

Badanie CAFE — różny wpływ leków hipotensyjnych na centralne ciśnienie w aorcie oraz występowanie powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego

Katarzyna Kolasińska-Malkowska

Opracowano na podstawie:

The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. Circulation 2006; 113: 1213–1225.

Cel badania

Wykorzystywanie konwencjonalnego pomiaru ciśnienia tętniczego na tętnicy ramieniowej zakłada, iż odzwierciedla on wartości ciśnienia obecne w krążeniu centralnym. Założenie to oparte jest na fakcie zależności częstości zarówno uszkodzeń narządowych, jak i incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem od wartości ciśnienia mierzonego na tętnicy ramieniowej. Jednak wartości ciśnienia centralnego poza objętością wyrzutową lewej komory i oporem naczyń obwodowych zależą także od sztywności tętnic centralnych oraz czasu i wielkości odbicia fali ciśnienia. Istnieją dowody na to, iż różne grupy leków hipotensyjnych mogą mieć różny wpływ na morfologię fali tętna i przez to na parametry hemodynamiczne, mimo podobnego wpływu na wartości ciśnienia mierzonego na tętnicy ramieniowej. Informacje takie przyczyniłyby się do wyjaśnienia, w jakim stopniu korzyści ze stosowania leków hipotensyjnych wykazane w badaniach klinicznych są związane z obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego stwierdzanego konwencjonalnym pomiarem, a w jakim odpowiadają za nie inne mechanizmy działania tych leków.

Projekt *Conduit Artery Functional Evaluation (CAFE)* zaprojektowano jako podbadanie w obrębie badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)*, zajmującego się prospektywną oceną wpływu zastosowania dwóch różnych hipotensyjnych strategii terapeutycznych: leków „starszej” generacji (atenolol ± diuretyk tiazydowy) lub leków „nowszej” generacji (amlodipina ± perindopril) u 19 257 chorych na nadciśnienie tętnicze.

Celem głównym badania CAFE była weryfikacja hipotezy, że różne metody terapeutyczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego wywierają różny wpływ na parametry ciśnienia centralnego w aorcie, mimo podobnego wpływu na wartości ciśnienia tętniczego mierzonego na tętnicy ramieniowej. Celem drugorzędowym było zbadanie związku między ciśnieniem centralnym w aorcie a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych w obrębie populacji badania ASCOT.

Metodyka badania

Badanie obejmowało pacjentów w wieku 40–79 lat, z nadciśnieniem tętniczym do momentu rozpoczęcia badania nieleczonym, ze skurczowym ciśnieniem

tętnicznym (SBP, *systolic blood pressure*) ≥ 160 mm Hg lub rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (DBP, *diastolic blood pressure*) ≥ 100 mm Hg) albo uprzednio leczonym (z SBP ≥ 140 mm Hg lub DBP ≥ 90 mm Hg). Kryteriami włączenia była obecność co najmniej trzech z następujących dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, palenie tytoniu, wiek powyżej 55 lat, przerost lewej komory, nieprawidłowości w obrazie EKG wskazujące na obecność zmian niedokrwienne, cukrzyca typu 2, miażdżycę tętnic obwodowych, udar mózgu lub przejmający epizod niedokrwienności w wywiadzie, mikroalbuminuria lub proteinuria, stosunek stężenia cholesterolu całkowitego w osoczu do cholesterolu frakcji HDL ≥ 6 oraz przedwczesne występowanie choroby wieńcowej w wywiadzie rodzinnym. Kryteriami wyłączenia z badania były: przebyty zawał serca, leczona dławica piersiowa, incydent naczyniowo-mózgowy w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją, stężenie triglicerydów na czczo powyżej 400 mg/dl, niewydolność serca, niekontrolowane zaburzenia rytmu, oraz klinicznie istotne nieprawidłowości hematologiczne lub biochemiczne w rutynowych badaniach.

