to 0.068)
Weight category			0.064 (0.026 to 0.102)
<18.5	432 (1.4)	25 (0.8)	
18.5-25.0	7327 (24.1)	678 (22.9)	
25.0-30	11275 (37.1)	1132 (38.2)	
≥30.0	11343 (37.3)	1131 (38.1)	
CHA2DS2-VASc¶	4.0 (3.0-5.0)	6.0 (5.0-7.0)	1.754 (1.711 to 1.797)
Comorbidities and personal habit			
Atrial fibrillation (history)	11158 (36.7)	1418 (47.8)	0.226 (0.188 to 0.264)
Hypertension	22793 (74.9)	2507 (84.4)	0.238 (0.201 to 0.276)
CHD‡ ‡	17847 (58.6)	1999 (67.3)	0.180 (0.143 to 0.218)
Angina Pectoris§	8510 (28.0)	976 (32.9)	0.107 (0.069 to 0.144)
MI	10769 (35.4)	1267 (42.7)	0.150 (0.112 to 0.187)
Prior PCI/CABG	8992 (29.5)	995 (33.5)	0.085 (0.048 to 0.123)
PCI	5952 (22.3)	613 (23.8)	0.037 (-0.003 to 0.078)
CABG	4024 (15.1)	497 (19.3)	0.113 (0.073 to 0.154)
Carotid artery disease‡‡	879 (3.9)	245 (11.2)	0.280 (0.236 to 0.324)
PAD‡‡‡	1446 (5.9)	243 (10.3)	0.162 (0.119 to 0.204)
PAOD	273 (6.4)	51 (10.9)	0.163 (0.067 to 0.258)
Renal artery stenosis	77 (0.3)	24 (1.1)	0.090 (0.046 to 0.134)
Abdominal aortic aneurism	296 (1.3)	52 (2.4)	0.080 (0.036 to 0.124)
Non-cardiovascular systems			
COPD/asthma	4199 (15.0)	482 (17.5)	0.070 (0.031 to 0.110)
Diabetes Mellitus	10343 (34.0)	1202 (40.5)	0.135 (0.097 to 0.172)
Anemia§§	6541 (23.0)	653 (23.4)	0.010 (-0.028 to 0.049)
Current smoker	3930 (12.9)	398 (13.4)	0.014 (-0.023 to 0.052)
HF parameters			

Ischemic etiology¶¶	14915 (49.0)	1681 (56.6)	0.153 (0.115 to 0.190)
Duration of HF			0.186 (0.147 to 0.225)
≤ 1 yr	10257 (35.6)	783 (27.9)	
> 1-5 yrs	10690 (37.1)	1069 (38.0)	
> 5 yrs	7858 (27.3)	958 (34.1)	
Previous hospitalization for HF	16943 (55.7)	1672 (56.3)	0.013 (-0.025 to 0.050)
NYHA III/IV	10762 (35.4)	1242 (41.8)	0.133 (0.095 to 0.171)
Quality of life scores			
KCCQ clinical summary score	73.2 ± 20.2	69.1±21.0	0.199 (0.155 to 0.243)
MLWHF	42.0 (26.0-58.0)	44.0 (28.0-61.0)	0.101 (-0.005 to 0.206)
Signs of congestion			
Dyspnea on effort	19922 (88.9)	1893 (89.9)	0.033 (-0.012 to 0.078)
Dyspnea at rest	1133 (5.1)	117 (5.6)	0.022 (-0.022 to 0.067)
Orthopnea	2638 (11.8)	279 (13.3)	0.045 (0.000 to 0.090)
PND	1130 (5.4)	122 (6.3)	0.036 (-0.011 to 0.082)
Fatigue	9120 (49.4)	1001 (58.1)	0.174 (0.124 to 0.223)
Edema	8369 (32.0)	936 (37.4)	0.113 (0.072 to 0.154)
S3 gallop	1814 (7.4)	137 (5.9)	0.062 (0.020 to 0.104)
JVD	2689 (10.3)	279 (11.2)	0.029 (-0.013 to 0.070)
Rales	3246 (12.4)	327 (13.1)	0.019 (-0.022 to 0.060)
LBBB#	3213 (16.1)	263 (14.0)	0.058 (0.01 to 0.105)
Paced rhythm	2837 (9.4)	337 (11.4)	0.066 (0.028 to 0.104)
NT-proBNP, pg/ml	1170.0 (605.0-2258.0)	1334.9 (708.0-2528.0)	0.134 (0.093 to 0.175)
LVEF, %	40.6 ± 15.7	42.0 ± 15.7	0.085 (0.048 to 0.123)
Troponin T, ng/L	17.4 (11.2-26.5)	20.0 (13.0-29.5)	0.209 (0.128 to 0.291)
>99th centile, n, (%)	3617 (62.6)	456 (70.7)	0.172 (0.090 to 0.253)
Neutrophils, 10 ³ cells/uL	4.2 (3.4-5.3)	4.3 (3.5-5.3)	0.070 (0.026 to 0.114)
Platelets, 10 ⁹ cells/uL	202.0 (167.0-244.0)	200.0 (167.0-238.0)	0.042 (-0.001 to 0.085)
Hemoglobin, g/L	137.0 (126.0-148.0)	137.0 (126.0-148.0)	0.011 (-0.028 to 0.050)
Sodium, mmol/L	140.0 (139.0-142.0)	141.0 (139.0-143.0)	0.077 (0.039 to 0.116)

