

Динамика дистанции шестиминутной ходьбы как показатель эффективности специфических легочных вазодилататоров

Шмальц А.А.^{1,2*}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н.Бакулева, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Легочная гипертензия – тяжелое, и часто – быстро прогрессирующее заболевание с фатальным исходом. Современная специфическая терапия пятью классами лекарственных препаратов – простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина, ингибиторами фосфодиэстеразы-5, стимуляторами растворимой гуанилаткиназы и агонистами рецепторов простациклина позволила существенно улучшить прогноз пациентов. Доступный и воспроизводимый критерий переносимости физической нагрузки – дистанция, проходимая в тесте шестиминутной ходьбы (6МХ), занимает в ряду показателей эффективности (клинических, эхокардиографических и гемодинамических) специфических легочных вазодилататоров одно из центральных мест. Отражая клиническую тяжесть легочной гипертензии и, по некоторым данным – ее долгосрочный прогноз, динамика дистанции 6МХ служит неотъемлемой составляющей комбинированных первичных конечных точек рандомизированных контролируемых исследований. В рекомендациях CHEST-2019 динамика дистанции 6МХ применена для стандартизации рандомизированных контролируемых исследований. Дистанция 6МХ незаменима при наблюдении пациентов и принятии решений о дальнейшей тактике лечения.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, специфические легочные вазодилататоры, ЛАГ-специфическая терапия, тест 6-минутной ходьбы

Для цитирования: Шмальц А.А. Динамика дистанции шестиминутной ходьбы как показатель эффективности специфических легочных вазодилататоров. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):342-349. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-09.

Dynamics of 6-Minute Walk Distance as a Predictor of Efficiency Specific Pulmonary Vasodilators

Shmaltz A.A.^{1,2*}

¹ A.N. Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

² Russian State Medical Postgraduate Academy, Moscow, Russia

Pulmonary hypertension is a severe and often rapidly progressive disease with a fatal outcome. Approved specific therapy with five classes of drugs – prostanooids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, soluble guanylate cyclase stimulators and prostacyclin receptor agonists has significantly improved the prognosis of patients. An accessible and reproducible criterion of exercise tolerance – a distance walked in six-minute walk test (6MxD) – occupies one of the central places among the performance indicators (clinical, echocardiographic and hemodynamic) of specific pulmonary vasodilators. Reflecting the clinical severity of pulmonary hypertension and, according to some data, its long-term prognosis, the dynamics of 6MxD is an integral component of the combined primary endpoints of randomized controlled trials. In the CHEST-2019 recommendations, the dynamics of the 6MxD was used to standardize the randomized controlled trials. The 6MxD is indispensable for dynamic observation and decision-making on further treatment tactics

For citation: Shmaltz A.A. Dynamics of 6-Minute Walk Distance as a Predictor of Efficiency Specific Pulmonary Vasodilators. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):342-349. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-09.

*Corresponding Author (автор, ответственный за переписку): shmaltzanton@inbox.ru

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – тяжелое, и часто – быстро прогрессирующее заболевание с фатальным исходом [1-4]. Современная специфическая терапия пятью классами лекарственных препаратов – простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина, ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ5), стимуляторами растворимой гуанилаткиназы и агонистами рецепторов простациклина позволила существенно улучшить прогноз пациентов. В Российской Федерации по показанию «легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)» к применению рекомендованы 7 специфических

препараторов, по показанию «хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ)» – 2 препарата (табл. 1) [1-3].

К сожалению, легочные вазодилататоры не обладают исцеляющим эффектом. Среднее давление в легочной артерии ($ДЛА_{ср}$) при терапии бозентаном снижается в среднем на 6,7, силденафилом – на 2,1, риоцигуатом – на 4-5, ингаляционным илопростом – на 4,6 мм рт.ст. [5,9,14,15,17]. Выбор конечных точек клинических исследований специфических легочных вазодилататоров в связи с этим приобретает первостепенное значение.

В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [5-17] (см. табл. 1), мета-анализах [18,19] и регистрах [20] эффективность легочных ва-

Received/Поступила: 18.05.2022

Accepted/Принята в печать: 07.06.2022

Table 1. Primary and secondary endpoints of registration and other most significant randomized controlled trials of specific pulmonary vasodilators approved in the Russian Federation

Таблица 1. Первичные и вторичные конечные точки регистрационных и других наиболее значимых РКИ одобренных в Российской Федерации специфических легочных вазодилататоров