Zakwalifikowanych pacjentów randomizowano do jednej z dwóch grup. Pierwsza leczona była atenolem, a w przypadku nieskuteczności monoterapii w osiągnięciu docelowych wartości ciśnienia tętniczego ($< 140/90$ mm Hg dla pacjentów bez cukrzycy i $130/80$ mm Hg dla pacjentów chorujących na cukrzycę) dołączano bendroflumetiazyd z dodatkiem potasu. Druga grupa otrzymywała amlodipinę, do której następnie dodawano perindopril. W wypadku nieskuteczności podwajano dawkę początkową (50 mg dla atenolu i 5 mg dla amlodipiny), następnie dodawano drugi z badanych leków (1,25 mg bendroflumetiazydu lub 4 mg perindoprilu), podwajano dawkę drugiego leku, a w końcu w obu grupach dodawano doksazosynę GITS (*gastrointestinal transport system*) w dawce 4 mg, którą w razie dalszej nieskuteczności podwajano.

W celu obliczenia ciśnienia centralnego i innych parametrów hemodynamicznych zastosowano tonometrię aplanacyjną tętnicy promieniowej oraz analizę fali tętna, mierzoną za pomocą systemu SphygmoCor. W badanych grupach wykonano średnio 3–4 pomiary.

Wyniki

Pod koniec trwania badania CAFE ciśnienia tętnicze mierzone na tętnicy ramieniowej w obu podgrupach były zbliżone i znacząco się obniżyły w stosunku do wartości początkowych: $-26/-13,8$ mm Hg w grupie atenolol \pm diuretyk tiazydowy i $-27/-15,7$ mm Hg w grupie amlodipina \pm perindopril. Tylko u 3,5% (atenolol) i 7,0% (amlodipina) pacjentów utrzymano monoterapię do końca trwania badania.

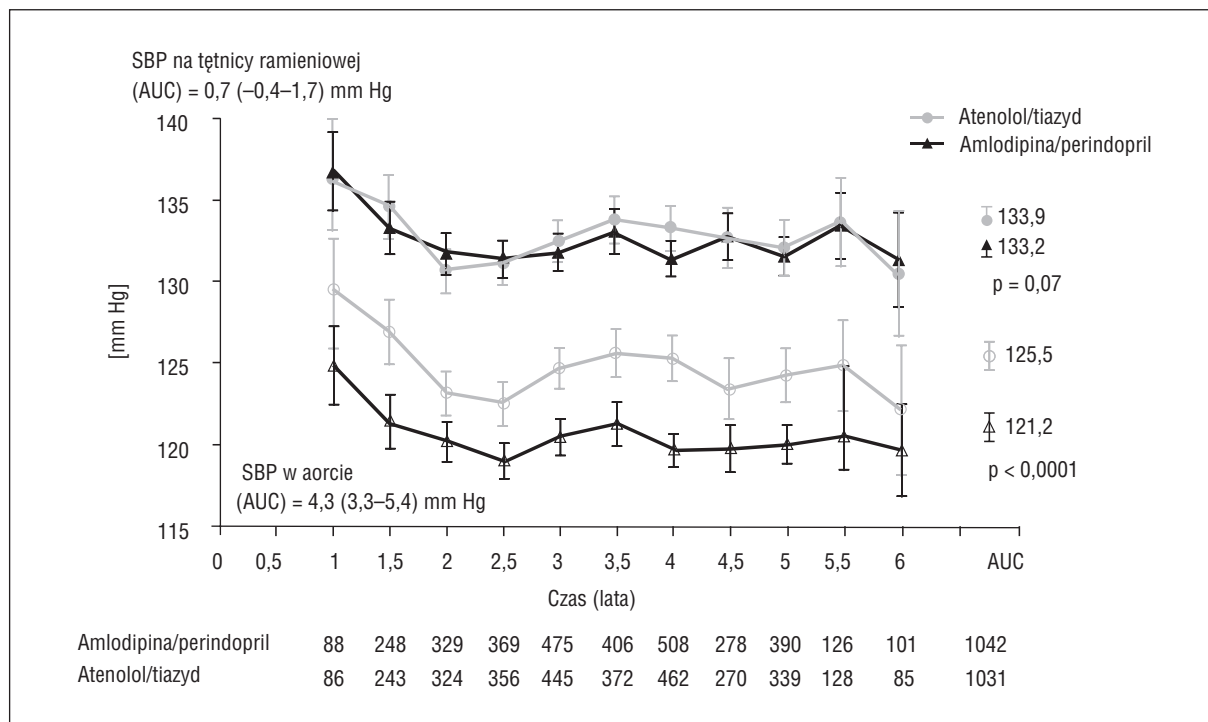
Mimo braku znaczących różnic w wartościach ciśnienia tętniczego mierzonego na tętnicy ramieniowej (tab. I), skurczowe ciśnienie centralne w aorticie było znacząco niższe w grupie leczonej amlodipiną \pm perindoprilem (ryc. 1). Ponadto różnice te zwiększały się w miarę trwania badania CAFE. Wartości rozkurczowego ciśnienia centralnego w aorticie wykazały niewielką różnicę na korzyść amlodipiny \pm perindoprilu. Centralne ciśnienie tętna w aorticie również było znacząco niższe w grupie pacjentów leczonych amlodipiną \pm perindoprilem, niż w grupie leczonej atenolem \pm diuretykiem tiazydowym, mimo nieznacznie wyższego ciśnienia tętna na tętnicy ramieniowej w grupie amlodipina \pm perindopril (ryc. 2). Spostrzeżone różnice na korzyść grupy amlodipina \pm perindopril utrzymywały się niezależnie od płci i wieku chorych. Wyższe centralne skurczowe ciśnienia w aorticie, stwierdzane w grupie leczonej atenolem i diuretykiem tiazydowym, nie wynikały z wielkości wychodzącej fali ciśnienia (ryc. 3), która w tej grupie była niższa, ale ze znacząco wyższego wzmocnienia fali, wynikającego z wysokich wartości odbicia w porów-