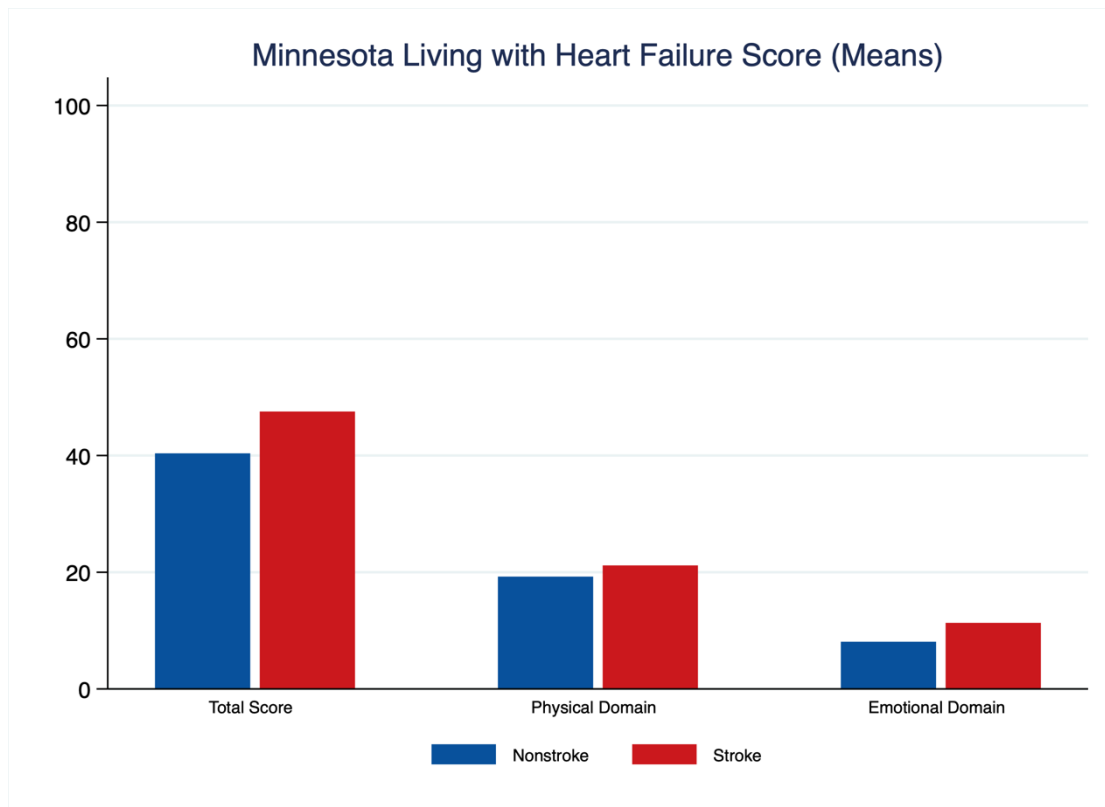
Potassium, mmol/L	4.5 (4.2-4.8)	4.4 (4.1-4.8)	0.026 (-0.013 to 0.065)
ALT, U/L	18.0 (14.0-24.0)	17.0 (13.0-23.0)	0.067 (0.028 to 0.106)
Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	10.0 (7.0-14.0)	10.0 (7.0-13.7)	0.033 (-0.006 to 0.072)
Albumin, g/L	43.0 (40.0-45.0)	43.0 (40.0-45.0)	0.031 (-0.012 to 0.074)
BUN, mmol/L	7.1 (5.6-9.0)	7.5 (6.0-9.9)	0.187 (0.149 to 0.226)
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	91.5 (77.1-111.0)	97.2 (80.0-120.2)	0.225 (0.186 to 0.263)
eGFR, mL/min/1.73m ²	67.0 (54.0-82.0)	62.0 (49.0-76.5)	0.248 (0.209 to 0.287)
eGFR<60, mL/min/1.73m ²	10304 (35.7)	1285 (45.4)	0.199 (0.160 to 0.237)
HbA1c	6.2 (5.7-7.0)	6.2 (5.8-7.1)	0.083 (0.019 to 0.146)

* Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος \pm SD, διάμεσος (IQR) για συνεχείς μετρήσεις και n (%) για κατηγορικές μετρήσεις. Ανατρέξτε στον Πίνακα 1 για τον ορισμό και τη λίστα συντμήσεων. Πηγή: Yang M, et al. Eur Heart J. 2023.

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Score (Means)

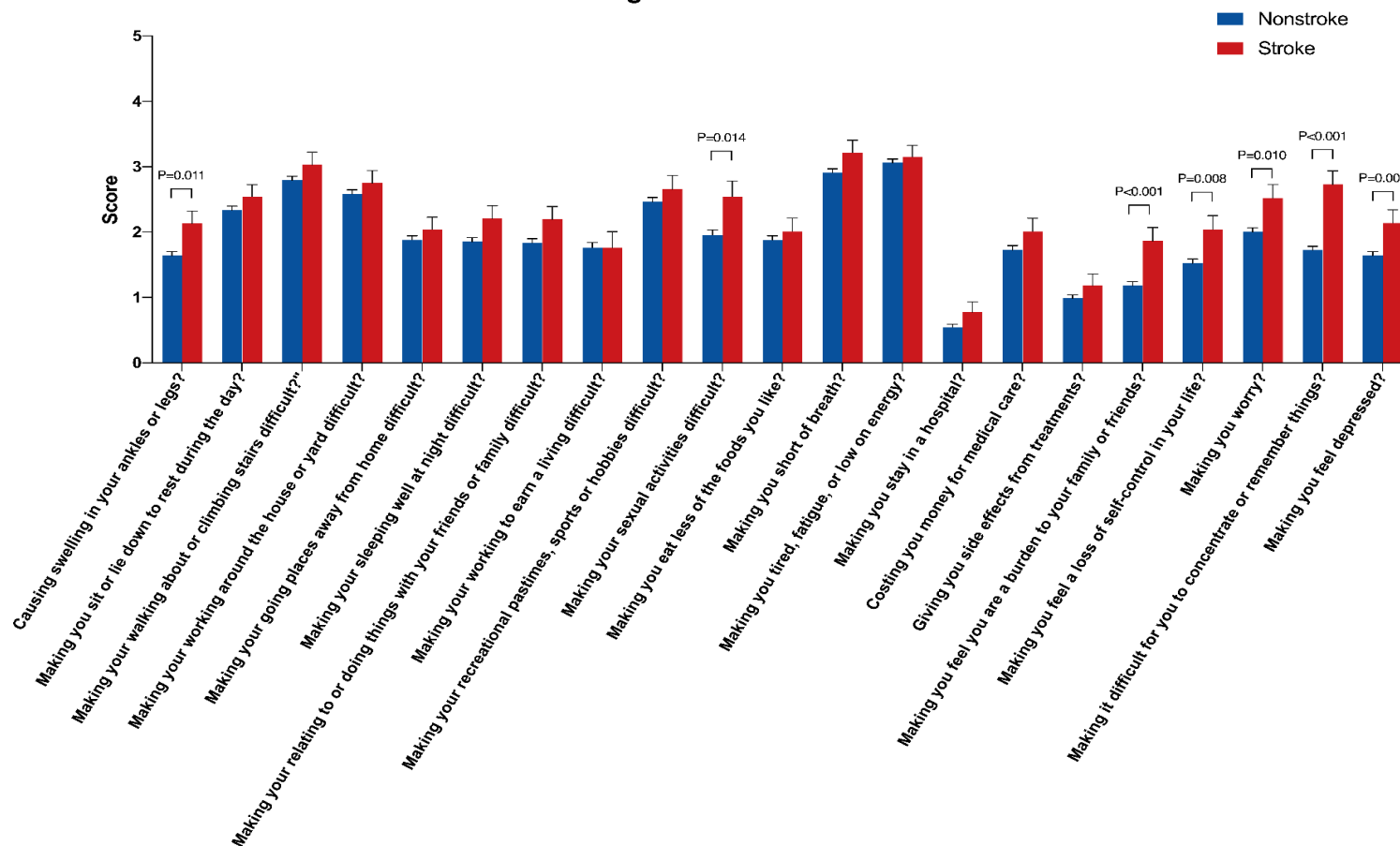


Συμπληρωματική Εικόνα S1. Βαθμολογία για κάθε επιμέρους ενότητα του ερωτηματολογίου KCCQ. Ο άξονας Y υποδεικνύει τη βαθμολογία ενός