



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2024



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Maciej Piasecki

**Czy adherencja u pacjentów po zawale mięśnia sercowego zależy od strategii leczenia
przeciwpłytkowego?**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

**Promotor:
Prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica**

Bydgoszcz 2024

Spis treści

1. Wstęp.....	4
1.1. Epidemiologia ostrych zespołów wieńcowych	4
1.2. Terapia antyagregacyjna we wczesnej fazie ostrych zespołów wieńcowych	4
1.3. Strategie deeskalacji terapii antyagregacyjnej po ostrych zespołach wieńcowych	5
1.4. Realizacja planu terapeutycznego u pacjentów po hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego.....	9
2. Cel pracy	12
2.1. Cel główny.....	12
2.2. Cele szczegółowe	12
3. Materiały i metody	13
4. Wyniki	17
4.1. Analiza czynników socjodemograficznych oraz klinicznych	17
4.2. Analiza adherence dla tikagreloru	19
4.3. Analiza adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo	22
4.4. Porównanie adherence tikagreloru vs. kwasu acetylosalicylowego/placebo	25
4.5. Porównanie adherence w zależności od danych klinicznych	26
4.5.1. Przedwczesne ukończenie obserwacji	26
4.5.2. Wiek.....	28
4.5.3. Płeć	31
4.5.4. Miejsce zamieszkania	33
4.5.5. Wykształcenie.....	35
4.5.6. BMI	37
4.5.7. Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego	40
4.5.8. Współwystępowanie cukrzycy	42
4.5.9. Przebyty zawał serca w wywiadzie	44
4.5.10. Przebyta angioplastyka wieńcowa w wywiadzie	46
4.5.11. Pomostowanie aortalno-wieńcowe w wywiadzie	48
4.5.12. Nikotynizm w wywiadzie.....	50
4.5.13. Współwystępowanie hipercholesterolemii	52
4.5.14. Frakcja wyrzutowa lewej komory	54
4.5.15. Liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych.....	57
4.5.16. Wyniki skali ACDS (adherence w chorobach przewlekłych)	61
4.5.17. Wyniki skali FCIS (skala funkcjonowania w chorobie przewlekłej)	67

4.5.18. Liczba implantowanych stentów	73
4.5.19. Liczba przyjmowanych leków	75
4.6. Analiza wieloczynnikowa	79
4.6.1. Analiza wieloczynnikowa adherence do tikagreloru.....	79
4.6.2. Analiza wieloczynnikowa adherence do kwasu acetylosalicylowego/placebo	79
4.7. Wpływ strategii leczenia przeciwplatekowego na adherence	80
5. Dyskusja	82
6. Ograniczenia pracy	88
7. Wnioski	89
8. Streszczenie	91
8.1. Wstęp	91
8.2. Cel pracy.....	91
8.3. Materiały i metody.....	91
8.4. Wyniki	92
8.5. Wnioski.....	93
9. Summary.....	95
9.1. Introduction	95
9.2. Aim of the study.....	95
9.3. Materials and Methods.....	95
9.4. Results.....	96
9.5. Conclusions	97
10. Wykaz stosowanych skrótów	99
11. Bibliografia.....	100
Spis rycin	110
Spis tabel.....	112

1. Wstęp

1.1. Epidemiologia ostrych zespołów wieńcowych

Choroby sercowo-naczyniowe, w tym ostry zespół wieńcowy, to główna przyczyna zgonów w Polsce, a zawał serca, który jest jednym z najpoważniejszych stanów zagrożenia życia, stanowi poważny problem zdrowotny [1]. Z powodu zawału serca w 2021 roku hospitalizowanych było 127,7 tysiąca pacjentów. Według danych statystycznych w tym samym roku na zawał serca zmarło 12,8 tysiąca chorych [2]. Wobec tego tak istotne jest odpowiednie leczenie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Rok 2020, w którym miała początek pandemia COVID-19, charakteryzował się pogorszeniem opieki nad chorymi, zarówno stacjonarnej, jak i ambulatoryjnej, w tym również pacjentami z ostrym zespołem wieńcowym. Mieli oni utrudniony dostęp do efektywnej opieki medycznej i leczenia, co doprowadziło do powstania „długu zdrowotnego”. Konsekwencje tego zjawiska będą widoczne w najbliższych latach [2, 3]. Za sprawą reorganizacji systemu Ochrony Zdrowia zmniejszono ilość hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego, wykonywano mniej koronarografii i angioplastyk, szczególnie wśród chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST. Ponadto zdecydowanie mniej pacjentów włączano do programu KOS-zawał. Konsekwencją było pogorszenie rokowania oraz zwiększenie śmiertelności [2].

1.2. Terapia antyagregacyjna we wczesnej fazie ostrych zespołów wieńcowych

Według aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego farmakoterapia ostrych zespołów wieńcowych opiera się na kwasie acetylosalicylowym, inhibitorach płytkowego receptora P2Y₁₂, inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB), statynach oraz β -blokerach [4]. Poza optymalną farmakoterapią ważna jest modyfikacja stylu życia, obejmująca zmianę sposobu odżywiania adekwatną do masy ciała i ewentualnych zaburzeń metabolicznych, zaprzestanie palenia tytoniu, aktywność fizyczną [5–10]. Kluczową rolę we wczesnej fazie leczenia OZW stanowi podwójna terapia przeciwplatek. Kwas acetylosalicylowy w dawce nasycającej należy zastosować najszybciej, jak to możliwe [4]. Badania PLATO oraz TRITON-TIMI 38 porównały skuteczność silnych inhibitorów P2Y₁₂ (odpowiednio: tikagreloru i prasugrelu) z kłopidogrelem. W badaniu PLATO wykazano, iż w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kłopidogrel ci otrzymujący tikagrelor mieli niższe ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych,

zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału serca i zakrzepicy w stencie, podobne ryzyko wystąpienia udaru mózgu, poważnego krwawienia, krwawienia zagrażającego życiu oraz krwawienia związanego z CABG, jednak stwierdzono większe ryzyko krwawienia, niezależnie od jego ciężkości, duszności i odstawienia leku z powodu objawów niepożądanych [11]. W badaniu TRITON-TIMI 38 przyjmowanie prasugrelu w porównaniu do kłopidogrelu wiązało się także z mniejszym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru niezakończonego zgonem, zakrzepicy w stencie, natomiast było obarczone większym ryzykiem krwawienia, w tym ciężkiego oraz zagrażającego życiu [12]. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczące leczenia ostrych zespołów wieńcowych zalecają (I klasa, poziom B) wybór inhibitora P2Y12 pomiędzy tikagrelorą lub prasugrelem. Kłopidogrel jest wskazany tylko w przypadku niedostępności, przeciwwskazań, braku tolerancji silnych inhibitorów P2Y12 [4]. Badanie ISAR-REACT 5 porównywało DAPT opartą na tikagrelorze z DAPT opartą na prasugrelu. Wykazano mniejszą częstość zgonu, zawału serca, udaru mózgu wśród pacjentów stosujących prasugrel. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie krwawień [13]. Wyniki tego badania stały się podstawą zalecenia preferowania prasugrelu w odniesieniu do tikagreloru u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Badanie to wzbudziło jednak krytyczną dyskusję w środowisku kardiologicznym. Wobec szeregu zastrzeżeń metodologicznych związanych m.in. z otwartym charakterem badania, ograniczonymi danymi dotyczącymi adherence oraz licznymi odstępstwami od stosowanej terapii przeciwplatekowej wynikającej z randomizacji preferowanie prasugrelu ciągle budzi wątpliwości [14, 15].