Tabela I. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego mierzonego konwencjonalnie w obu grupach

Table I. Target blood pressure values in both arms in conventional measurement

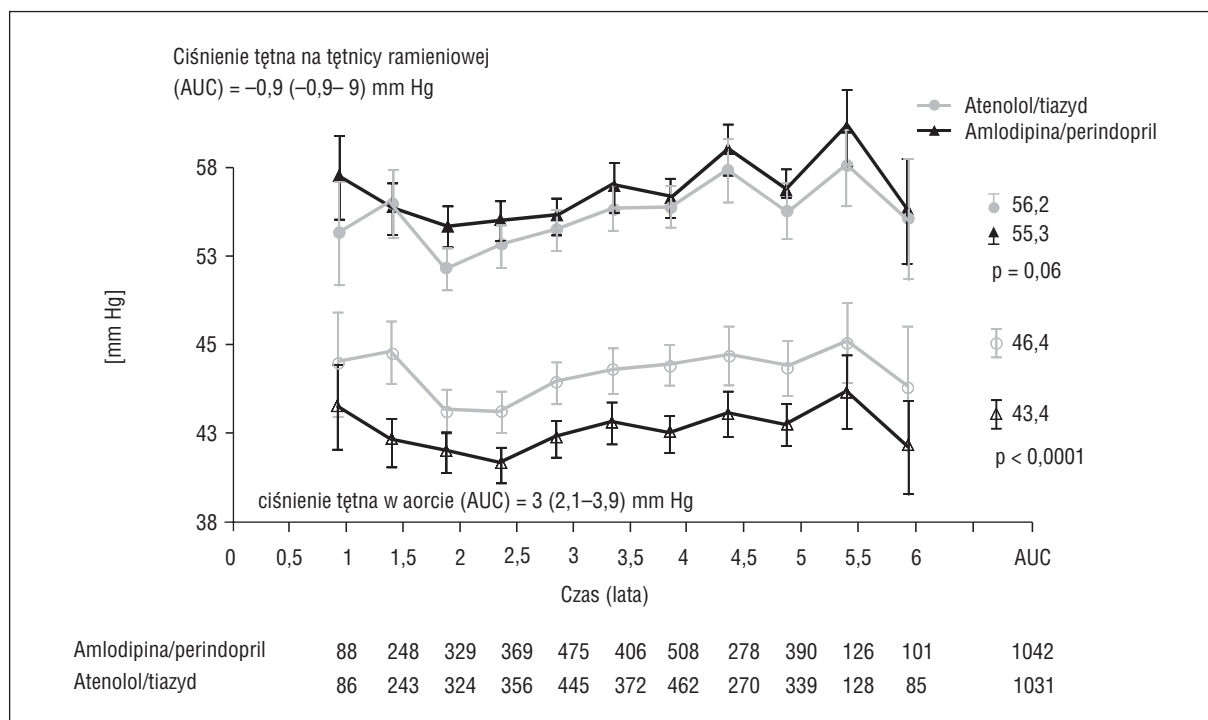
Parametr	Atenolol/tiazyd A	Amlodipina/perindopril B	Różnica A-B	t-test (p)
SBP (ramię) [mm Hg]	133,9 (133,1–134,7)	133,2 (132,5–133,8)	0,7 (–0,4–1,7)	0,2
DBP (ramię) [mm Hg]	78,6 (78,1–79,1)	76,9 (76,4–77,4)	1,6 (0,9–2,4)	< 0,0001
PP (ramię) [mm Hg]	55,3 (54,6–56)	56,2 (55,6–56,9)	– 0,9 (–1,9–0)	0,06
Tętno (BMP)	58,6 (58–59,2)	69,3 (68,6–69,9)	– 10,7 (–11,5–9,8)	< 0,0001

