

Studie EUCLID (Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease)

Debora Karetová

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

Studie porovnávající účinnost ticagreloru proti clopidogrelu u nemocných se symptomatickou ischemickou chorobou dolních končetin během 30měsíčního sledování ukázala, že ticagrelor není superiorní ve smyslu snížení kardiovaskulárních událostí, pouze bylo pozorováno snížení počtu ischemických iktů. Velká krvácení se vyskytla ve stejné míře v obou léčebných režimech.

Klíčová slova: ischemická choroba dolních končetin, protidestičková léčba, clopidogrel, ticagrelor, studie EUCLID.

The EUCLID Study (Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease)

In patients with symptomatic peripheral artery disease, ticagrelor was not shown to be superior to clopidogrel in the reduction of cardiovascular events during a 30-month follow-up period; the only significant difference between the groups was in the rate of ischemic stroke. The rates of major bleeding were similar among the patients in the two trial groups.

Key words: peripheral artery disease, antiplatelet therapy, clopidogrel, ticagrelor, EUCLID Study.

Úvod

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je jednou z manifestací systémové aterosklerózy. Až dvě třetiny těchto nemocných mají současně aterosklerotické poškození i jiného arteriálního řečiště, nejčastěji koronárního nebo karotického. Příznaky běžně koincidujících chorob, tedy ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) a ischemické choroby srdce (IHS), mohou být vzájemně maskovány. Nemocný limitovaný v pohybu klaudikacemi nevyvine dostatečnou zátěž, aby se mohla manifestovat angina, případně angina pectoris omezuje nemocného v pohybu, a tedy nejsou klaudikace manifestní. Z mnoha epidemiologických studií je léta dobře známo, že hlavním rizikovým faktorem periferní aterosklerózy je diabetes mellitus a kouření, zatímco pro IHS je dominantním rizikem přítomnost dyslipidémie, nicméně výsledné projevy jsou shodné a plynou z vývinu aterosklerotických lézí a komplikující aterosklerózy.

Prevalence ICHDK stále narůstá, v kategorii nemocných nad 70 let je přítomna u více než 10% populace. V české průřezové studii nemocných starších 50 let s alespoň jedním rizikovým faktorem aterosklerózy, kterým byl v primární péči v rámci prevence kardiovaskulárních onemocnění měřen ischemický index (Ankle Brachial Index), byla zjištěna prevalence ICHDK v této kategorii nemocných v 13,7%. Celosvětový odhad počtu nemocných s ICHDK je více než 200 milionů nemocných.

Léta považujeme za základ léčby těchto nemocných protidestičkovou medikací (acetylsalicylovou kyselinu nebo klopidogrel) a hypolipidemikum (nejčastěji statin). Tyto dvě skupiny léků považujeme za základní pro pozitivní ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality. Statin je navíc v současnosti považován i za lék příznivě ovlivňující projevy nemoci; u některých statinů (simvastatin, atorvastatin) byl prokázán vliv na prodloužení klaudikací, ne zcela jasným mechanismem. Součástí léčby ICHDK je intervence všech přítomných rizik aterosklerózy a současně ovlivnění životosprávy –

zejména zvýšením pohybové aktivity, nekouřením a optimalizací hmotnosti.

Současná léčebná doporučení pro nemocné s ICHDK (recentně vydaná Evropskou kardiologickou společností) doporučují nadále jako základní protidestičkovou terapii klopidogrel 75 mg denně nebo acetylsalicylovou kyselinu, přičemž léčba klopidogrelem na základě výsledků studie CAPRIE má být preferována (celkové pozitivní výsledky studie byly dány především vlivem na podskupinu nemocných zařazených pro ICHDK, kde došlo ke snížení hlavních ukazatelů o 23,8%).