1.3. Strategie deeskalacji terapii antyagregacyjnej po ostrych zespołach wieńcowych

Większa częstość występowania zdarzeń niedokrwiennych obserwowana we wczesnym okresie po OZW jest związana ze zwiększoną reaktywnością płytek krwi. Ryzyko prozakrzepowe stopniowo się zmniejsza, osiągając stabilny poziom po miesiącu [11–13, 16–18]. Dlatego uzasadniona jest silna strategia przeciwplatekowa z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego i prasugrelu lub tikagreloru w ciągu pierwszych 30 dni po OZW, natomiast po pierwszym miesiącu leczenia i osiągnięciu stabilizacji klinicznej korzystna wydaje się deeskalacja DAPT [19–23].

Academic Research Consortium (ARC) zdefiniowało strategie modyfikacji terapii antyagregacyjnej u pacjentów z chorobą wieńcową. Modyfikacja polega na zmniejszeniu (tj. deeskalacji) lub zwiększeniu (tj. eskalacji) intensywności hamowania płytek krwi poprzez

zmianę rodzaju, dawki lub liczby leków antyagregacyjnych [24]. Deeskalację, mającą na celu zmniejszenie ryzyka krwawienia, można osiągnąć poprzez zmianę leku na lek o słabszym działaniu (deeskalacja poprzez zmianę leku), zmniejszenie dawki (deeskalacja poprzez zmniejszenie dawki) lub zaprzestanie stosowania jednego z dwóch leków antyagregacyjnych (deeskalacja poprzez eliminację) [24].

Strategię deeskalacji polegającą na zamianie silnego inhibitora receptora P2Y₁₂ – prasugrelu lub tikagreloru – na kłopidogrel testowano w badaniach TOPIC, TROPICAL-ACS i TALOS-AMI [25–27].

W badaniu TOPIC deeskalacja inhibitora receptora P2Y₁₂ miesiąc po OZW wiązała się z korzyścią kliniczną netto, wynikającą głównie ze zmniejszenia krwawienia bez żadnego wpływu na ryzyko zdarzeń niedokrwiennych. Pomimo małej liczebności badanej grupy (n = 645 pacjentów) i poważnych ograniczeń metodologicznych wyniki tego badania dostarczyły wstępnych dowodów na poparcie koncepcji deeskalacji DAPT [25].

W badaniu TROPICAL-ACS zastosowano kontrolowaną deeskalację DAPT z prasugrelu do kłopidogrelu w oparciu o badanie reaktywności płytek krwi [26]. Wykazano, że badana strategia deeskalacji pod względem korzyści klinicznej netto nie jest gorsza od standardowego leczenia prasugrelem przez rok po PCI. Jednakże, ze względu na częsty niewystarczający efekt antyagregacyjny po zmianie prasugrelu na kłopidogrel, aż 39% pacjentów wymagało powrotu na prasugrel. Dlatego leczenie kłopidogrelem kontynuowano jedynie u 61% pacjentów. Pomimo braku przewagi strategii deeskalacji w ogólnej populacji badania analizy podgrup wykazały korzyści kliniczne netto z kontrolowanej deeskalacji u pacjentów ze STEMI, osób w wieku ≤70 lat i osób bez cukrzycy [26].

W badaniu TALOS-AMI oceniano jednolitą (bez kontroli fenotypu ani genotypu) strategię deeskalacji DAPT z tikagreloru do kłopidogrelu u stabilnych pacjentów miesiąc po ostrym zawale mięśnia sercowego w populacji Korei Południowej. Deeskalacja wiązała się ze znacząco mniejszym ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych netto, głównie poprzez zmniejszenie częstości występowania krwawień [27].

Skuteczność działania kłopidogrelu jest niewystarczająca aż u około 30% pacjentów rasy kaukaskiej, co w dużej mierze jest spowodowane obecnością alleli powodujących utratę funkcji enzymu CYP2C19 i odpowiedzialnych za przemianę kłopidogrelu (proleku) w jego aktywny metabolit [28–32]. W badaniu POPular Genetics sprawdzano, czy wybór doustnego inhibitora P2Y₁₂ w oparciu o genotyp CYP2C19 może zmniejszyć ryzyko krwawienia bez

zwiększania ryzyka zakrzepicy u pacjentów ze STEMI poddawanych pierwotnej PCI. Wykazano, że testowana strategia deeskalacji DAPT nie jest gorsza w porównaniu ze standardowym leczeniem tikagrelor lub prasugrelem pod względem redukcji zdarzeń zakrzepowych i skutkowała mniejszą częstością krwawień [33].

Jednak wyniki badań przeprowadzonych na mieszkańcach Azji Wschodniej mogą nie mieć zastosowania w innych populacjach ze względu na „paradoks Azji Wschodniej”. U pacjentów z tego obszaru częstość występowania incydentów niedokrwiennych po PCI jest podobna lub nawet mniejsza w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej, pomimo większej reaktywności płytek krwi podczas DAPT i częstszego występowania alleli powodujących utratę funkcji CYP2C19 [34].

Strategię deeskalacji DAPT opartą na zmniejszeniu dawki prasugrelu testowano w badaniu HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS. Miesiąc po OZW pacjentów leczonych dotychczas prasugrelem w dawce 10 mg losowo przydzielono do grupy otrzymującej prasugrel w dawce 5 mg przez kolejnych 11 miesięcy lub do grupy kontynuującej leczenie prasugrelem w dawce 10 mg. Wykazano, że zmniejszona dawka była lepsza od dawki standardowej w odniesieniu do efektu klinicznego netto. Korzyść kliniczna była spowodowana mniejszą częstością krwawień, bez różnicy w zakresie zdarzeń niedokrwiennych [35].

W badaniu TWILIGHT oceniano strategię deeskalacji DAPT opartą o eliminację jednego z leków – pacjentów po PCI po 3 miesiącach DAPT (tikagrelor w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym) randomizowano do kontynuacji DAPT lub monoterapii tikagrelor w standardowej dawce (90 mg dwa razy na dobę). Wykazano, że monoterapia jest skuteczniejsza niż standardowa DAPT pod względem częstości występowania klinicznie istotnych krwawień przy braku wzrostu częstości incydentów niedokrwiennych [36]. Wyniki te potwierdzono także w badaniu TICO [37]. Badanie SMART-CHOICE przeprowadzone w populacji Azji Wschodniej miało podobny schemat, jednakże w kontynuacji terapii dopuszczalny był dowolny inhibitor receptora P2Y₁₂ (klopidogrel, prasugrel lub tikagrelor). Badanie to wykazało, że monoterapia inhibitorem receptora P2Y₁₂ po 3 miesiącach DAPT skutkowała nie większą częstością poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych i mózgowo-naczyniowych w porównaniu ze standardową strategią DAPT [38, 39]. W badaniu STOPDAPT-2 oceniano jeszcze krótszy (1 miesiąc) okres DAPT, po którym następowała monoterapia klopidogrelem, w porównaniu z 12-miesięcznym DAPT (kwas acetylosalicylowy i klopidogrel). Wykazano niższe ryzyko złożonego punktu końcowego obejmującego zdarzenia sercowo-naczyniowe i krwawienia przy

krótszym DAPT [40]. Istotnym ograniczeniem wszystkich tych badań testujących koncepcję deeskalacji DAPT poprzez przejście na monoterapię inhibitorem receptora P2Y₁₂ jest niejednorodność badanych populacji obejmujących zarówno pacjentów z ACS, jak i pacjentów stabilnych [36, 37, 39, 40].