ЛС	РКИ (год публикации) [ссылка]	n; продолжительность наблюдения	Доказанная эффективность препарата	
			Первичная конечная точка	Вторичные и исследовательские конечные точки
ЛС для специфической терапии ЛАГ				
Бозентан	Study-351 (2001) [5]	n=32; 12 нед	По сравнению с плацебо дистанция 6МХ увеличилась на 76 м	По сравнению с плацебо улучшились индекс одышки Борга, ФК, СИ, ЛСС, ДЛА _{ср} , давление в ПП
	BREATHE-1 (2002) [6]	n=213; 16 нед	По сравнению с плацебо дистанция 6МХ увеличилась на 44 м	По сравнению с плацебо улучшились индекс одышки Борга, ФК и <u>увеличилось время до клинического ухудшения</u>
	EARLY (2008) [7]	n=185; 6 мес	По сравнению с плацебо ЛСС снизилось на 22,6%	По сравнению с плацебо <u>увеличилось время до клинического ухудшения</u> , снизились частота ухудшения ФК, улучшились уровень NT-проБНР, СИ, SvO ₂ и качество жизни
Силденафил	B.K. Sastry и соавт. (2004) [8]	n=22; 6 нед	По сравнению с плацебо время нагрузки при тредмил-тесте увеличилось на 44%	По сравнению с плацебо улучшились СИ, и качество жизни
	SUPER-1 (2005) [9]	n=278; 12 нед	По сравнению с плацебо дистанция 6МХ увеличилась на 45, 46 и 50 м на дозах 60, 120 и 240 мг/сут	По сравнению с плацебо улучшились ФК, ДЛА _{ср} , ЛСС и СИ
	T.P. Singh и соавт. (2006) [10]	n=20; 6 нед	Дистанция 6МХ увеличилась с 262±99 до 359±97 м	Улучшились ДЛА, ФК, продолжительность нагрузки и ее метаболический эквивалент
Амбризентан	ARIES-1 (2008) [11]	n=202; 12 нед	По сравнению с плацебо дистанция 6МХ увеличилась на 31 и 51 м при дозах 5 и 10 мг/сут	Увеличилось ФК, индекс одышки Борга и БНР
	ARIES-2 (2008) [11]	n=192; 12 нед	По сравнению с плацебо дистанция 6МХ увеличилась на 32 и 59 м при дозах 2,5 и 5 мг/сут	<u>Увеличились время до клинического ухудшения</u> , качество жизни, индекс одышки Борга, БНР
Мацитетан	SERAPHIN (2013) [12]	n=742; 85,3, 99,5 и 103,9 нед для плацебо и дозы 3 и 10 мг/сут	По сравнению с плацебо <u>риск прогрессирования ЛАГ снизился на 30% и 45% при дозах 3 и 10 мг/сут</u>	По сравнению с плацебо <u>увеличились дистанция 6МХ и доля пациентов с улучшением ФК, снизился риск смерти или госпитализации из-за ЛАГ, улучшились ЛСС и СИ</u>
Селексипаг	GRIPHON (2015) [13]	n=1156; 63,7 и 70,7 нед для плацебо и селексипага	По сравнению с плацебо <u>риск прогрессирования ЛАГ снизился на 40%</u>	По сравнению с плацебо <u>увеличилась дистанция 6МХ, снизился уровень NT-проБНР</u>
ЛС для специфической терапии ЛАГ и ХТЭЛГ				
Риоцигуат	PATENT (2013) [14]	n=443; 12 нед	По сравнению с плацебо дистанция 6МХ увеличилась на 36 м на дозе 7,5 мг/сут	По сравнению с плацебо улучшились ЛСС, ДЛА _{ср} , СИ, SvO ₂ , уровень NT-проБНР, ФК, время до клинического ухудшения и индекс одышки Борга
	CHEST (2013) [15]	n=261; 16 нед	По сравнению с плацебо дистанция 6МХ увеличилась на 46 м	По сравнению с плацебо улучшились ЛСС, ДЛА _{ср} , СИ, уровень NT-проБНР, ФК и индекс одышки Борга
	REPLACE (2021) [16]	n=226; 24 нед	<u>Клиническое улучшение</u> при отсутствии клинического ухудшения достигнуто у 41% пациентов против 20% в группе ИФДЭ5	-
Ингаляционный илопрост	AIR-1 (2002) [17]	n=203; 12 нед	<u>Клиническое улучшение</u> при отсутствии клинического ухудшения достигнуто у 16,8% пациентов против 4,9% в группе плацебо	По сравнению с плацебо <u>увеличились дистанция 6МХ и ФК; по сравнению с плацебо и (или) исходными значениями улучшились ДЛА_{ср}, СИ, ЛСС, давление в ПП, SvO₂, индекс одышки Mahler и качество жизни</u>

ЛС – лекарственное средство, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ДЛА – давление в легочной артерии, ДЛА_{ср} – среднее давление в легочной артерии, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ПП – правое предсердие, СИ – сердечный индекс, ФК – функциональный класс, БНР – мозговой натрийуретический пептид, NT-проБНР – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови кислородом, 6МХ – 6-минутная ходьба, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ПП – правое предсердие. Динамика 6МХ выделена курсивом, комбинированные конечные точки – подчеркиванием.