Problémem je, že ačkoliv je protidestičková medikace považována za klíčovou v prevenci aterosklerotických komplikací, nemáme u nemocných s periferní aterosklerózou oporu o jejím přínosu ze studií s robustním množstvím dat, jako máme u nemocných s IHS. Kolem prospěchu z antiagregační léčby u nemocných s ICHDK tak stále panují jisté nejasnosti, zejména stran průkazu velikosti benefitu ASA (v analýze Antithrombotic Trialists Collaboration snížení výskytu nefatál-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc., dkare@lf1.cuni.cz

II. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2018; 17(3): 188–190

Článek přijat redakcí: 15. 4. 2018

Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2018

Tab. 1. Základní charakteristika pacientů ve studii EUCLID (n = 13 885)

Věk, medián	66 let
Muži (%)	72
Zařazení na základě	
■ předchozí revaskularizace	56,7 %
■ splnění ABI/TBI kritéria	43,3 %
ABI hodnota, medián	0,71
Anamnestická data	
■ iktus / TIA	8,2 % resp. 3,6 %
■ IM	18,1 %
■ předchozí PCI nebo CABG	23,2 %
■ diabetes mellitus	38,5 %
■ hypertenze na léčbě	78,1 %
■ hyperlipidémie na léčbě	75,4 %
Kuřáctví	
■ nekuřáci	21,7 %
■ kuřáci	31,0 %
■ exkuřáci	47,3 %

ního infarktu, iktu a KV úmrtí při léčbě ASA ale prokázáno). Pozitivní výsledky nepřinesly studie léčby ASA u asymptomatických nemocných nebo u diabetiků se subklinickou ICHDK. Proto také při zvažování rizik a benefitu u nemocných s ICHDK se v současnosti nedoporučuje medikace ASA nebo jiným antiagregačním lékem u asymptomatických jedinců s izolovaným periferním postižením, resp. tedy mírnou periferní ischemií (charakteristickou lehkým poklesem ABI v pásmu 0,9–0,8). Nutno ale odlišit ryze asymptomatické pacienty od nemocných s atypickými bolestmi v končetině, které mohou být projevem ischemie.

Ani duální protidestičková léčba u chronických nemocných s ICHDK realizovaná kombinací ASA a klopidogrelu nepřinesla zásadně pozitivní efekt. U podskupiny nemocných s ICHDK (3 906 nemocných) ve studii CHARISMA došlo sice k jisté redukci výskytu infarktů, ale léčba měla neutrální vliv na ostatní sledované vaskulární příhody, navíc za cenu vzestupu těžkého, fatálního nebo významného krvácení. Obdobně studie s vorapaxarem (PAR-1 antagonistou, blokujícího vliv na trombinem indukovanou aktivaci destiček), která začlenila i podskupinu nemocných s ICHDK, nevedla ke snížení rizika hlavních ukazatelů, snížila pouze riziko akutní končetinové ischemie a nutnost periferní revaskularizace, nicméně opět za cenu vyššího rizika krvácení. Tedy ani léčba vorapaxarem u chronických nemocných s aterosklerotickým postižením není doporučena.

I pro uvedený nedostatek studií vlivu protidestičkové medikace na osud nemocných s ICHDK byly výsledky studie EUCLID netrpělivě očekávány a předpokládalo se, že stejně jako u kardiaků s akutními koronárními syndromy bude ticagrelor oproti standardní antiagregační medikaci přínosnější.

Charakteristika léčiv porovnávaných ve studii EUCLID

Clopidogrel je ireverzibilní antagonistu des-
tičkových receptorů P2Y₁₂, na základě čehož disponuje antiagregačním účinkem. Již zmíněná studie „The Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE)“ ukázala během svého 36 měsíců dlouhého trvání signifikantní, nicméně velmi mírný benefit monoterapie clopidogrelem oproti ASA u nemocných po infarktu myokardu, iktu nebo při symptomatické ICHDK. Pozitivní efekt byl pozorován zejména u podskupiny nemocných s ICHDK, jednalo se o 24% snížení relativního rizika v této kategorii nemocných. Naopak ale duální léčba ASA s clopidogrelem neprokázala přínos u nemocných s chronickou ICHDK (studie CHARISMA).