πιθανού 100 με τη χαμηλότερη βαθμολογία να αντιπροσωπεύει χειρότερη ποιότητα ζωής. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και προηγούμενο εγκεφαλικό είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες σε όλους τους τομείς, σε σύγκριση με εκείνους χωρίς προηγούμενο εγκεφαλικό. Οι ράβδοι σφάλματος αντιπροσωπεύουν το τυπικό σφάλμα του μέσου όρου. Πηγή: Yang M, et al. Eur Heart J. 2023.

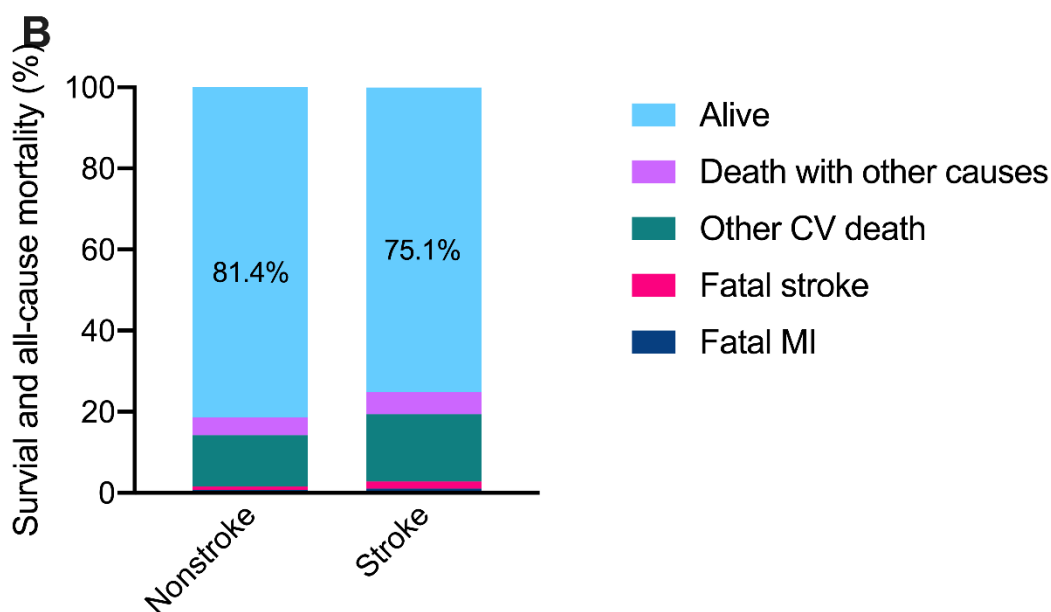
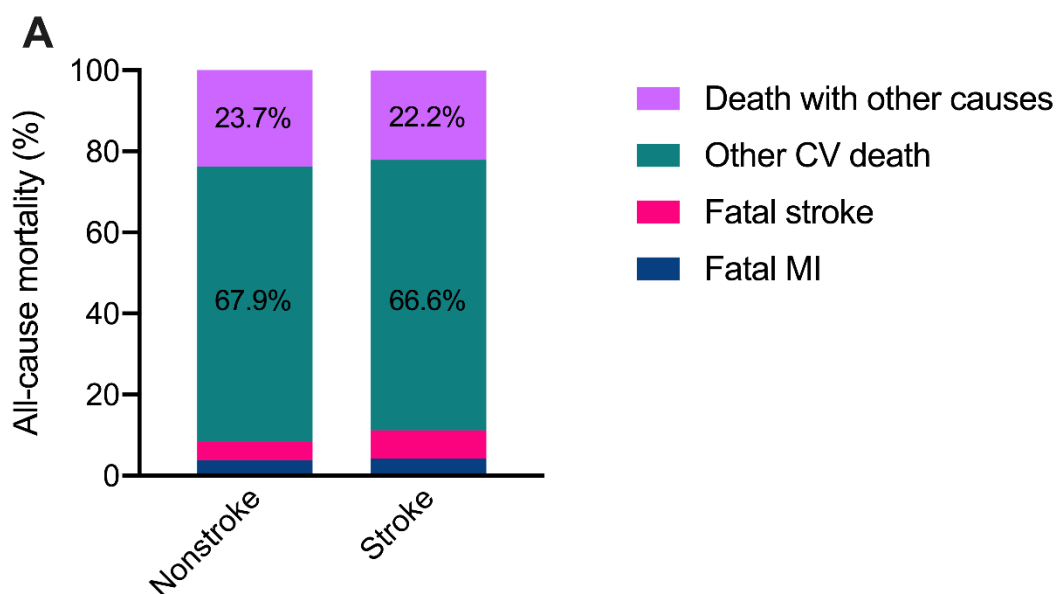