Połączenie dwóch różnych strategii deeskalacji DAPT jest obecnie testowane w badaniu ELECTRA-SIRIO 2 u pacjentów z ACS (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT04718025; numer EudraCT: 2020-005130-15). Zostało ono zaprojektowane jako randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy, którego celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności zmniejszonej dawki tikagreloru z kwasem acetylosalicylowym lub bez niego w porównaniu z DAPT ze standardową dawką tikagreloru. Strategia zaproponowana w tym badaniu nie wymaga oceny reaktywności płytek krwi ani badań genetycznych, dzięki czemu deeskalacja jest możliwa do szerokiego zastosowania klinicznego u pacjentów z ACS [41–46]. W pierwszym miesiącu pacjenci we wszystkich trzech ramionach badania otrzymują standardową DAPT z tikagrelorem 90 mg dwa razy dziennie i 100 mg kwasu acetylosalicylowego raz dziennie. Pacjenci przydzieleni do grupy kontrolnej kontynuują leczenie zgodne z rekomendacjami ESC przez 12 miesięcy, natomiast pacjenci w obu ramionach eksperymentalnych po 1 miesiącu otrzymują dawkę podtrzymującą tikagreloru zmniejszoną do 60 mg dwa razy na dobę. Następnie, po kolejnych dwóch miesiącach (3 miesiące po ACS), w jednym z ramion eksperymentalnych leczenie kwasem acetylosalicylowym zostaje zakończone, a kontynuowana jest monoterapia tikagrelorem w dawce 60 mg dwa razy na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania oceniającym bezpieczeństwo jest pierwsze wystąpienie krwawienia typu 2, 3 lub 5 według kryteriów BARC, występujące w ciągu pierwszych 12 miesięcy po ACS. Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym oceniającym skuteczność terapii jest czas do zgonu z dowolnej przyczyny, pierwszego niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego lub pierwszego niezakończonego zgonem udaru mózgu [45, 46]. Biorąc pod uwagę istniejące dowody naukowe, w badaniu ELECTRA-SIRIO 2 oczekiwana jest podobna skuteczność terapeutyczna zarówno standardowej, jak i obniżonej dawki podtrzymującej tikagreloru. Ponadto oczekiwana jest mniejsza częstość występowania istotnych klinicznie krwawień u pacjentów otrzymujących monoterapię obniżoną dawką tikagreloru (bez towarzyszącego leczenia kwasem acetylosalicylowym). Opierając się na obserwacjach z badania PEGASUS-TIMI 54, oczekiwana jest wyższa jakość życia po OZW pacjentów

stosujących obniżoną dawkę tikagreloru w wyniku zmniejszenia częstości występowania typowych dla tego leku działań niepożądanych, w tym duszności. W konsekwencji można się spodziewać, że mniejsza liczba pacjentów przedwcześnie i trwale odstawi tikagrelor [45, 46].

1.4. Realizacja planu terapeutycznego u pacjentów po hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego

Dużym wyzwaniem dla zespołu prowadzącego leczenie jest przestrzeganie przez pacjenta zaleceń terapeutycznych. Metaanaliza 20 badań, ze średnim okresem obserwacji wynoszącym 24 miesiące, obejmująca populację 376 162 pacjentów, wykazała, że tylko 57% chorych realizuje generalne założenia planu terapeutycznego [47]. W Stanach Zjednoczonych, według danych Food and Drug Administration, od 30 do 50% pacjentów nie przestrzega dokładnie zaleceń otrzymanych od lekarzy, co znacznie zwiększa ryzyko niekorzystnego wyniku klinicznego [48]. Szacuje się, że w Europie nieprzyjmowanie zaleconych leków oraz brak modyfikacji stylu życia odpowiada za około 9% wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych [49]. W dużej metaanalizie obejmującej 21 badań (46 847 pacjentów) realizacja zaleconego przy wypisie planu terapeutycznego wiązała się z 44% redukcją śmiertelności całkowitej [50].

W odniesieniu do realizacji planu terapeutycznego stosuje się terminy „compliance”, „adherence” oraz „persistence”. „Compliance” oznacza przestrzeganie zaleceń. Taki model zakłada wyłącznie podporządkowanie i dostosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza. „Adherence” – realizacja planu terapeutycznego, który powstaje w drodze porozumienia pacjenta z lekarzem. To określenie zakłada aktywne uczestnictwo pacjenta w procesie leczenia. Natomiast termin „persistence” odzwierciedla systematyczność i wytrwałość w nieprzerwanym stosowaniu terapii [51–53].

Do oceny adherence można zastosować metody farmakologiczne, kliniczne oraz fizyczne. Metoda farmakologiczna polega na oznaczaniu stężenia leku lub metabolitów w moczu lub krwi, metoda kliniczna na ścisłym przestrzeganiu harmonogramu wizyt kontrolnych, fizyczna na analizie zużytych przez chorego tabletek [54].

Wiele czynników ma wpływ na niski adherence. Wyższe prawdopodobieństwo przerwania leczenia według Cottera i wsp. mają osoby w starszym wieku oraz z niskim poziomem wykształcenia [55]. Według Haynesa i wsp. tymi czynnikami są: występowanie objawów ubocznych, status ekonomiczny i związany z tym brak możliwości kupienia leków, brak

zrozumienia zaleceń lekarskich, problemy pacjentów z pamięcią, brak zgody na leczenie [56]. Wśród innych czynników wpływających na pogorszenie adherence można wymienić polipragmazję, niższe wykształcenie, nasilenie objawów choroby, niedostateczne wsparcie ze strony otoczenia oraz zaburzenia psychiczne [57–61].

Kompetencje miękkie lekarza, takie jak umiejętność motywowania, planowania i realizacji założeń, przekonywania i inspirowania do działania, rozwiązywania konfliktów, budowania dobrych relacji z innymi, mają wpływ na zbudowanie dobrej relacji lekarz-pacjent, co niewątpliwie przyczynia się do poprawy adherence [62].

Przełomowym projektem dla długoterminowego leczenia pacjentów, w tym poprawy adherence, po przebytych ostrym zespole wieńcowym jest program KOS-zawał. W trakcie programu pacjenci mają zapewnioną diagnostykę, optymalizację terapii, rehabilitację, wizyty kontrolne, edukację, kontakt z innymi chorymi z podobnymi jednostkami chorobowymi [63]. Wśród innych czynników poprawiających adherence można wymienić między innymi indywidualizację planu leczenia, uwzględniającą preferencje chorego, proste schematy leczenia, w tym stosowanie preparatów złożonych, systematyczne przypominanie o przyjmowaniu kolejnych dawek leków (np. poprzez aplikację lub budzik), odpowiednie zarządzanie objawami ubocznymi (edukacja oraz interwencje mające na celu zmniejszenie ich nasilenia), zwiększenie dostępności leków poprzez zapewnienie łatwego dostępu i zmniejszenie kosztów ponoszonych przez pacjenta (refundacje, programy lekowe) oraz monitorowanie postępów leczenia.

W strategii leczenia ostrych zespołów wieńcowych coraz większą rolę odgrywa deeskalacja terapii przeciwplatekcyjnej. Wyżej wymienione badania kliniczne wykazały, że deeskalacja zarówno poprzez zmianę leku, zmniejszenie dawki, jak i odstawienie jednego z leków może być korzystna klinicznie. Realizacja planu terapeutycznego, w tym adherence, jest kluczowym elementem skuteczności leczenia. Redukcja terapii przeciwplatekcyjnej ma potencjał poprawy adherence poprzez redukcję ryzyka krwawień oraz zmniejszenie działań niepożądanych, co może przekładać się na lepsze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.

Badanie ma na celu dostarczenie dowodów na to, że deeskalacja poprzez zmniejszenie obciążenia terapeutycznego i poprawę jakości życia pacjentów może zwiększyć adherence, co jest kluczowym elementem skutecznego leczenia i długoterminowego rokowania u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. W chwili obecnej brak jest

wystarczających danych z badań zajmujących się zależnością pomiędzy redukcją leczenia przeciwpłytkowego a adherence.

2. Cel pracy

2.1. Cel główny

Celem głównym Pracy Doktorskiej jest ocena tego, czy deeskalacja leczenia przeciwplatekowego wpływa na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów po zawale serca.