зодилататоров показана в отношении переносимости физической нагрузки и клинического течения ЛГ.

Снижение толерантности к физической нагрузке – главный клинический симптом ЛГ. Дистанция в тесте шестиминутной ходьбы (6МХ) – простой, доступный и воспроизводимый критерий переносимости физической нагрузки, отражающий способность к увеличению сердечного выброса и пиковое потребление кислорода [21-24]. Согласно современным рекомендациям [1-3] достижение дистанции 6МХ > 380-440 м – одна из целей терапии ЛГ. Настоящий обзор посвящен роли дистанции 6МХ как показателя эффективности специфических легочных вазодилататоров.

Динамика дистанции 6МХ как суррогатная первичная конечная точка РКИ легочных вазодилататоров

Динамика дистанции 6МХ традиционно использовалась как суррогатная первичная конечная точка РКИ легочных вазодилататоров (см. табл. 1). На основании увеличения дистанции 6МХ в практику здравоохранения внедрены бозентан (РКИ Study-351 [5] и BREATHE-1 [6]), силденафил (РКИ SUPER-1 [9] и T.P. Singh и соавт. [10]), амбризентан (РКИ ARIES-1 и 2 [11]) и риоцигурат (РКИ PATENT [14] и CHEST [15]). В составе вторичных конечных точек РКИ BREATHE-1, EARLY, ARIES-2, PATENT и CHEST [6,7,11,14,15] были и комбинированные, отражающие клиническое течение (прогрессирование) ЛГ в течение времени (см. табл. 1, табл. 2).

В 2002-2018 гг. в ряде работ [25-29], в том числе в 2 метаанализах [30,31] продемонстрировано отсутствие прямой корреляции между достигнутой при специфической терапии динамикой дистанции 6МХ и долгосрочным прогнозом заболевания (выживаемостью, потребностью в эскалации терапии, парентеральных простаноидах, госпитализации, трансплантации легких и т.д.). При этом связь между долгосрочным прогнозом и абсолютными показателями 6МХ (как до, так и на фоне терапии) была надежно подтверждена [23,25,27-30,32-39].

Комбинированные первичные конечные точки РКИ легочных вазодилататоров

Ряд исследователей [39-42], а также IV и V Всемирные симпозиумы по ЛГ [43,44] пришли к заключению о предпочтительности комбинированных (отражающих долгосрочный прогноз) первичных конечных точек в РКИ легочных вазодилататоров. На основании удлинения времени до клинического ухудшения были зарегистрированы мацитентан (РКИ SERAPHIN [12]) и селексипаг (РКИ GRIPHON [13]).

VI Всемирный симпозиум по ЛГ [45] пришел к выводу о предпочтительности применения в качестве первичной конечной точки исследований времени до

клинического улучшения перед временем до клинического ухудшения, что было реализовано в РКИ RE-PLACE по переключению с иФДЭ-5 на риоцигурат [46,47]. Интересно, что впервые концепция клинического улучшения была применена в РКИ ингаляционного илопроста AIR-1 еще в 2002 г. [17].

Связь динамики дистанции в teste 6МХ с долгосрочным прогнозом ЛГ

В тоже самое время R.L. Benza и соавт. [35] показали, что увеличение дистанции 6МХ на ≥ 20 м (как и любое дополнительное ее повышение) на фоне ЛАГ-специфической терапии сопровождалось улучшением 3-летней выживаемости с 69% до 80% ($p=0,0339$). Эти данные подтвердили H. Groepenhoff и соавт. [34].

При анализе 1798 пациентов из регистра REVEAL H.W. Farber и соавт. [36] пришли к выводу, что снижение дистанции 6МХ на фоне ЛАГ-специфической терапии сопровождается снижением и 1-годичной выживаемости ($p<0,001$). К аналогичному заключению пришли J. Huang и соавт. [48], показавшие, что раннее (в течение 6 мес) снижение дистанции 6МХ на фоне терапии с высокой специфичностью прогнозирует ухудшение клинического течения ЛАГ (развитие недостаточности ПЖ, госпитализацию из-за ЛАГ, потребность в терапии парентеральными простаноидами или трансплантации легких; рис. 1). Однако из-за низкой чувствительности авторы рекомендуют оценивать снижение дистанции 6МХ в сочетании с другими показателями.

Zelniker T.A. и соавт. [37] на основе анализа 2178 больных из регистра COMPERA также засвидетельствовали большую прогностическую ценность снижения дистанции 6МХ по сравнению с ее повышением и заключили, что пациентов с увеличивающейся на фоне терапии дистанцией 6МХ следует рассматривать как имеющих повышенный риск до достижения дистанции >440 м, пациентов же со снижающейся на фоне терапии дистанцией 6МХ – как имеющих повышенный риск при любом ее абсолютном значении.