Συμπληρωματική Εικόνα S2. Βαθμολογία για το ερωτηματολόγιο Minnesota Living with Heart Failure (δεδομένα μόνο για την CHARM-Preserved). Ο άξονας Υ υποδεικνύει τη βαθμολογία ενός πιθανού 100 με το υψηλότερο σκορ να αντιπροσωπεύει χειρότερη ποιότητα ζωής. Σε σύγκριση με εκείνους της καρδιακής ανεπάρκειας χωρίς προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο, οι ασθενείς με προηγούμενο εγκεφαλικό είχαν υψηλότερες βαθμολογίες στη συνολική βαθμολογία, τον φυσικό τομέα και τον συναισθηματικό τομέα. Πηγή: Yang M, et al. Eur Heart J. 2023.

Minnesota Living with Heart Failure Score Questionnaire



Συμπληρωματική Εικόνα S3. Βαθμολογία για κάθε επιμέρους ενότητα του ερωτηματολογίου Minnesota Ζώντας με Καρδιακή Ανεπάρκεια (δεδομένα μόνο για την CHARM-Preserved). Ο άξονας Y αντιπροσωπεύει την απάντηση σε κάθε ερώτηση (0-5, στην οποία το 0 δηλώνει καμία επιρροή και το 5 δείχνει τη μέγιστη επιρροή, αντίστοιχα). Οι μέσοι όροι και το τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (γραμμές σφάλματος) εμφανίστηκαν για κάθε στοιχείο, με τιμές p μόνο σε εκείνες που έχουν στατιστική σημασία μεταξύ των δύο ομάδων. Πηγή: Yang M, et al. Eur Heart J. 2023.



Συμπληρωματική Εικόνα S4: Έκβαση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. (A) Ολική θνητότητα κατά τη διάρκεια της παρατήρησης διαστρωματοποιημένη ανάλογα με το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου. (B) Επιβίωση και ολική θνητότητα κατά τη διάρκεια της παρατήρησης διαστρωματοποιημένη ανάλογα με το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου. Πηγή: Yang M, et al. Eur Heart J. 2023.