2.2. Cele szczegółowe

Na cele szczegółowe składa się ocena tego, jaki wpływ na adherence mają czynniki socjodemograficzne (wiek, płeć, wykształcenie, miejsce zamieszkania, BMI), czynniki kliniczne (rozpoznane przed hospitalizacją nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przebyty zawał serca, przebyta angioplastyka wieńcowa, przebyta operacja pomostowania aortalno-wieńcowego, nikotynizm, hipercholesterolemia), frakcja wyrzutowa, liczba implantowanych stentów, liczba przyjmowanych leków, wyniki skal ACDS oraz FCIS, liczba i nasilenie zdarzeń niepożądanych.

3. Materiały i metody

Badanie realizowane w ramach Projektu Doktorskiego zakłada 12-miesięczną obserwację pacjentów przyjętych z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia i nie spełniali kryteriów wyłączenia, zostali włączeni do badania klinicznego w ciągu pierwszych pięciu dni od przyjęcia do Szpitala. Otrzymali formularze świadomej zgody na udział w Badaniu Klinicznym, mieli czas na zadawanie pytań i przedyskutowanie tematu z osobami bliskimi. Na wszystkie pytania udzielono wyczerpującej odpowiedzi. Do badania byli włączani pacjenci hospitalizowani z powodu zawału serca STEMI, u których:

- stwierdzono w EKG nowe uniesienie odcinka ST w punkcie J w dwóch sąsiednich odprowadzeniach z punktem odcięcia ≥ 1 mm we wszystkich odprowadzeniach innych niż V2–V3, gdzie miały zastosowanie następujące punkty odcięcia:
 - ≥ 2 mm u mężczyzn ≥ 40 roku życia,
 - $\geq 2,5$ mm u mężczyzn < 40 roku życia,
 - $\geq 1,5$ mm u kobiet bez względu na wiek,
 - nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa,
- zaplanowano leczenie z zastosowaniem przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI),
- stwierdzono wzrost i/lub spadek wartości troponin sercowych z co najmniej jedną wartością powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych na poziomie 99 centyla.

Ponadto włączano pacjentów przyjętych z powodu zawału serca NSTEMI oraz dusznicy bolesnej, u których stwierdzono co najmniej 2 z następujących kryteriów włączenia:

- objawy wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego,
- wystąpienie zmian odcinka ST w EKG wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego,
- stwierdzenie wzrostu i/lub spadku wartości troponin sercowych z co najmniej jedną wartością powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych na poziomie 99 centyla.

Uczestnicy badania zostali zrandomizowani do dwóch ramion. Przez pierwszy miesiąc wszystkie grupy otrzymywały 100 mg kwasu acetylosalicylowego raz na dobę oraz tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę. Osoby zrandomizowane do grupy kontrolnej kontynuowały powyższą terapię przez 12 miesięcy. Pacjenci włączeni do grupy kontrolnej po miesiącu miały

zredukowaną dawkę tikagreloru do 60 mg dwa razy na dobę. Dodatkowo część pacjentów po 3 miesiącach otrzymywała placebo zamiast kwasu acetylosalicylowego. Oceniano podstawowe wyniki badań laboratoryjnych (m.in. hsTnI, NT-proBNP, lipidogram, CRP, morfologię, glukozę, HbA1c), badanie echokardiograficzne i koronarografię. Pacjenci mieli zaplanowane wizyty kontrolne po 1 (wizyta pierwsza, V1), 3 (wizyta druga, V2), 6 (wizyta trzecia, V3), 9 (wizyta czwarta, V4) i 12 miesiącach (wizyta piąta, V5) od przyjęcia do Szpitala. W trakcie stacjonarnych wizyt zbierano wywiad ze szczególnym uwzględnieniem powikłań krwotocznych, oceniano liczbę przyjętych tabletek. Dodatkowo na 2. i 5. wizycie chorzy uzupełniali ankiety ACDS (adherence w chorobach przewlekłych) oraz FCIS (funkcjonowania w chorobie przewlekłej). Skala ACDS zawiera 7 pytań. Pytania od 1 do 5 odnoszą się do zachowań wpływających na adherence (regularność stosowania leków w zależności od stanu zdrowia, samopoczucia, efektów ubocznych). Pytanie 6 i 7 dotyczy poglądów i sytuacji, które mogą mieć wpływ na adherence (współpraca lekarz-pacjent). Do każdego pytania zaproponowanych jest 5 odpowiednio punktowanych odpowiedzi. Pacjent może uzyskać wynik od 6 do 28 punktów. 20 punktów i mniej wskazuje niski adherence, 21–26 punktów średni adherence, a 27 punktów i więcej wysoki adherence [5]. Skala FCIS składa się z 24 pytań. Ankieta podzielona jest na trzy części dotyczące oddziaływania choroby na pacjenta, oddziaływania pacjenta na chorobę oraz oddziaływania choroby na postawy pacjenta. Każda część zawiera 8 pytań. W każdej części można zdobyć od 8 do 40 punktów. W części pierwszej, dotyczącej oddziaływania choroby na pacjenta, maksymalna punktacja oznacza, że choroba nie ma wpływu na funkcjonowanie pacjenta, natomiast minimalna, że choroba ma bardzo duży wpływ na funkcjonowanie pacjenta. W części drugiej, która ocenia oddziaływanie pacjenta na chorobę, maksymalny wynik oznacza, że pacjent uważa, że ma bardzo duży wpływ na przebieg leczenia, natomiast minimalna, że pacjent uważa, że nie ma wpływu na przebieg choroby. Ostatnia część, która ocenia oddziaływanie choroby na postawy pacjenta, maksymalna punktacja oznacza, że pacjent bardzo optymistycznie zapatruje się na przyszłość, minimalna punktacja wskazuje zaś na fakt, że pacjent bardzo pesymistycznie zapatruje się na przyszłość. Po zsumowaniu punktów uzyskanych w trakcie ankiety oceniany jest poziom funkcjonowania w chorobie przewlekłej. Wynik 78 i mniej punktów oznacza niski poziom funkcjonowania, 79–93 średni, 94 i więcej wysoki [64].

Analizę przeprowadzono u 100 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy. Dane

dotyczące czynników socjodemograficznych, takich jak wiek, płeć, wykształcenie, miejsce zamieszkania oraz BMI, były zbierane poprzez ankietę. Dane dotyczące czynników klinicznych (rozpoznane nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przebyty zawał serca, przebyta angioplastyka wieńcowa, przebyta operacja pomostowania aortalno-wieńcowego, nikotynizm oraz hipercholesterolemia) zbierano poprzez analizę Kart Informacyjnych z Leczenia Szpitalnego. Frakcja wyrzutowa była oceniana w trakcie badania echokardiograficznego wykonywanego w trakcie hospitalizacji. Pomiar frakcji wyrzutowej określano za pomocą metody Simpsona. Dane dotyczące liczby implantowanych stentów były zbierane poprzez analizę dokumentacji z przeprowadzanych zabiegów. Liczba leków została oceniona poprzez analizę wystawionych e-recept. Wyniki skal ACDS, FCIS były zbierane w trakcie wizyt kontrolnych. Liczba oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych i ich czas od hospitalizacji oceniano w trakcie wizyt kontrolnych zgodnie ze skalą CTCAE 5.0.

Adherencję obliczano jako stosunek liczby przyjętych tabletek do liczby tabletek, które pacjent powinien przyjąć, pomnożony przez 100%. Na przeprowadzenie tego badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o numerze KB 379/2020.

Do badania włączono również historyczne dane z badania AMI 7 dotyczące 200 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego STEMI i NSTEMI [65].

