

Je změna dosažená v testu šestiminutovou chůzí prediktorem dlouhodobé prognózy pacientů s plicní arteriální hypertenzí?

Martin Hutýra

Plicní hypertenze je klinický syndrom, který vzniká v důsledku působení známých nebo dosud neidentifikovaných rizikových faktorů v terénu určité genetické predispozice na cévní řečiště malého krevního oběhu. Následně dochází vlivem základních patogenetických faktorů (vasokonstrikce, trombózy *in situ*, proliferace a zánětu) ke komplexní remodelaci vaskulatury plicního řečiště s celou řadou nepříznivých důsledků ovlivňujících kvalitu života a jeho délku [1]. **Prevalence** (počet pacientů s diagnostikovaným syndromem) plicní arteriální hypertenze (PAH), která je směřována ke specifické léčbě ve všeobecné populaci, je udávána v rozmezí 15–50 případů na jeden milion obyvatel (0,0014–0,005 %) [1]. **Prognóza** pacienta s diagnostikovanou PAH je neobyčejně závažná a jeden rok od stanovení diagnózy bez léčby přeživalo 68 %, tři roky 48 %, respektive pět let pouze 34 % jedinců. V současné době specifické léčby je na základě výsledků registrů a metaanalýz evidentní pozitivní vliv na prognózu pacientů a jejich přežívání, které dosahuje v prvním roce 87 % a ve třech letech 67 % [1–3].

Test šestiminutovou chůzí (6minute walk test – 6MWT) představuje jednoduché, reprodukovatelné a snadno opakovatelné vyšetření funkčního stavu/zátěžové kapacity, které reflektuje aktuální výkonnost a je realizováno u pacientů s PAH v době stanovení diagnózy, respektive během léčby [1]. Určitými nevýhodami testu jsou jednak závislost dosažené vzdálenosti na tělesné konstituci, jednak tzv. fenomén stropu – relativně malý prostor pro pozitivní ovlivnění výsledku (a tedy změnu) testu léčbou zejména u méně pokročilých stadií onemocnění PAH.

Ačkoliv změna ve vzdálenosti dosažené v 6MWT byla tradičně akceptována regulačními orgány jako **primární cílový ukazatel** v klinických, placebem kontrolovaných studiích zaměřených na hodnocení účinku specifické léčby PAH, zlepšení dosažené v 6MWT nebylo evaluováno v predikci klinických morbiditně-mortalitních parametrů, které v reálné klinické praxi reflektují progresi onemocnění [4].

Absolutní hodnota 6MWT v době diagnózy přináší poměrně konzistentní prognostickou informaci, která je zohledněna při indikaci specifické léčby PAH. Publikované literární údaje dále naznačují, že absolutní hodnota 6MWT při zahájení a v průběhu specifické léčby PAH reflektuje prognózu a klinický stav pacienta. Nicméně neexistuje spolehlivý důkaz toho, že **relativní změna** ve vzdálenosti dosažené v 6MWT v průběhu specifické léčby PAH je spolehlivým prediktorem dlouhodobé prognózy a markerem vlivu zahájené specifické léčby plicní hypertenze na klinicky významné parametry, jako jsou mortalita nebo hospitalizace související s plicní hypertenzí. Tento fakt po-

tvrzují i výsledky metaanalýzy 22 randomizovaných studií realizovaných u 3 112 pacientů s PAH, které nepotvrdily statisticky relevantní vztah mezi změnou ve vzdálenosti dosažené v 6MWT a mortalitou, počtem hospitalizací, nutností eskalací léčby PAH, respektive dobou do klinického zhoršení. Úvodní změna v 6MWT v průběhu léčby PAH navíc není příliš senzitivní na terapeutickou intervenci – reflektuje pouze 22 % léčebného účinku a nepredikuje ani dlouhodobou mortalitu těchto pacientů [5–7].

Otázka pozitivního ovlivnění zejména dlouhodobé prognózy a reálného klinického stavu pacientů s PAH je klinicky relevantní zejména v současné době, kdy jsou k dispozici léčebné postupy, které významně modifikují skeptický náhled na osud pacientů s PAH, který panoval v širší lékařské populaci až do nedávné minulosti. Proto byla na 5. světovém symposiu věnovaném plicní hypertenzi v Nice navržena čtyřúrovňová kategorizace cílových ukazatelů používaných v klinických studiích. Protože výsledek 6MWT není považován za dostatečně validní marker průběhu onemocnění a prognostický prediktor PAH, měly by být přednostně používány morbiditně-mortalitní cílové ukazatele [8].

V roce 2013 byly publikovány výsledky multicentrické studie SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome), která hodnotila vliv nového duálního antagonisty endotelinových receptorů macitentanu na mortalitu a morbiditu pacientů s PAH [9]. Studie SERAPHIN je dosud nejrozsáhlejší randomizovanou kontrolovanou studií, která byla provedena u populace pacientů s relativně raritně se vyskytujícím onemocněním PAH a její jedinečnost spočívá i v tom, že srovnala nejen pouze vliv studijní medikace na hemodynamické parametry, kvalitu života a výkonnost pacientů hodnocenou 6MWT, ale že se zaměřila také na klinicky relevantní parametry morbidit a mortality, na které byla primárně designována.

Výsledky studie SERAPHIN potvrdily, že vzdálenost dosažená v 6MWT sice reflektuje výkonnost a funkční stav pacienta, ale nelze ji využít jako spolehlivý prediktor účinku specifické terapie [9]. Studie SERAPHIN je tedy první randomizovanou multicentrickou studií, která byla provedena s primárně morbiditně-mortalitními cílovými ukazateli u velmi specifické populace pacientů se syndromem plicní arteriální hypertenze, proto ji lze považovat skutečně za průlomovou.

Literatura

- [1] N. Galiè, M.M. Hoeper, M. Humbert, et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary



- Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), *European Heart Journal* 30 (2009) 2493–2537.
- [2] R.L. Benza, D.P. Miller, M. Gomberg-Maitland, et al., Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL), *Circulation* 122 (2010) 164–172.
- [3] M. Humbert, O. Sitbon, A. Chaouat, et al., Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era, *Circulation* 122 (2010) 156–163.
- [4] S. Rich, The 6-minute walk test as a primary endpoint in clinical trials for pulmonary hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* 60 (2012) 1202–1203.
- [5] J.S. Fritz, C. Blair, R.J. Oudiz, et al., Baseline and follow-up six minute walk distance and BNP predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension, *Chest* 143 (2013) 315–323.
- [6] N.B. Gabler, B. French, B.L. Strom, et al., Validation of six-minute-walk distance as a surrogate endpoint in pulmonary arterial hypertension trials, *Circulation* 126 (2012) 349–356.
- [7] G. Savarese, S. Paolillo, P. Costanzo, et al., Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials, *Journal of the American College of Cardiology* 60 (2012) 1192–1201.
- [8] M. Gomberg-Maitland, T.M. Bull, R. Saggar, New trial designs and potential therapies for pulmonary arterial hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* 62 (2013) D82–D91.
- [9] T. Pulido, I. Adzerikho, R. Channick, et al., Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension, *New England Journal of Medicine* 369 (2013) 809–818.

*Doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D.,
I. interní klinika – kardiologická,
Lékařská fakulta Univerzity Palackého
a Fakultní nemocnice Olomouc,
e-mail: martinhutyra@seznam.cz*