По данным G.A Heresi и Y. Rao [38], увеличение дистанции 6МХ на фоне ЛАГ-специфической терапии ассоциировалось с улучшением долгосрочной выживаемости (см. рис. 1).

Итак, положительное влияние специфических легочных вазодилататоров на переносимость физической нагрузки и на клиническое течение ЛГ не вызывает сомнений. Обстоятельство, что легочные вазодилататоры не всегда пропорционально улучшают величину дистанции 6МХ и клиническое течение у одних и тех же пациентов, может объясняться рядом факторов.

Во-первых, на дистанцию 6МХ могут влиять сопутствующие заболевания и возраст. Нередко дистанция

6-Minute Walk Distance as a Predictor of Efficiency Pulmonary Vasodilators
Тест 6-минутной ходьбы в оценке эффективности легочных вазодилататоров

Table 2. Components of combined primary and secondary endpoints of randomized controlled trials of specific pulmonary vasodilators approved in the Russian Federation

Таблица 2. Компоненты комбинированных первичных и вторичных конечных точек РКИ одобренных в Российской Федерации специфических легочных вазодилататоров

Конечная точка	РКИ (год публикации) [ссылка]	Компоненты конечной точки
Время до клинического ухудшения (до первого события прогрессирования ЛГ или смерти)		
Первичная	SERAPHIN (2013) [12]	<p>Наступление как минимум одного из событий:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Прогрессирование ЛАГ (при наличии всех трех критериев): снижение дистанции 6МХ$\geq 15\%$, подтвержденное вторым тестом в течение 2 нед; ухудшение симптомов ЛАГ (ухудшение ФК или симптомов недостаточности ПЖ); потребность в эскалации ЛАГ-специфической терапии ▪ Терапия парентеральными простаноидами ▪ Трансплантация легких или атриосептостомия ▪ Смерть по любой причине
	GRIPHON (2015) [13]	<p>Наступление как минимум одного из событий:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Прогрессирование ЛАГ (при наличии обоих критериев для каждого из ФК): для исходно II-III ФК – снижение дистанции 6МХ$\geq 15\%$, подтвержденное вторым тестом в другой день, и ухудшение ФК; для исходно III-IV – снижение дистанции 6МХ$\geq 15\%$, подтвержденное вторым тестом в другой день, и потребность в эскалации ЛАГ-специфической терапии ▪ Госпитализация из-за ЛАГ ▪ Начало терапии парентеральными простаноидами или постоянной кислородотерапии ▪ Трансплантация легких или атриосептостомия ▪ Смерть по любой причине
Вторичная	BREATHE-1 (2002) [6]	<p>Наступление как минимум одного из событий:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Смерть ▪ Трансплантация легких ▪ Госпитализация из-за ЛГ ▪ Недостаточное клиническое улучшение или ухудшение, требующее отмены препарата ▪ Терапия эпопростенолом или атриосептостомия
	EARLY (2008) [7]	<p>Наступление как минимум одного из событий:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Смерть по любой причине ▪ Госпитализация из-за осложнений ЛАГ ▪ Прогрессирование ЛАГ (наличие одного из параметров): появление или прогрессирование недостаточности ПЖ; снижение дистанции 6МХ$\geq 10\%$ в двух тестах, выполненных в течение 2 или более нед; снижение дистанции 6МХ$\geq 5\%$ в двух тестах, выполненных в течение 2 или более нед, в сочетании с ≥ 2 баллами индекса одышки Борга
	ARIES-2 (2008) [11]	<p>Наступление как минимум одного из событий:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Смерть ▪ Трансплантация легких ▪ Госпитализация из-за ЛАГ ▪ Атриосептостомия ▪ Исключение из исследования из-за добавления другого ЛАГ-специфического препарата или наличия критериев раннего исключения
Клиническое улучшение		
Первичная	AIR-1 (2002) [17]	<p>Достижение всех 3 параметров:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ улучшение ФК≥ 1 ▪ прирост дистанции 6МХ$\geq 10\%$ ▪ отсутствие клинического ухудшения/смерти
	REPLACE (2021) [16]	<p>Достижение как минимум 2 из 3 параметров:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ прирост дистанции 6МХ$\geq 10\%$ или ≥ 30 м ▪ достижение I/II ФК ▪ снижение уровня NT-proBNP$\geq 30\%$ <p>при отсутствии клинического ухудшения (смерть по любой причине, госпитализация по поводу ЛАГ и прогрессирование заболевания – снижение дистанции 6МХ$\geq 15\%$ при двукратном измерении в разные дни в сочетании с ухудшением ФК, эскалацией ЛАГ-специфической терапии или декомпенсацией недостаточности ПЖ)</p>
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, 6МХ – 6-минутная ходьба, ПЖ – правый желудочек, ФК – функциональный класс, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида		
Динамика 6МХ выделена курсивом, комбинированные конечные точки – <u>подчеркиванием</u>		