Analizę statystyczną przeprowadzono z pomocą pakietu oprogramowania statystycznego Statistica 13.0 w wersji polskiej (TIBCO Software Inc., California, Stany Zjednoczone). Zmienne ilościowe przedstawiono jako średnie wraz z odchyleniami standardowymi, mediany i przedziały kwartylowe oraz wartości minimalne i maksymalne. Zmienne jakościowe przedstawiono jako liczbę i procent analizowanej grupy. Użycie testu Shapiro-Wilka wykazało, że rozkład badanych zmiennych ilościowych nie spełniał kryteriów rozkładu normalnego. W związku z powyższym do analiz zmiennych ilościowych zastosowano testy nieparametryczne. Do porównań par zmiennych zależnych zastosowano test kolejności par Wilcoxona. Do porównań większej liczby zmiennych zależnych zastosowano test Friedmana. Do porównań par zmiennych niezależnych zastosowano test Manna-Whitneya. Do porównań większej liczby zmiennych niezależnych zastosowano test Kruskala-Wallisa oraz testy wielokrotnych porównań. W celu oceny zależności pomiędzy dwiema zmiennymi ilościowymi zastosowano korelację rang Spearmana. Wartości $p < 0,05$ traktowano jako istotne statystycznie. Analizy wieloczynnikowe przeprowadzono za pomocą regresji

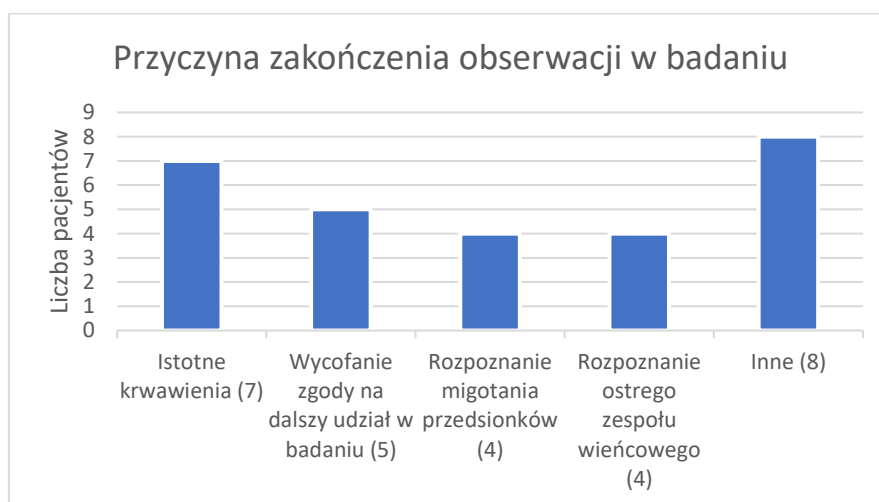
wielorakiej. W celu wyboru najlepszych modeli regresji zastosowano metodę regresji krokowej wstecznej. Wyjściowo do modelu wprowadzono zmienne o wartości $p < 0,1$ w analizie jednoczynnikowej, następnie zmienne nieistotne statystycznie ($p \geq 0,05$) były kolejno usuwane z analizy zgodnie z malejącą wartością p .

4. Wyniki

4.1. Analiza czynników socjodemograficznych oraz klinicznych

Do badania włączono 100 chorych. 72 pacjentów ukończyło 12-miesięczną obserwację. 28 chorych przedwcześnie ukończyło badanie. 83 osoby zostały włączone z powodu zawału serca (34 STEMI, 49 NSTEMI), 17 osób z powodu duszniczy bolesnej. 57 osób korzystało z programu KOS-zawał (68,7% osób hospitalizowanych z powodu zawału serca).

Najczęstszą przyczyną zakończenia udziału było wystąpienie istotnego krwawienia (BARC 2, 3, 5, duże lub niewielkie według TIMI, umiarkowane, ciężkie lub zagrażające życiu według GUSTO, poważne według ISTH) – 7 chorych (Rycina 1).



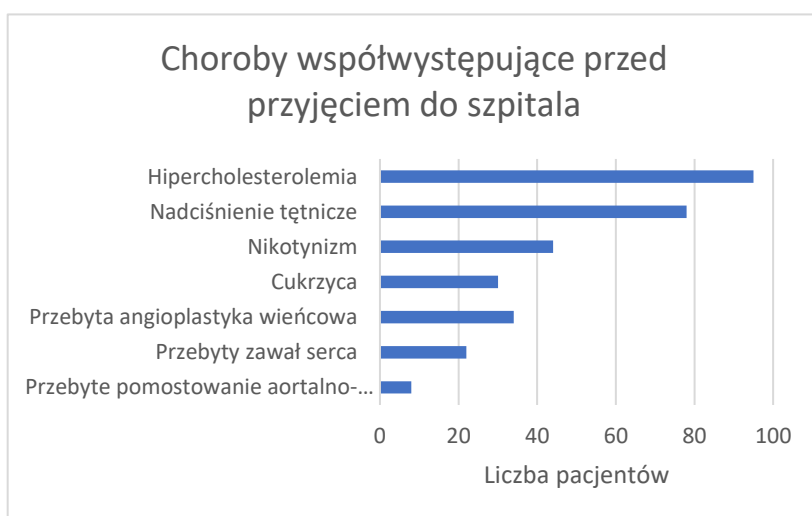
Ryc. 1. Rozkład przyczyn zakończenia obserwacji w badaniu

5 pacjentów ukończyło badanie przed pierwszą wizytą (1. miesiąc obserwacji), 4 pomiędzy 1. a 2. wizytą (1–3 miesiąc), 6 pomiędzy 2. a 3. wizytą (3–6 miesiąc), 5 pomiędzy 3. a 4. wizytą (6–9 miesiąc), 8 pomiędzy 4. a 5. wizytą (9–12 miesiąc) (Rycina 2).



Ryc. 2. Liczba uczestników badania na poszczególnych wizytach

W badaniu uczestniczyło 63 mężczyzn oraz 37 kobiet. 52 chorych w momencie włączenia do badania miało 65 lub więcej lat. 23 pacjentów mieszkało na wsi, 15 w mieście poniżej 100 tysięcy mieszkańców, 62 w mieście powyżej 100 tysięcy mieszkańców. 35 chorych miało wykształcenie podstawowe, 49 średnie, 16 wyższe. 34 uczestników badania miało nadwagę, 34 otyłość. 32 osoby miały prawidłowe BMI. Wśród chorób współistniejących najczęściej występowały hipercholesterolemia (u 95 pacjentów), nadciśnienie tętnicze (78), nikotynizm (44), cukrzyca (30). Zawał serca w wywiadzie przeżyło 22 chorych, operację pomostowania aortalno-wieńcowego przeszło 8 chorych. Przed hospitalizacją 34 pacjentów miało wcześniej wykonywaną angioplastykę wieńcową (Rycina 3).