PP (*pulse pressure*) — ciśnienie tętna



Rycina 1. Skurczowe ciśnienie tętnicze w tętnicy ramieniowej i centralne w aorcie w obu grupach

Figure 1. Brachial and central aortic systolic blood pressure in both arms

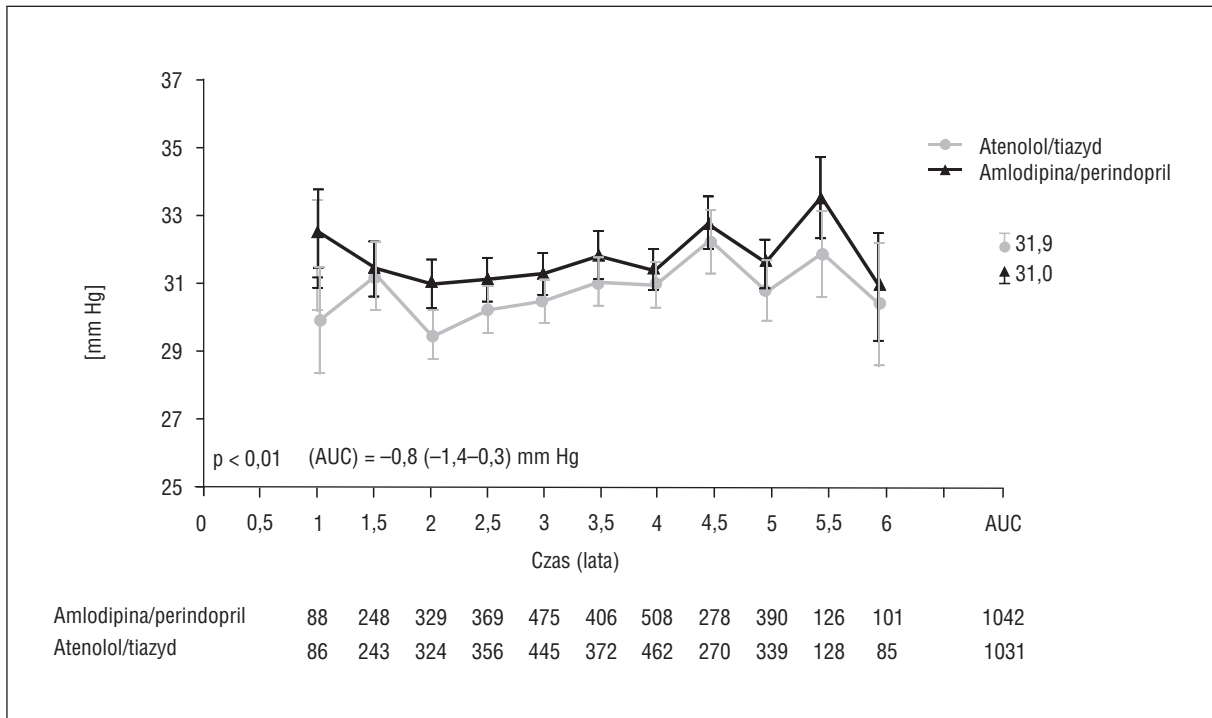


Rycina 2. Ciśnienie tętna w tętnicy ramieniowej i centralne w aorcie w obu grupach