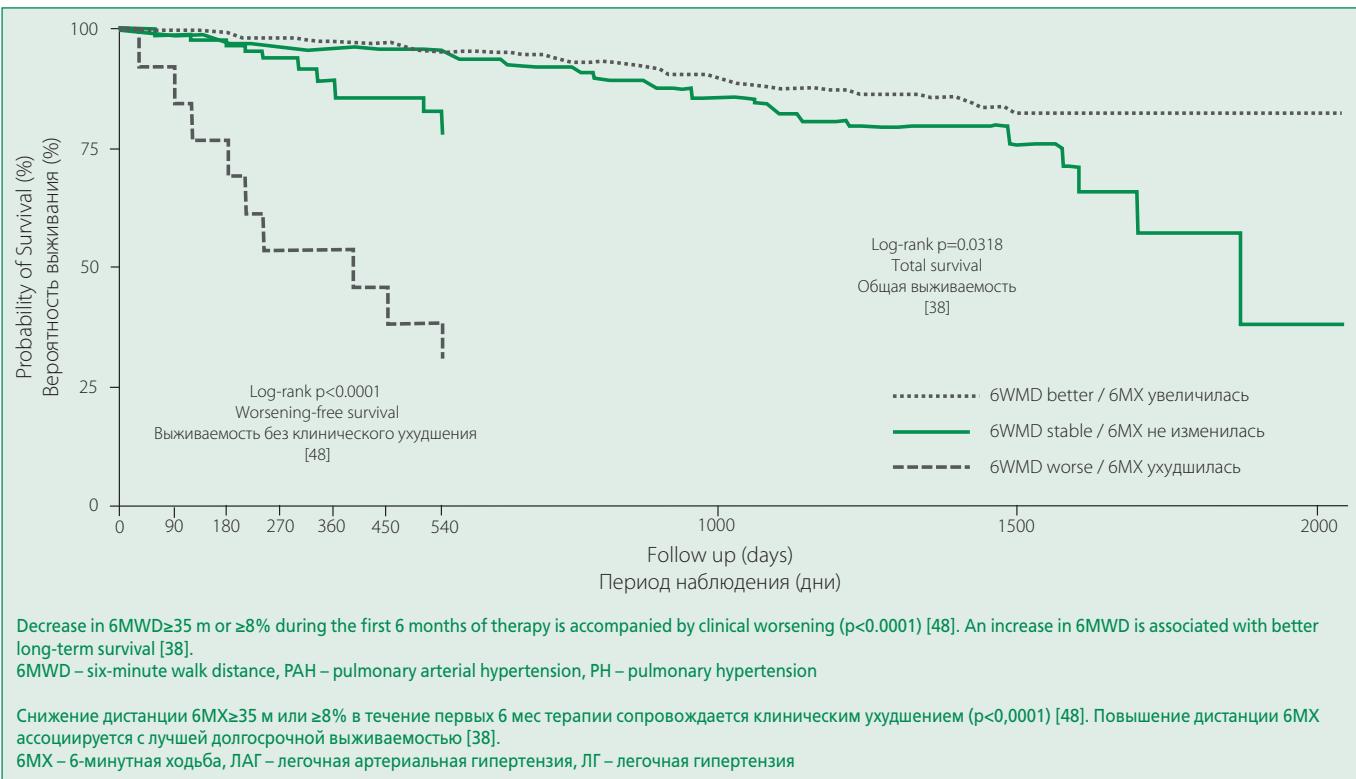


Figure 1. Effect of 6MWD dynamics in PAH-specific therapy on the clinical course of PH (Kaplan-Meier curves)

Рисунок 1. Влияние динамики дистанции 6МХ при ЛАГ-специфической терапии на клиническое течение ЛГ (кривые Каплана-Мейера)

6МХ уменьшается при склеродермии и других заболеваниях [23], в старшей возрастной группе (из-за нарушения нервно-мышечной координации «навыков ходьбы») [49,50]. В 2022 г. M. Zeren и соавт. сообщили о наличии у 77% больных ЛАГ скелетно-мышечных болей (внизу спины – 38%, в коленях или плечах – 36%, в шее – 33%), частота которых повышалась с эскалацией специфической терапии [51]. Наибольшее влияние на качество жизни оказывали боли в коленных суставах (из-за поражения суставов или слабости четырехглавых мышц), сопровождавшиеся обратной корреляцией с дистанцией 6МХ ($r=-0,424$, $p<0,05$). Влияние заболеваний нижних конечностей на переносимость физической нагрузки при ЛГ была подтверждена O. Kahraman и соавт. [52].

Во-вторых, с тех пор как в РКИ EARLY [7] не удалось показать статистически значимого прироста дистанции 6МХ при терапии бозентаном у пациентов IIФК с относительно высокой исходной 6МХ, рядом авторов [23,39] обсуждается так называемый «эффект потолка» – отсутствие значимого увеличения 6МХ при терапии у пациентов с незначительным ее исходным снижением. Degano B. и соавт. [53] сообщили об отсутствии выраженного увеличения 6МХ при специфической терапии у пациентов с исходным ее значением >450 м.