Ryc. 3. Częstość współistniejących chorób u pacjentów włączonych do badania

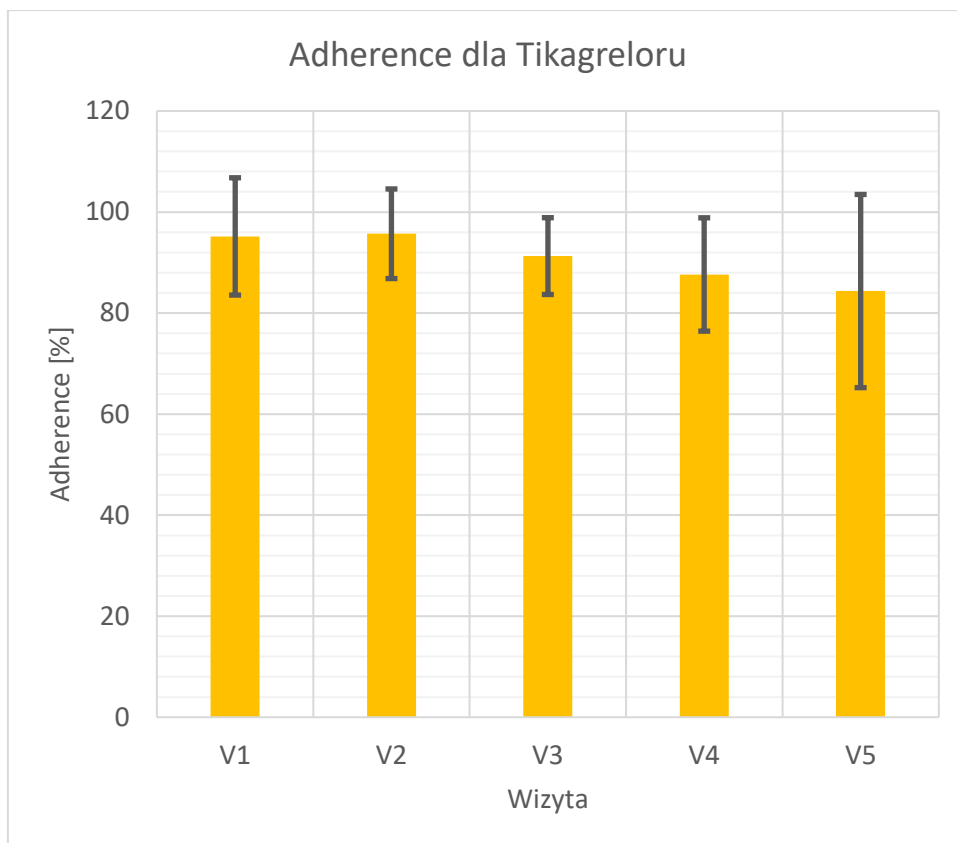
W wykonanym w trakcie pobytu w szpitalu badaniu echokardiograficznym prawidłową frakcję wyrzutową miało 28 chorych, łagodnie obniżoną 30, obniżoną 42.

4.2. Analiza adherence dla tikagreloru

Średni roczny adherence dla tikagreloru wyniósł 90,85%. Średni adherence na 1. wizycie wyniósł $95,17\% \pm 11,61\%$ (mediana 100%, Q1 96%, Q3 100%, min. 6%, max. 100%), na 2. wizycie $95,7\% \pm 8,87\%$ (mediana 98%, Q1 95%, Q3 100%, min. 35%, max. 100%), na 3. wizycie $91,28\% \pm 7,6\%$ (mediana 92%, Q1 90%, Q3 97%, min. 61%, max. 100%), na 4. wizycie $87,64\% \pm 11,22\%$ (mediana 91%, Q1 82,5%, Q3 94%, min. 38%, max. 100%), na 5. wizycie $84,36\% \pm 19,12\%$ (mediana 91%, Q1 83%, Q3 93%, min. 0%, max. 100%) (Tabela 1).

Tab. 1. Adherence dla tikagreloru na poszczególnych wizytach

PARAMETR	N	Średnia	SD	ME	Q1	Q3	Min	Max
Adherence tikagrelor na V1	95	95,17	11,61	100,00	96,00	100,00	6,00	100,00
Adherence tikagrelor na V2	91	95,70	8,87	98,00	95,00	100,00	35,00	100,00
Adherence tikagrelor na V3	85	91,28	7,60	92,00	90,00	97,00	61,00	100,00
Adherence tikagrelor na V4	80	87,64	11,22	91,00	82,50	94,00	38,00	100,00
Adherence tikagrelor na V5	72	84,36	19,12	91,00	83,00	93,00	0,00	100,00



Ryc. 4. Adherence dla tikagreloru na poszczególnych wizytach

W trakcie obserwacji zauważono spadek adherence. Znaczące zmiany w odchyleniu standardowym oraz minimalnych wartościach świadczą o rosnącej liczbie pacjentów z niskim odsetkiem przyjętych leków na późniejszych wizytach (Rycina 4).

Porównując dane dotyczące adherence pomiędzy poszczególnymi wizytami, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka przyjętego tikagreloru pomiędzy wizytami V1 i V2 oraz V4 i V5. Pomiedzy innymi parami punktów czasowych (poza wspomnianymi powyżej) istnieją istotne statystycznie różnice (Tabela 2).

Tab. 2. Porównanie poszczególnych par punktów czasowych dla tikagreloru

	V1	V2	V3	V4	V5
V1		0,4081	<0,0001	<0,0001	<0,0001
V2	0,4081		<0,0001	<0,0001	<0,0001
V3	<0,0001	<0,0001		0,0055	0,0011
V4	<0,0001	<0,0001	0,0055		0,3619
V5	<0,0001	<0,0001	0,0011	0,3619	

Pacjenci, którzy mieli wyższy adherence na pierwszych wizytach, charakteryzowali się wyższym adherence na kolejnych wizytach. Na podstawie analizy korelacji nieparametrycznych wykazano dodatnią umiarkowaną korelację między wizytami V1 a V5, V2 a V3 oraz V3 a V4 oraz słabą korelację pomiędzy wizytami V1 a V2, V1 a V3 oraz V3 a V5 (Tabela 3).

Tab. 3. Korelacja nieparametryczna adherence do tikagreloru pomiędzy poszczególnymi wizytami

Para zmiennych	R-Spearmana	p
Adherence tikagrelor na V1 & Adherence tikagrelor na V2	0,2620	0,0121
Adherence tikagrelor na V1 & Adherence tikagrelor na V3	0,2309	0,0335
Adherence tikagrelor na V1 & Adherence tikagrelor na V4	0,2144	0,0561
Adherence tikagrelor na V1 & Adherence tikagrelor na V5	0,3649	0,0016
Adherence tikagrelor na V2 & Adherence tikagrelor na V3	0,3284	0,0022
Adherence tikagrelor na V2 & Adherence tikagrelor na V4	0,1613	0,1530
Adherence tikagrelor na V2 & Adherence tikagrelor na V5	0,1666	0,1620
Adherence tikagrelor na V3 & Adherence tikagrelor na V4	0,3397	0,0021
Adherence tikagrelor na V3 & Adherence tikagrelor na V5	0,2658	0,0240
Adherence tikagrelor na V4 & Adherence tikagrelor na V5	0,2152	0,0695

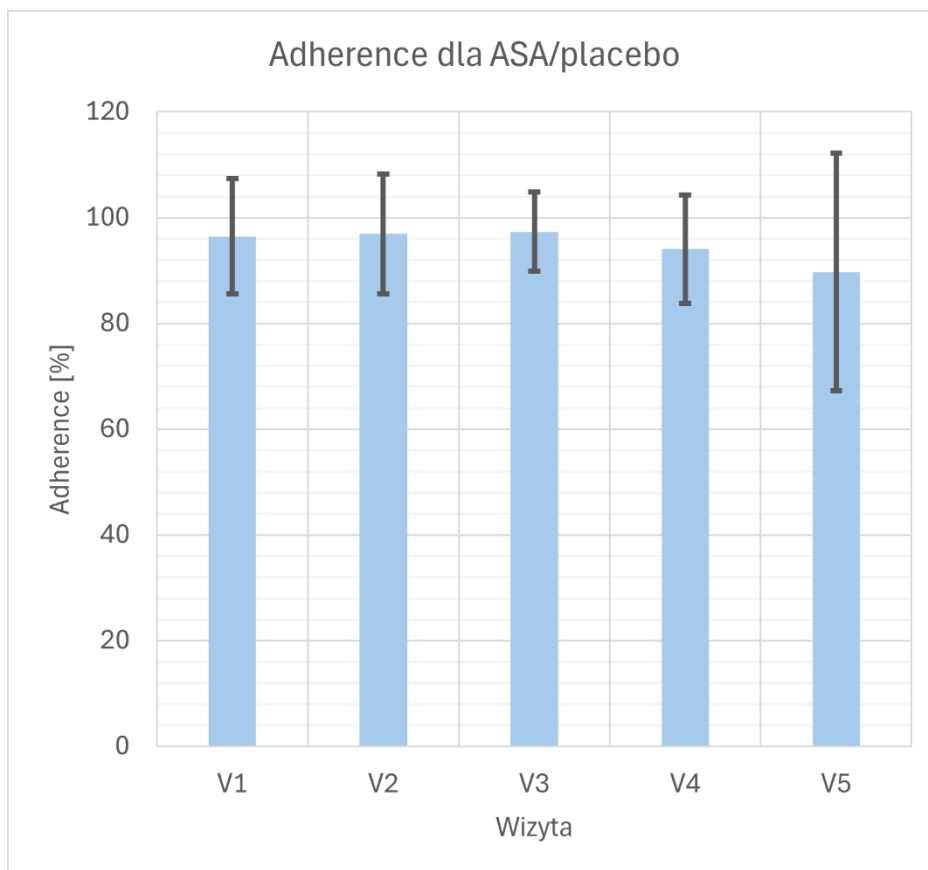
4.3. Analiza adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo

Średni roczny adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo wyniósł 96,11%.