Βιβλιογραφία

1. Authors/Task Force M, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, Group ESCSD. 2021 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the european society of cardiology (esc). With the special contribution of the heart failure association (hfa) of the esc. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:4-131
2. Seol H, Kim JS. Prevalence, mechanisms, and management of ischemic stroke in heart failure patients. *Seminars in neurology.* 2021;41:340-347
3. Barkhudaryan A, Doehner W, Scherbakov N. Ischemic stroke and heart failure: Facts and numbers. An update. *Journal of clinical medicine.* 2021;10
4. Schumacher K, Kornej J, Shantsila E, Lip GYH. Heart failure and stroke. *Current heart failure reports.* 2018;15:287-296
5. Kim W, Kim EJ. Heart failure as a risk factor for stroke. *Journal of stroke.* 2018;20:33-45
6. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB, Lip GY. Assessment of the cha2ds2-vasc score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. *JAMA.* 2015;314:1030-1038
7. Li X, Yang J, Xu D. Anticoagulation in patients with heart failure and sinus rhythm. *Int Heart J.* 2020;61:1204-1211
8. Ferreira JP, Santos M. Heart failure and atrial fibrillation: From basic science to clinical practice. *Int J Mol Sci.* 2015;16:3133-3147

9. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: Epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *The American journal of cardiology*. 2003;91:2D-8D
10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzylo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013;369:2093-2104
11. Siliste RN, Antohi EL, Pepoyan S, Nakou E, Vardas P. Anticoagulation in heart failure without atrial fibrillation: Gaps and dilemmas in current clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:978-988
12. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, Group ESCSD. 2020 esc guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the european association for cardio-thoracic surgery (eacts): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (esc) developed with the special contribution of the european heart rhythm association (ehra) of the esc. *European heart journal*. 2021;42:373-498
13. Zeitler EP, Eapen ZJ. Anticoagulation in heart failure: A review. *J Atr Fibrillation*. 2015;8:1250
14. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867
15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral

- anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-962
16. Schafer A, Flierl U, Bauersachs J. Anticoagulants for stroke prevention in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2022;111:1-13
 17. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiade M, Lam CSP, Mehra MR, Neaton JD, Nessel CC, Spiro TE, van Veldhuisen DJ, Greenberg B, Investigators CH. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2018;379:1332-1342
 18. Okura H, Inoue H, Tomon M, Nishiyama S, Yoshikawa T, Yoshida K. Is the left atrium the only embolic source in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation? *The American journal of cardiology*. 1999;84:1259-1261, A1258
 19. Sajeev JK, Kalman JM, Dewey H, Cooke JC, Teh AW. The atrium and embolic stroke: Myopathy not atrial fibrillation as the requisite determinant? *JACC. Clinical electrophysiology*. 2020;6:251-261
 20. Ronsoni RM, Saffi MAL, Goncalves MVM, Nakayama IH, Luz Leiria TL. A new vision at the interface of atrial fibrillation and stroke. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:689313
 21. Caldas JR, Panerai RB, Salinet AM, Seng-Shu E, Ferreira GSR, Camara L, Passos RH, Galas F, Almeida JP, Nogueira RC, de Lima Oliveira M, Robinson TG, Hajjar LA. Dynamic cerebral autoregulation is impaired during submaximal isometric handgrip in patients with heart failure. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2018;315:H254-H261
 22. Pullicino PM, McClure LA, Wadley VG, Ahmed A, Howard VJ, Howard G, Safford MM. Blood pressure and stroke in heart failure in the reasons for geographic and racial differences in stroke (regards) study. *Stroke*. 2009;40:3706-3710