В-третьих, дистанция 6МХ на фоне добавления второго или третьего специфического препарата к уже

получаемым может прирастать в меньшей степени, чем при назначении первого препарата [12,13,23].

Наконец, как замечают G. Deboeck и соавт. [24], корреляция динамики дистанции 6МХ с клиническим течением ЛГ (при отсутствии «исцеляющего» эффекта) может не выявляться из-за статистических погрешностей.

Вероятно, сочетание дистанции 6МХ с ФК ЛАГ (составная часть комбинированных первичных конечных точек РКИ SERAPHIN [12] и GRIPHON [13], см. табл. 2) может обладать большим прогностическим значением. По данным G.A. Heresi и Y. Rao [38], наилучшая выживаемость наблюдалась при сочетании 6МХ \geq 440 м с I-II ФК ЛАГ.

Динамика дистанции 6МХ как составляющая комбинированных первичных конечных точек РКИ легочных вазодилататоров

Динамика дистанции 6МХ являлась важной и неотъемлемой составляющей большинства (с 2008 г. – всех) комбинированных первичных конечных точек РКИ специфических легочных вазодилататоров (AIR-1 [17], EARLY [7], SERAPHIN [12], GRIPHON [13], REPLACE [16] – см. табл. 2). В РКИ SERAPHIN [12] и GRIPHON [13] динамика дистанции 6МХ была обязательным компонентом определения прогрессирования ЛАГ. В то же время единый стандарт комбинированной

конечной точки РКИ легочных вазодилататоров до настоящего времени отсутствует (остаются вопросы о предпочтительности оценки клинического ухудшения или улучшения и веса каждого из компонентов), что ограничивает возможность сопоставления результатов различных РКИ [45,54,55].

Легочное сосудистое сопротивление как суррогатная первичная конечная точка РКИ легочных вазодилататоров

Представляется, что гемодинамический вариант первичной конечной точки РКИ – легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) – в сравнении с дистанцией 6МХ является еще более суррогатным показателем. При наличии отрицательной корреляции разной силы (r от -27 до -63 [31,32,34,56]) между ЛСС и дистанцией 6МХ, при специфической терапии ЛСС снижается в целом легче (РКИ EARLY [7], BENEFiT [50] и J. Suntharalingam и соавт. [57]). Снижение ЛСС при отсутствии улучшения 6МХ не послужило основанием для регистрации бозентана (РКИ BENEFiT [50]) и силденафилла (РКИ J. Suntharalingam и соавт. [57]) для терапии ХТЭЛГ.

Минимальная клинически значимая динамика дистанции 6МХ

Важным и пока нерешенным остается вопрос о минимальной клинически значимой динамике дистанции 6МХ на фоне специфической терапии. Gilbert C. и соавт. [58] при анализе терапии силденафилом пришли к заключению, что минимально значимым является прирост дистанции на 41 м. По данным S.C. Mathai и соавт. [59], минимально значимой разницей 6МХ для пациентов с ЛАГ служат 33 м. На основании подобного же, но большего объему (данные 10 РКИ) анализа N.B. Gabler и соавт. [26] выдвинули в качестве порогового значения 41,8 м, сделав оговорку, что для подтверждения этого значения необходимы дальнейшие исследования. Lee W.T. и соавт. [60] при рассмотрении преимуществ оценки 6МХ от индивидуальной для каждого пациента нормы пришли к выводу, что прогностическое значение такого подхода не превосходит традиционный.

Динамика дистанции 6МХ в качестве стандартизирующего РКИ показателя

Любопытно, что в рекомендациях американского торакального общества (CHEST-2019) по терапии ЛАГ у взрослых для сопоставления различных РКИ использовалась дистанция 6МХ, а минимально значимым ее увеличением считали 33 м [54,55]. Эксперты рекомендаций CHEST-2019 не учитывали достижение комбинированных первичных конечных точек «из-за различий в их составляющих, ...а также из-за небольшого числа самих таких РКИ». И далее – «...РКИ селексипага GRIPHON [13] при убедительном достижении комбинированной первичной конечной точки (снижение риска прогрессирования ЛАГ на 40%) продемонстрировало увеличение 6МХ лишь на 12 м, вследствие чего рабочая группа пришла к выводу о недостатке доказательств для рекомендации селексипага к использованию».

В 2022 г. на фоне пандемии COVID-19 T. La Patra и соавт. [61] для клинически стабильных пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ разработали удаленный метод оценки 6МХ, по достоверности не уступающий (по мнению авторов) выполняемому в медицинском учреждении.