Ticagrelor je reverzibilně se vážající blokátor receptorů pro adenosin difosfát typu P2Y₁₂. Jeho postavení v léčbě akutních koronárních syndromů (AKS) prověřila „The Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes (studie PLATO)“, která prokázala superioritu ticagreloru nad clopidogrelem v prevenci fatálních a nefatálních KV událostí u nemocných s AKS. Podobně velká studie PEGASUS-TIMI 54 u nemocných po infarktu myokardu léčených trombolýzou a ASA ukázala na více než 21 000 nemocných, že obě zkoumané dávky ticagreloru 90 i 60 mg na bázi léčby ASA jsou superiorní proti placebu.

Uspořádání studie EUCLID a její cíle

Studie EUCLID porovnávala ve dvou větvích účinnost monoterapie ticagrelorem oproti clopidogrelu, a sice především na incidenci aterosklerotických ischemických příhod (součet úmrtí z kardiovaskulárních příhod, infarktů myokardu a ischemických iktů) v populaci nemocných s prokázanou ICHDK. Druhotně hodnotila

i vliv této léčby na osud končetin. Bezpečnostní kritéria byla především v porovnání výskytu a velikosti krvácení během studie.

Studie byla dvojité slepá, mezinárodní, multicentrická. Randomizací 1:1 vznikly dvě paralelní skupiny: v jedné byli nemocní léčeni ticagrelorem 90 mg dvakrát denně, v druhé byli léčeni clopidogrelem 75 mg jednou denně. Třetí větev s podáním kyseliny acetylsalicylové (ASA) nebyla vytvořena – zejména proto, aby byla ASA „v rezervě“ při vzniku nutnosti duální protidestičkové léčby a nemocní mohli být ponecháni bez přerušení/odslepení na původní medikaci v případě potřeby kombinované medikace (po stentingu tepen nebo po akutních koronárních syndromech apod.).

Do studie bylo zařazeno 13 885 nemocných se symptomatickou ICHDK v 811 centrech, v celkem 28 zemích.

Vstupními kritérii zařazení byl věk nad 50 let s průkazem symptomatické ICHDK – buď na základě předchozí revaskularizace končetiny (více než 30 dnů před zařazením) nebo průkazem ICHDK na základě měření indexu kotník-paže (ABI) s hodnotou nižší než 0,8, případně na základě hodnoty indexu prst-paže (TBI) nižší 0,6 u nemocných, kde ABI byl vstupně vyšší 1,4, tedy v situaci přítomné mediokalcinózy (nekompresibilní tepny). K ověření správně postavené diagnózy byly indexy měřeny opakovaně.

Většina nemocných měla ICHDK ve stadiu kladukací (76,6 %), pouze 4,6 % mělo kritickou končetinovou ischemii a 18,7 % bylo asymptomatických (zařazení z titulu předchozí revaskularizace). Průměrná hodnota ABI byla 0,63 a 0,49 pro TBI. Nemocní po revaskularizaci periferních tepen měli kotníkový index vyšší (ABI 0,78).

Zařazování na základě randomizace v modelu 1 : 1 začalo v prosinci 2012 a skončilo v březnu 2014. Studie byla ukončena po dosažení 1 364 událostí, vyhodnocených jako **primární pre-**