23. Sivri N, Yetkin E, Tekin GO, Yalta K, Waltenberger J. Anticoagulation in patients with left ventricular systolic dysfunction and sinus rhythm: When? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20:729-734
24. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: Evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997;29:1074-1080
25. Choi UL, Park JH, Sun BJ, Oh JK, Seong SW, Lee JH, Choi SW, Jeong JO, Kwon IS, Seong IW. Impaired left ventricular diastolic function is related to the formation of left ventricular apical thrombus in patients with acute anterior myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2018;33:447-452
26. Delewi R, Zijlstra F, Piek JJ. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. *Heart.* 2012;98:1743-1749
27. Gianstefani S, Douiri A, Delithanasis I, Rogers T, Sen A, Kalra S, Charangwa L, Reiken J, Monaghan M, MacCarthy P. Incidence and predictors of early left ventricular thrombus after st-elevation myocardial infarction in the contemporary era of primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology.* 2014;113:1111-1116
28. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology.* 1993;22:1004-1009
29. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, Ibeh C, McCarthy CP, Misra A, Shah ZI, Shenoy C, Spinler SA, Vallurupalli S, Lip GYH, American Heart Association Council on Clinical C, Council on C, Stroke N, Stroke C. Management of patients at risk for and with left ventricular thrombus: A scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2022;146:e205-e223
30. Scheitz JF, Sposato LA, Schulz-Menger J, Nolte CH, Backs J, Endres M. Stroke-heart syndrome: Recent advances and challenges. *Journal of the American Heart Association.* 2022;11:e026528

31. Sposato LA, Hilz MJ, Aspberg S, Murthy SB, Bahit MC, Hsieh CY, Sheppard MN, Scheitz JF, World Stroke Organisation B, Heart Task F. Post-stroke cardiovascular complications and neurogenic cardiac injury: Jacc state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76:2768-2785
32. Prosser J, MacGregor L, Lees KR, Diener HC, Hacke W, Davis S, Investigators V. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38:2295-2302
33. Sposato LA, Lam M, Allen B, Richard L, Shariff SZ, Saposnik G. First-ever ischemic stroke and increased risk of incident heart disease in older adults. *Neurology*. 2020;94:e1559-e1570
34. Blaszczyk E, Hellwig S, Saad H, Ganeshan R, Stengl H, Nolte CH, Fiebach JB, Endres M, Kuhnt J, Groschel J, Schulz-Menger J, Scheitz JF. Myocardial injury in patients with acute ischemic stroke detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *European journal of radiology*. 2023;165:110908
35. Broersen LHA, Stengl H, Nolte CH, Westermann D, Endres M, Siegerink B, Scheitz JF. Association between high-sensitivity cardiac troponin and risk of stroke in 96 702 individuals: A meta-analysis. *Stroke*. 2020;51:1085-1093
36. Erdur H, Siegerink B, Ganeshan R, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH, Scheitz JF. Myocardial injury in transient global amnesia: A case-control study. *European journal of neurology*. 2019;26:986-991
37. Hellwig S, Grittner U, Elgeti M, Wyschkon S, Nagel SN, Fiebach JB, Krause T, Herm J, Scheitz JF, Endres M, Nolte CH, Haeusler KG, Elgeti T. Evaluation of left ventricular function in patients with acute ischaemic stroke using cine cardiovascular magnetic resonance imaging. *ESC heart failure*. 2020;7:2572-2580
38. Scheitz JF, Endres M, Mochmann HC, Audebert HJ, Nolte CH. Frequency, determinants and outcome of elevated troponin in acute ischemic stroke patients. *International journal of cardiology*. 2012;157:239-242

39. Scheitz JF, Mochmann HC, Erdur H, Tutuncu S, Haeusler KG, Grittner U, Laufs U, Endres M, Nolte CH. Prognostic relevance of cardiac troponin t levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: Analyses from the trelas cohort. *International journal of cardiology*. 2014;177:886-893
40. Scheitz JF, Mochmann HC, Nolte CH, Haeusler KG, Audebert HJ, Heuschmann PU, Laufs U, Witzenbichler B, Schultheiss HP, Endres M. Troponin elevation in acute ischemic stroke (trelas)--protocol of a prospective observational trial. *BMC neurology*. 2011;11:98
41. Scheitz JF, Mochmann HC, Witzenbichler B, Fiebach JB, Audebert HJ, Nolte CH. Takotsubo cardiomyopathy following ischemic stroke: A cause of troponin elevation. *Journal of neurology*. 2012;259:188-190
42. Scheitz JF, Nolte CH, Doehner W, Hachinski V, Endres M. Stroke-heart syndrome: Clinical presentation and underlying mechanisms. *The Lancet. Neurology*. 2018;17:1109-1120
43. Stengl H, Ganeshan R, Hellwig S, Blaszczyk E, Fiebach JB, Nolte CH, Bauer A, Schulz-Menger J, Endres M, Scheitz JF. Cardiomyocyte injury following acute ischemic stroke: Protocol for a prospective observational cohort study. *JMIR research protocols*. 2021;10:e24186
44. Stengl H, Ganeshan R, Hellwig S, Klammer MG, von Rennenberg R, Bohme S, Audebert HJ, Nolte CH, Endres M, Scheitz JF. Frequency, associated variables, and outcomes of acute myocardial injury according to the fourth universal definition of myocardial infarction in patients with acute ischemic stroke. *European stroke journal*. 2022;7:413-420
45. Yang M, Kondo T, Butt JH, Abraham WT, Anand IS, Desai AS, Kober 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. *European heart journal*. 2023
46. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, Dickstein K, Kober LV, Desai AS, Solomon SD, Greenlaw N, Ali MA, Chiang Y, Shao Q, Tarnesby G, Massie