Średni adherence na 1. wizycie wyniósł $96,47\% \pm 10,94\%$ (mediana 100%, Q1 97%, Q3 100%, min. 6%, max. 100%), na 2. wizycie $96,95\% \pm 11,36\%$ (mediana 100%, Q1 97%, Q3 100%, min. 2%, max. 100%), na 3. wizycie $97,34\% \pm 7,48\%$ (mediana 100%, Q1 98%, Q3 100%, min. 38%, max. 100%), na 4. wizycie $94,09\% \pm 10,24\%$ (mediana 99,5%, Q1 91%, Q3 100%, min. 30%, max. 100%), na 5. wizycie $89,74\% \pm 22,43\%$ (mediana 99,5%, Q1 89,5%, Q3 100%, min. 0%, max. 100%) (Tabela 4).

Tab. 4. Adherence dla ASA/placebo na poszczególnych wizytach

PARAMETR	N	Średnia	SD	ME	Q1	Q3	Min	Max
Adherence ASA na V1	95	96,47	10,94	100,00	97,00	100,00	6,00	100,00
Adherence ASA na V2	91	96,95	11,36	100,00	98,00	100,00	2,00	100,00
Adherence ASA na V3	85	97,34	7,48	100,00	98,00	100,00	38,00	100,00
Adherence ASA na V4	80	94,09	10,24	99,50	91,00	100,00	30,00	100,00
Adherence ASA na V5	72	89,74	22,43	99,50	89,50	100,00	0,00	100,00



Ryc. 5. Adherence dla ASA/placebo na poszczególnych wizytach

Wysoki adherence oraz mediana wskazują, że większość pacjentów przestrzegała zaleceń dotyczących przyjmowania kwasu acetylosalicylowego w ciągu pierwszych 6 miesięcy obserwacji. Na wizycie 4. i 5. obserwowano stopniowe pogorszenie odsetka przyjmowanego leku. Większe odchylenie standardowe na 5. wizycie wskazuje na rosnące różnice między odsetkiem przyjmowanego preparatu. Na ostatniej wizycie obserwowano chorego, który całkowicie przestał przyjmować kwas acetylosalicylowy/placebo (Tabela 4).

Porównując dane dotyczące adherence pomiędzy poszczególnymi wizytami, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka przyjętego kwasu acetylosalicylowego/placebo pomiędzy wizytami V1 i V2, V1 i V3, V2 i V3 oraz V4 i V5. Pomędzy innymi parami punktów czasowych (poza wspomnianymi powyżej) istnieją istotne statystycznie różnice (Tabela 5).

Tab. 5. Porównanie poszczególnych par punktów czasowych dla kwasu acetylosalicylowego/placebo

	V1	V2	V3	V4	V5
V1		0,3668	0,8324	0,0040	0,0022
V2	0,3668		0,4680	0,0014	0,0005
V3	0,8324	0,4680		0,0030	0,0046
V4	0,0040	0,0014	0,0030		0,1892
V5	0,0022	0,0005	0,0046	0,1892	

Analiza korelacji adherence do ASA/placebo na różnych wizytach wykazała, że adherence pacjentów jest zmienny i nie wykazuje jednoznacznego wzorca pomiędzy kolejnymi wizytami. Warto zauważyć, że adherence jest silniej skorelowany pomiędzy dwiema następującymi po sobie wizytami. Najsilniejsze i statystycznie istotne korelacje zaobserwowano pomiędzy V2 a V3 oraz V4 a V5. Może to sugerować, że pacjenci bardziej konsekwentnie trzymają się zaleceń w krótszych odstępach czasowych (Tabela 6).

Tab. 6. Korelacja nieparametryczna adherence ASA/placebo pomiędzy poszczególnymi wizytami

Para zmiennych	R-Spearmana	p
Adherence ASA na V1 & Adherence ASA na V2	0,0371	0,7269
Adherence ASA na V1 & Adherence ASA na V3	0,0456	0,6785
Adherence ASA na V1 & Adherence ASA na V4	-0,0744	0,5117
Adherence ASA na V1 & Adherence ASA na V5	0,0070	0,9532
Adherence ASA na V2 & Adherence ASA na V3	0,3606	0,0007
Adherence ASA na V2 & Adherence ASA na V4	0,1983	0,0779
Adherence ASA na V2 & Adherence ASA na V5	0,2372	0,0448
Adherence ASA na V3 & Adherence ASA na V4	0,2206	0,0492
Adherence ASA na V3 & Adherence ASA na V5	0,1400	0,2409
Adherence ASA na V4 & Adherence ASA na V5	0,3529	0,0024

4.4. Porównanie adherence tikagreloru vs. kwasu acetylosalicylowego/placebo

Pacjenci istotnie częściej ($p < 0,0001$) stosują się do zaleceń w obserwacji rocznej w zakresie stosowania kwasu acetylosalicylowego/placebo (średni roczny adherence wyniósł 96,11%) niż tikagreloru (średni roczny adherence wyniósł 90,85%). Wyniki wskazują na istotne różnice na każdej z wizyt. W miarę upływu czasu statystyczne różnice w adherencji między tymi dwoma lekami stają się bardziej wyraźne. Największe statystycznie różnice zaobserwowano na wizytach V3, V4 oraz V5 (Tabela 7).

Tab. 7. Wyniki Testu Kolejności Par Wilcoxona – adherence ASA/placebo vs. tikagrelor

Wizyta	p
Roczna obserwacja	<0,0001
V1	0,0285
V2	0,0056
V3	<0,0001
V4	<0,0001
V5	<0,0001

Analiza korelacji adherence do kwasu acetylosalicylowego/placebo i tikagreloru wskazuje na silne powiązania pomiędzy przyjmowaniem obu leków na każdej z badanych wizyt. Pacjenci, którzy charakteryzują się wysokim odsetkiem przyjmowanego jednego leku, mają wysokie prawdopodobieństwo wysokiego adherence dla drugiego leku (Tabela 8). Wysokie współczynniki korelacji i istotność statystyczna podkreślają konsekwentne zachowania pacjentów w stosunku do terapii lekowej.