Tab. 2. Klíčové parametry účinnosti

	Ticagrelor (n = 6930)	Clopidogrel (n = 6955)	Hodnota p
Primární cíl			
■ součet KV úmrtí, IM a ischemické CMP	751 (10,8 %)	740 (10,6 %)	0,65
■ ischemický iktus			
Sekundární cíle			
■ součet KV úmrtí, IM, ischem. CMP, nebo akutní ischemie končetiny s nutností hospitalizace	839 (12,1 %)	833 (12,0 %)	0,74
■ úmrtí jakékoliv	628 (9,1 %)	635 (9,1 %)	0,91
■ KV úmrtí, IM, nebo jakákoliv CMP	766 (11,1 %)	759 (10,9 %)	0,72
■ hospitalizace pro akutní končetinovou ischemii	117 (1,7 %)	115 (1,7 %)	0,85
■ revaskularizace tepen končetin	846 (12,2 %)	892 (12,8 %)	0,30
■ koronární nebo periferní revaskularizace, včetně končetinové, mesenterické, renální, karotické nebo jiné	1 211 (17,5 %)	1 250 (18 %)	0,46

specifikovaný cílový ukazatel efektu: úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu a ischemický iktus.

Primární i druhotné cíle účinnosti jsou uvedeny v tabulce 2.

Hlavním kritériem exkluze, tj. nemožnosti zařazení do studie, byla jasná indikace duální protidestičkové léčby na začátku studie (nicméně v průběhu studie byla povolena v případě vzniklé nové situace – například infarktu myokardu), nutnost léčby ASA nebo antikoagulancii, dále přítomnost vyššího rizika krvácení.

Specifikem studie byla eliminace tzv. „non-respondérů“ vůči clopidogrelu. Tento stav vzniká v přítomnosti genotypu s 2 „loss-of-function“ alelami 2C19 cytochromového systému P-450, které jsou nutné pro bioaktivaci podaného clopidogrelu. Vyloučení nemocných, kteří by na základě svého genotypu mohli být rezistentními k medikaci clopidogrelem, se zdá být významným faktorem ovlivňujícím výsledek studie. Nepovoleno bylo taktéž konkomitantní užívání silných CYP2C19 inhibitorů.

Byla přítomna též řada dalších kritérií nemožnosti zařazení, jaké jsou běžné i v jiných studiích (aktivní nádorové onemocnění, předpokládaná délka života kratší šest měsíců, anamnéza iktu v posledních třech měsících, plánovaná revaskularizace během tří měsíců po zařazení, těžká jaterní insuficience a renální selhání apod.). Charakteristika pacientů zařazených do studie je uvedena v tabulce 1.

Výsledky studie

Celkový počet nemocných, u kterých bylo zvažováno zařazení do studie, bylo 16 237. Všichni ale nesplnili kritéria zařazení/nezařazení a důležité je, že u 616 (tj. 3,8 %) pacientů byla shledána homozygocie alel izoenzymu CYP 2C19, která se pojí s rezistencí ke clopidogrelu. Randomizováno bylo 13 885 pacientů (6 930 k léčbě ticagrelorem a 6 955 k léčbě clopidogrelem).

Zajímavé také je, že medikaci přerušilo 30 % nemocných na ticagreloru (15,4 % pro nežádoucí účinek) a 26 % na clopidogrelu (11,1 % pro nežá-

doucí účinek). Jistě u části z nich to mohlo být dáno vznikem indikace pro antikoagulační léčbu, ale i tak se jedná o vysoké procento přerušení protidestičkové medikace v klinické studii, a to v obou větvích.

Primární cíl v hodnocení účinnosti byl zaznamenán u 751 z 6 930 (10,8 %) léčených ticagrelorem a u 740 z 6 955 nemocných (10,6 %) ve skupině clopidogreloru. Nebyl tedy celkově prokázán rozdíl mezi oběma léčebnými postupy. Jediným rozdílem byla četnost ischemického iktu (u 1,9 % léčených ticagrelorem versus u 2,4 % léčených clopidogrelem).

Druhotné cíle, včetně sloučených a akutní končetinové ischemie a revaskularizace, byly opět srovnatelné v obou skupinách. Celkově tyto nálezy byly konzistentní i v podskupinách, s jedinou výjimkou nemocných – s předchozí anamnézou koronární nebo karotické revaskularizace, u kterých ticagrelor měl lepší výsledky. Zdá se tedy, že pokud je přítomna ateroskleróza ve více než jednom řečišti, pak u takto rizikovější populaci nemocných přináší ticagrelor jistý benefit.