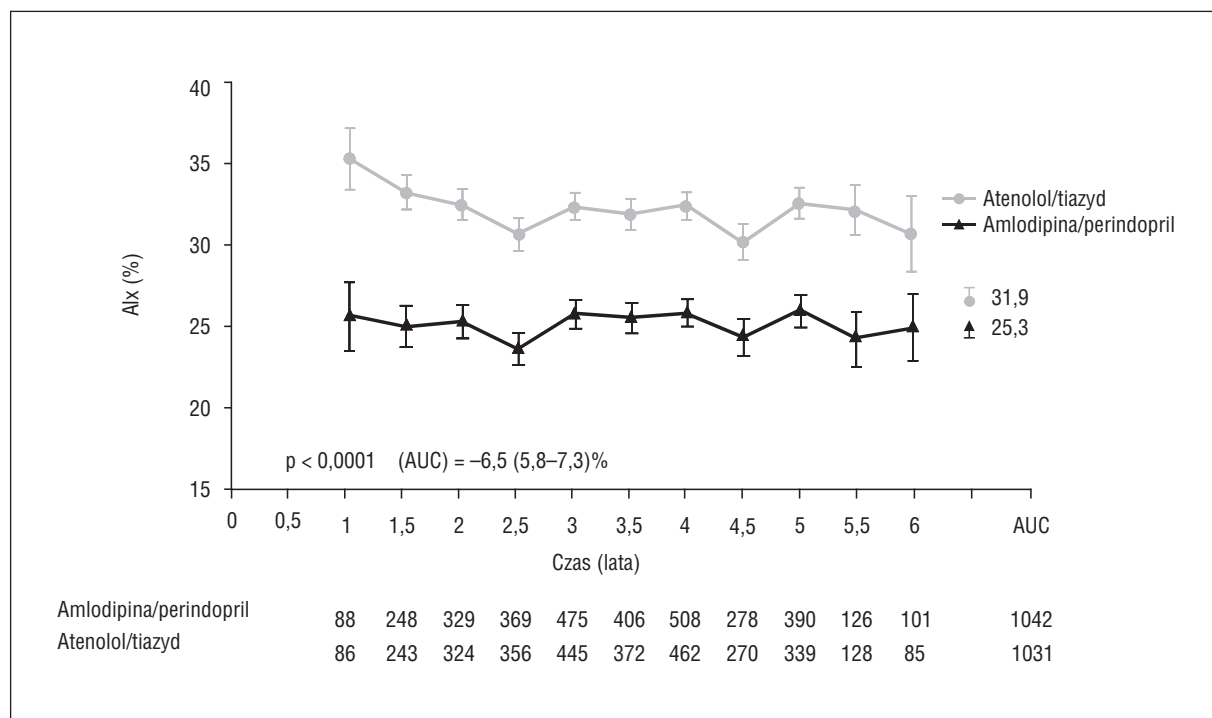
Figure 2. Brachial and central aortic pulse pressure in both arms

naniu z tymi parametrami u pacjentów, u których zastosowano amlodipinę i perindopril (ryc. 4). Czynność serca, tak jak oczekiwano, była wolniejsza w gru-

pie leczonej atenololem i bendroflumetiazydem, co wyrażało się wydłużeniem czasu do szczytu fali wychodzącej i odbitej.



Rycina 3. Wychodząca fala ciśnienia P1 w analizie fali tętna w obu grupach
Figure 3. Outgoing pressure wave P1 in pulse wave analysis in both arms



Rycina 4. Współczynnik wzmocnienia ciśnienia (Aix, *augmentation index*) w analizie fali tętna w obu grupach
Figure 4. Pressure augmentation index in pulse wave analysis in both arms

Wykazano, że centralne ciśnienie tętna w aortie, wzmocnienie fali ciśnienia w aortie oraz wysokość fali wychodzącej, a także ciśnienie tętna na tętnicy

ramiennej korelowały z ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego.