- BM, Investigators AC. Aliskiren, enalapril, or aliskiren and enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2016;374:1521-1532
47. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-H, Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;371:993-1004
48. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, Committees D-HT, Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2019;381:1995-2008
49. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Investigators C, Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The charm-preserved trial. *Lancet*. 2003;362:777-781
50. Carson P, Massie BM, McKelvie R, McMurray J, Komajda M, Zile M, Ptaszynska A, Frangin G, Investigators IP. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (i-preserve) trial: Rationale and design. *Journal of cardiac failure*. 2005;11:576-585
51. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, Investigators T. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2014;370:1383-1392

52. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP, Investigators P-H, Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2019;381:1609-1620
53. Ski CF, van der Wal MHL, Le Grande M, van Veldhuisen DJ, Lesman-Leege I, Thompson DR, Middleton S, Cameron J, Jaarsma T. Patients with heart failure with and without a history of stroke in the netherlands: A secondary analysis of psychosocial, behavioural and clinical outcomes up to three years from the coach trial. *BMJ open*. 2019;9:e025525
54. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33:1424-1426
55. Kondo T, Abdul-Rahim AH, Talebi A, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Packer M, Petrie M, Ponikowski P, Rouleau JL, Sabatine MS, Swedberg K, Zile MR, Solomon SD, Jhund PS, McMurray JJV. Predicting stroke in heart failure and reduced ejection fraction without atrial fibrillation. *European heart journal*. 2022;43:4469-4479
56. Kondo T, Jering KS, Jhund PS, Anand IS, Desai AS, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez FA, Packer M, Petrie MC, Pfeffer MA, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Solomon SD, McMurray JJV. Predicting stroke in heart failure and preserved ejection fraction without atrial fibrillation. *Circulation. Heart failure*. 2023;16:e010377
57. Dawod J, Coull BM. Chronic kidney disease is a biomarker rather than a risk factor for stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2021;30:105869

58. Alghamdi I, Ariti C, Williams A, Wood E, Hewitt J. Prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *European stroke journal*. 2021;6:319-332
59. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC, Jr., Turan TN, Williams LS. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2021;52:e364-e467
60. Witsch J, Kasner SE. Redefining the role of heart failure in stroke. *European heart journal*. 2023
61. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ, Cryptogenic Stroke EIWG. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology*. 2014;13:429-438
62. Kamel H, Merkler AE, Iadecola C, Gupta A, Navi BB. Tailoring the approach to embolic stroke of undetermined source: A review. *JAMA neurology*. 2019;76:855-861
63. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation ii study. *Lancet*. 1994;343:687-691
64. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R, Investigators W. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *The New England journal of medicine*. 2012;366:1859-1869
65. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp

- R, Hankey GJ, Toni D, Berezcki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ, Investigators NE. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *The New England journal of medicine*. 2018;378:2191-2201
66. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmunzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K, Committee R-SES, Investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *The New England journal of medicine*. 2019;380:1906-1917
67. Merkler AE, Pearce LA, Kasner SE, Shoamanesh A, Birnbaum LA, Kamel H, Sheth KN, Sharma R. Left ventricular dysfunction among patients with embolic stroke of undetermined source and the effect of rivaroxaban vs aspirin: A subgroup analysis of the navigate esus randomized clinical trial. *JAMA neurology*. 2021;78:1454-1460
68. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology*. 2000;54:288-294