Bezpečnostní parametry, vyjádřené zejména velkým krvácením (dle TIMI definice) byly obdobné (1,6 %), stejně tak četnost fatálního krvácení (0,1 vs. 0,3 %), intrakraniálního (shodně v 0,5 %) a malého krvácení (1,2 vs. 1,0 %) byla v obou skupinách obdobná. Numericky bylo méně fatálních krvácivých příhod ve větví ticagrelorové (10 vs. 20), tato větev ale měla naopak více krvácivých událostí vedoucích k přerušení léčby (168 vs. 112, $p < 0,001$). Léčba ticagrelorem byla celkově častěji přerušena (30,1 % vs. 25,9 %), přičemž hlavním důvodem přerušení u ticagreloru byla dyspnoe (4,8 % vs. 0,8 % při léčbě clopidogrelem) a krvácení.

Závěr

Studie EUCLID neprokázala, že by léčba ticagrelorem přinášela větší benefit oproti dosud nejlépe hodnocenému léku u periferní aterosklerózy – clopidogrelu.

Zajímavé by ale bylo, kdyby studie proběhla bez genotypizace a vyšetření funkce alel nutných k aktivaci clopidogrelu po jeho podání.

Nicméně homozygotní konstituce 2C19 alel cytochromu P-450 byla přítomna pouze u 616 screenovaných nemocných z celkového počtu 16 237, tedy u 3,8 %, což je nižší procento non-respondérů, než se literárně uvádí. V populaci „respondérů“ na clopidogrel je tento ireverzibilní blokátor ADP receptorů silným komparátorem. Jeho dlouhodobé působení při ireverzibilní blokádě ADP receptoru může být výhodou u nemocných s nižší adherencí k léčbě. Vynechání dávky na více než 12 hodin totiž snižuje účinek ticagreloru, ale nikoliv clopidogrelu. Předpokládalo se, že ticagrelor, jako inhibitor zpětné reabsorpce adenosinu, inhibuje trombocyty též cestou stimulace adenosinových receptorů A2R. Nicméně klinický význam tohoto působení nebyl doložen a výsledek studie EUCLID svědčí proti významnému uplatnění tohoto efektu. Stimulace adenosinových receptorů v respiračním centru však u některých nemocných může naopak vyvolat nežádoucí pocit dušnosti, která pak je příčinou žádosti nemocných o ukončení léčby.

Ticagrelor na základě pozitivních výsledků studie PLATO a PEGASUS zůstává důležitou součástí duální protidestičkové medikace u nemocných po překonání akutního koronárního syndromu. V léčbě chronických nemocných s periferní aterosklerózou má stále dominantní postavení clopidogrel a kyselina acetylsalicylová.

V případě nutnosti antikoagulační medikace u těchto nemocných s periferní aterosklerózou se podle posledních doporučení naopak považuje samotné antikoagulans za dostatečnou medikaci a její kombinace s protidestičkovým lékem u stabilních nemocných není nutná. Kombinaci léků (ať již orálního antikoagulačního s protidestičkovým nebo dvou protidestičkových) používáme u nemocných s periferní aterosklerózou ve většině případů pouze dočasně, na dobu 1–3 měsíců, a sice po endovaskulárních revaskularizačních intervencích. Pouze při řešení komplikovaných stavů (reokluze bypassů, restenózy, postižení tepen malého kalibru apod.) ponecháváme při únosné výši krvácení trvale zdvojenou antitrombotickou medikaci.

LITERATURA

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
2. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl*

- J Med* 2015; 372: 1791–1800.

3. Berger JS, Katona BG, Jones S, et al. Design and rationale for the Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients with Peripheral Artery Disease (EUCLID) trial. *Am Heart J* 2016; 175: 86–93.

4. Hiatt WR, Fowkes GR, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 32–40.