Заключение

Таким образом, доступный и воспроизводимый критерий переносимости физической нагрузки – дистанция 6МХ – занимает в ряду показателей эффективности (клинических, эхокардиографических и гемодинамических) специфических легочных вазодилататоров одно из центральных мест. Отражая клиническую тяжесть ЛГ и, по некоторым данным – ее долгосрочный прогноз, динамика дистанции 6МХ служит неотъемлемой составляющей комбинированных первичных конечных точек РКИ. В рекомендациях CHEST-2019 динамика дистанции 6МХ применена для стандартизации РКИ. Дистанция 6МХ незаменима при наблюдении пациентов и принятии решений о тактике лечения.

Отношения и Деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО «Байер».

Relationships and Activities. This article was prepared with the support of Bayer.

References / Литература

1. Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines, 2020 [cited 2022 Mar 10]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1 (In Russ.) [Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации, 2020 [цитировано 10.03.2022]. Доступно из: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1].
2. Chazova IE, Martynuk TV, Valeeva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2019). Eurasian Cardiology Journal. 2020;(1):78-124 (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынук Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2019). Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;(1):78-124]. DOI:10.24411/2076-4766-2020-10002.
3. Chazova IE, Martynuk TV, Valeeva ZS, et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Eurasian Cardiology Journal. 2021;(1):6-43 (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынук Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский Кардиологический Журнал. 2021;(1):6-43]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43.
4. Galié N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/euherj/ehv317.
5. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2001;358(9288):1119-23. DOI:10.1016/S0140-6736(01)06250-X.
6. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002;346(12):896-903. DOI:10.1056/NEJMoa012212.
7. Galié N, Rubin LJ, Hooper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9630):2093-100. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60919-8.
8. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Am Coll Cardiol. 2004;43(7):1149-53. DOI:10.1016/j.jacc.2003.10.056.
9. Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005;353(20):2148-57. DOI:10.1056/NEJMoa050010.
10. Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. Am Heart J. 2006;151(4):851.e1-5. DOI:10.1016/j.ahj.2005.09.006.
11. Galié N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation. 2008;117(23):3010-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
12. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(9):809-18. DOI:10.1056/NEJMoa1213917.
13. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015;373(26):2522-33. DOI:10.1056/NEJMoa1503184.
14. Ghofrani HA, Galié N, Grimminger F, et al. PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):330-40. DOI:10.1056/NEJMoa1209655.
15. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):319-29. DOI:10.1056/NEJMoa1209657.
16. Hooper MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021;9(6):573-84. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30532-4.
17. Olschewski H, Simonneau G, Galié N, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002;347(5):322-9. DOI:10.1056/NEJMoa020204.
18. Liu HL, Chen XY, Li JR, et al. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Chest. 2016;150(2):353-66. DOI:10.1016/j.chest.2016.03.031.
19. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Lancet Respir Med. 2016;4(4):291-305. DOI:10.1016/S2213-2600(16)00027-8.
20. Boucly A, Savale L, Jais X, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(7):842-54. DOI:10.1164/rccm.202009-3698OC.
21. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7. DOI:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
22. Glushko LA, Shmaltz AA. Assessment of the state of the cardiorespiratory system in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Creative Cardiology. 2021;15(2):167-79 (In Russ.) [Глушки Л.А., Шмальц А.А. Оценка состояния кардиоэспираторной системы при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Креативная Кардиология. 2021;15(2):167-79.] DOI:10.2402/19973187-2021-15-2-167-179.
23. Demir R, Küçüköglu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. Anatol J Cardiol. 2015;15(3):249-54. DOI:10.5152/akd.2015.5834.
24. Deboeck G. The 6-min walk test in pulmonary arterial hypertension: only for bad news? Respiration. 2015;89(5):363-4. DOI:10.1159/000377708.
25. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol. 2002;40(4):780-8. DOI:10.1016/s0735-1070(02)02012-0.
26. Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. Circulation. 2012;126(3):349-56. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890.
27. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. Chest. 2013;143(2):315-323. DOI:10.1378/chest.12-0270.
28. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2012;39(3):589-96. DOI:10.1183/09031936.00092311.
29. Souza R, Channick RN, Delcroix M, et al. Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from the randomized SERAPHIN trial. PLoS One. 2018;13(3):e0193226. DOI:10.1371/journal.pone.0193226.
30. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. Am Heart J. 2007;153(6):1037-47. DOI:10.1016/j.ahj.2007.02.037.
31. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, 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. J Am Coll Cardiol. 2012;60(13):1192-201. DOI:10.1016/j.jacc.2012.01.083.
32. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(2 Pt 1):487-92. DOI:10.1164/ajrccm.161.2.9906015.
33. Costa GOS, Ramos RP, Oliveira RKF, et al. Prognostic value of six-minute walk distance at a South American pulmonary hypertension referral center. Pulm Circ. 2020;10(2):2045894019888422. DOI:10.1177/2045894019888422.
34. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, van de Veerdonk MC, et al. Prognostic relevance of changes in exercise test variables in pulmonary arterial hypertension. PLoS One. 2013;8(9):e72013. DOI:10.1371/journal.pone.0072013.
35. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, et al. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. J Heart Lung Transplant. 2011;30(9):982-9. DOI:10.1016/j.healun.2011.03.011.
36. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, et al. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. J Heart Lung Transplant. 2015;34(3):362-8. DOI:10.1016/j.healun.2014.08.020.
37. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Clin Res Cardiol. 2018;107(6):460-70. DOI:10.1007/s00392-018-1207-5.
38. Heresi GA, Rao Y. Follow-Up Functional Class and 6-Minute Walk Distance Identify Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. Lung. 2020;198(6):933-8. DOI:10.1007/s00408-020-00402-w.
39. Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2013;22(130):487-94. DOI:10.1183/09059180.0006213.
40. Peacock A, Keogh A, Humbert M. Endpoints in pulmonary arterial hypertension: the role of clinical worsening. Curr Opin Pulm Med. 2010;16 Suppl 1:S1-9. DOI:10.1097/01.mcp.0000370205.22885.98.
41. Chakinala MM, Barst R. From short-term benefits to long-term outcomes: the evolution of clinical trials in pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2013;3(3):507-22. DOI:10.1086/674456.
42. Frost AE, Badesch DB, Miller DP, et al. Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. Chest. 2013;144(5):1521-9. DOI:10.1378/chest.12-3023.
43. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54(1 Suppl):S97-S107. DOI:10.1016/j.jacc.2009.04.007.
44. Gomberg-Maitland M, Bull TM, Saggar R, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D82-91. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.026.
45. Sitbon O, Gomberg-Maitland M, Granton J, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1):1801908. DOI:10.1183/13993003.01908-2018.

46. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):573-84. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30532-4.
47. Martynyuk TV, Shmaltz AA, Gorbachevsky SV, Chazova IE. Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat. *Ter Arkhiv.* 2021;93(9):1117-24 (In Russ.) [Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Горбачевский С.В., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности риоцигуата. *Терапевтический Архив.* 2021;93(9):1117-24.] DOI:10.26442/00403660.2021.09.201014.
48. Huang J, Mehta S, Mura M. Early decline in six-minute walk distance from the time of diagnosis predicts clinical worsening in pulmonary arterial hypertension. *Respiration.* 2015;89(5):365-73. DOI:10.1159/000370124.
49. Naeije R. The 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension: "Je t'aime, moi non plus". *Chest.* 2010;137(6):1258-60. DOI:10.1378/chest.10-0351.
50. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2127-34. DOI:10.1016/j.jacc.2008.08.059.
51. Zeren M, Demir R, Sinan UY, et al. Prevalence of musculoskeletal pain and its impact on quality of life and functional exercise capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2022;193:106759. DOI:10.1016/j.rmed.2022.106759.
52. Ozcan Kahraman B, Ozsoy I, Akdeniz B, et al. Test-retest reliability and validity of the timed up and go test and 30-second sit to stand test in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2020;304:159-163. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.01.028.
53. Degano B, Sitbon O, Savale L, et al. Characterization of pulmonary arterial hypertension patients walking more than 450 m in 6 min at diagnosis. *Chest.* 2010;137(6):1297-303. DOI:10.1378/chest.09-2060.
54. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2019;155(3):565-86. DOI:10.1016/j.chest.2018.11.030.
55. Shmaltz AA, Gorbachevsky SV. A systematic review as a method of gathering scientific evidence into clinical guidelines: CHEST-2019 guideline for the therapy pulmonary arterial hypertension in adults. *Ter Arkhiv.* 2019;91(12):105-14 (In Russ.) [Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Систематический обзор как основа клинических рекомендаций: рекомендации CHEST-2019 по терапии легочной артериальной гипертензии у взрослых. *Терапевтический Архив.* 2019;91(12):105-14.] DOI:10.26442/00403660.2019.12.000468.
56. Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2017;103(8):599-606. DOI:10.1136/heartjnl-2016-309621.
57. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2008;134(2):229-36. DOI:10.1378/chest.07-2681.
58. Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC, et al. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest.* 2009;135(1):137-42. DOI:10.1378/chest.07-0275.
59. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(5):428-33. DOI:10.1164/rccm.201203-0480OC.
60. Lee WT, Peacock AJ, Johnson MK. The role of per cent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010;36(6):1294-301. DOI:10.1183/09031936.00155009.
61. La Patra T, Baird GL, Goodman R, et al. Remote Six-Minute Walk Testing in Patients with Pulmonary Hypertension: A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(7):851-4. DOI:10.1164/rccm.202110-2421LE.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Шмальц Антон Алексеевич [Anton A. Shmaltz]

eLibrary SPIN 1054-2150, ORCID 0000-0001-8937-1796