Dyskusja

Badanie CAFE wykazało obecność znaczących różnic w wartościach centralnego ciśnienia w aortie i parametrów hemodynamicznych na korzyść terapii amlodipiną \pm perindoprilem w porównaniu z leczeniem atenololem \pm bendroflumetiazydem, mimo podobnych wartości ciśnienia tętniczego mierzonego na tętnicy ramieniowej osiągniętych w obu schematach leczenia. Wyższe wartości ciśnienia centralnego podczas leczenia β -adrenolitykiem występowały niezależnie od zastosowania dodatkowych leków, w celu osiągnięcia określonych wcześniej wartości ciśnienia mierzonego na tętnicy ramieniowej, co świadczy o silnym niekorzystnym wpływie atenololu na badane parametry. Autorzy badania wymieniają trzy mechanizmy mogące prowadzić do takich różnic. Są to:

- różnicę wpływu stosowania leków różnych grup na szybkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*), która jest pochodną sztywności tętnic;
- różnice w oddaleniu miejsc odpowiadających za odbicie fali ciśnienia;
- różnice w czasie trwania skurczu wynikające z różnic w czynności serca.

W trakcie badania wykazano brak różnic szybkości fali tętna między badanymi grupami, co pozwala wykluczyć pierwszy z omawianych mechanizmów. Obecność względnej wazokonstrykcji podczas terapii atenololem i bendroflumetiazydem w porównaniu z zastosowaniem amlodipiny i perindopriłu może być przyczyną bardziej proksymalnego odbicia fali ciśnienia, co prowadzi do większego jej wzmocnienia. Za znaczenie trzeciego mechanizmu w tym przypadku może odpowiadać ujemne chronotropowe działanie atenololu. Opóźnienie szczytu fali wychodzącej zwiększa prawdopodobieństwo wzmocnienia jej przez falę odbitą. Autorzy badania

wskazują na ten mechanizm jako odgrywający główną rolę w zakresie różnic parametrów ciśnienia centralnego. Potwierdzeniem dla tych wyników mogą być prace dowodzące wyższych wartości ciśnień centralnych w aortie podczas pomiarów bezpośrednich. Istnieją też doniesienia sugerujące mniejszą skuteczność leczenia β -adrenolitykami w zakresie redukcji przerostu lewej komory, co można tłumaczyć wynikami uzyskanymi w badaniu CAFE. Leczenie β -adrenolitykami, w przeciwieństwie do innych leków hipotensyjnych, nie powoduje również spadku stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*), który uważany jest za pośredni wskaźnik obniżenia ciśnienia centralnego w aortie i ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze.

Wspomniane powyżej prace potwierdzają wagę obserwowanych różnic wartości ciśnienia centralnego w zakresie częstości powikłań nadciśnienia tętniczego u pacjentów przyjmujących różne leki hipotensyjne. Należy również zauważyć, iż w badaniu ASCOT wykazano znaczące obniżenie częstości wszystkich incydentów wieńcowych, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udarów mózgu w grupie leczonej amlodipiną i perindoprilem w porównaniu z chorymi leczonymi atenololem i bendroflumetiazydem. Występowały one mimo zbliżonych wartości ciśnień mierzonych na tętnicy ramieniowej, osiągniętych w obu schematach leczenia, co wskazuje na obecność innego niż same wartości tradycyjnie mierzonego ciśnienia tętniczego czynnika odpowiedzialnego za różnice w częstości tych powikłań. Ponieważ populacja pacjentów włączona do projektu CAFE była bardzo zbliżona do populacji badania ASCOT, jest bardzo prawdopodobne, iż wyniki w nim obserwowane są reprezentatywne dla całej populacji badania ASCOT.

Adres do korespondencji: lek. Katarzyna Kolasińska-Malkowska
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych AM
im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-90-90, faks: (061) 854-90-86