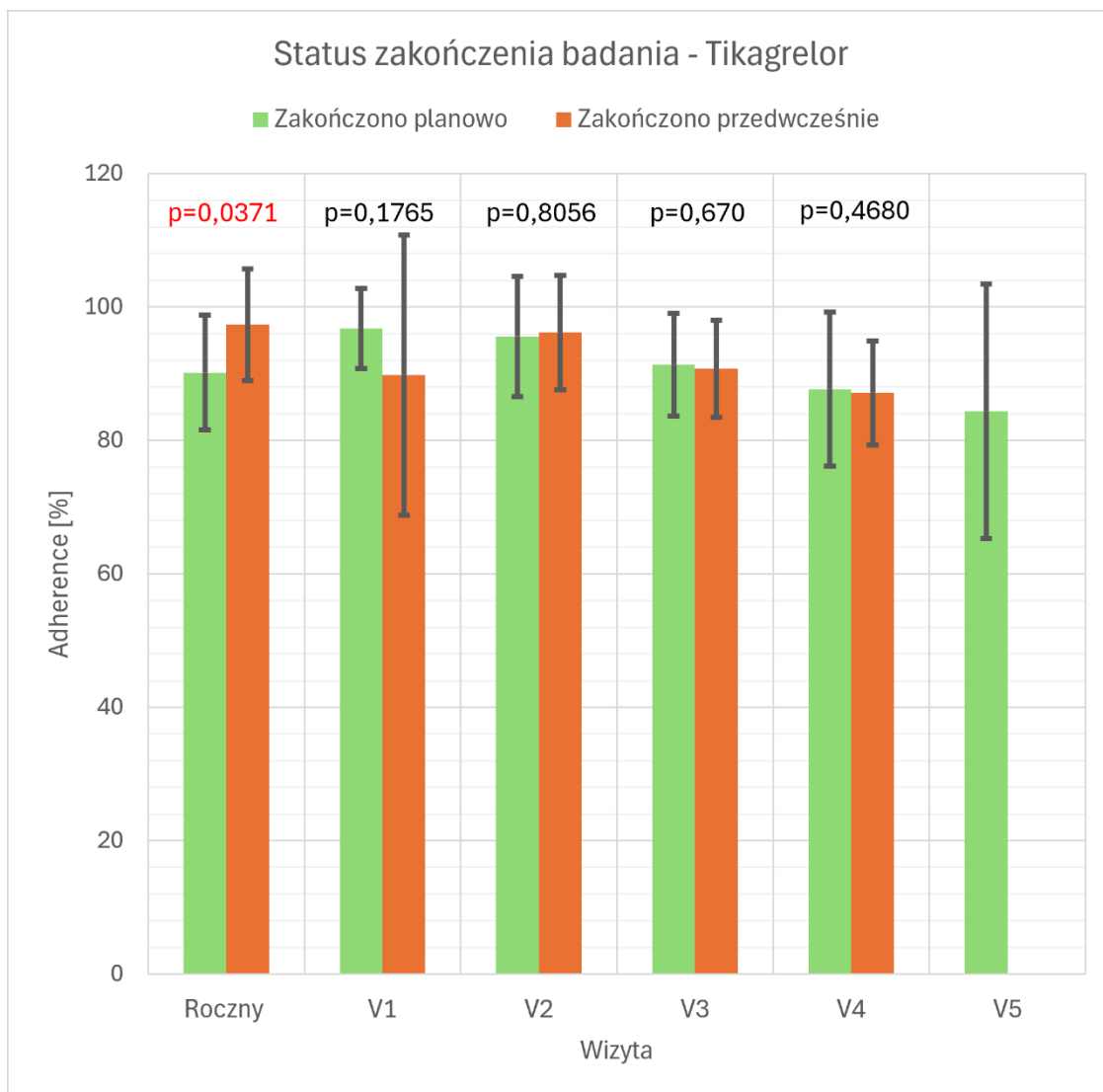
Tab. 8. Korelacja nieparametryczna adherence tikagrelor vs. ASA/placebo na poszczególnych wizytach

Para zmiennych	R-Spearmana	p
% przyjętego tikagreloru & % przyjętego ASA w ciągu rocznej obserwacji	0,5677	<0,0001
Adherence tikagrelor na V1 & Adherence ASA na V1	0,5309	<0,0001
Adherence tikagrelor na V2 & Adherence ASA na V2	0,5228	<0,0001
Adherence tikagrelor na V3 & Adherence ASA na V3	0,5545	<0,0001
Adherence tikagrelor na V4 & Adherence ASA na V4	0,6335	<0,0001
Adherence tikagrelor na V5 & Adherence ASA na V5	0,5572	<0,0001

4.5. Porównanie adherence w zależności od danych klinicznych

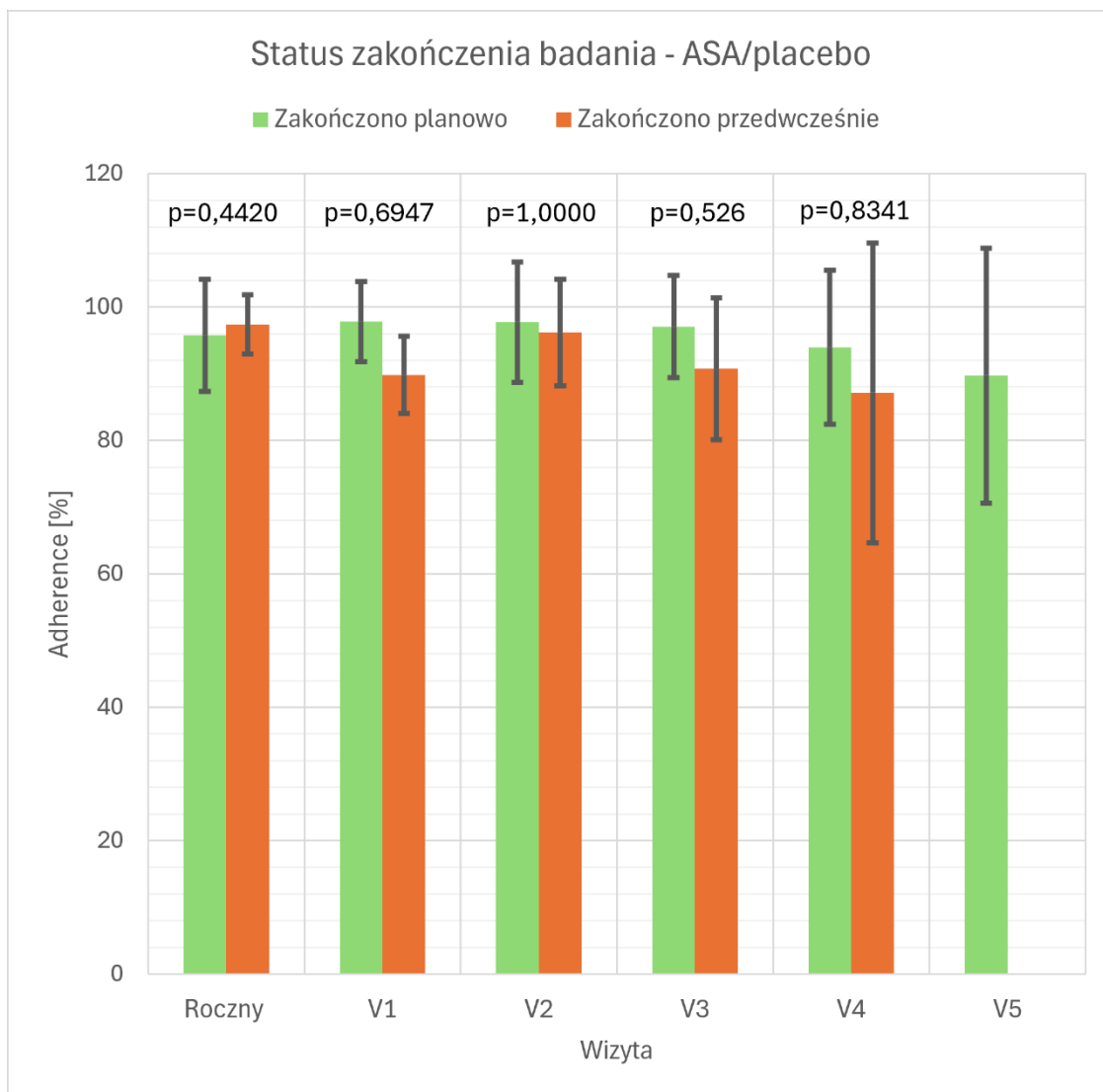
4.5.1. Przedwczesne ukończenie obserwacji

Pacjenci, którzy przedwcześnie zakończyli obserwację w badaniu, mieli wyższą adherence w porównaniu do pacjentów, którzy ukończyli obserwację planowo. Istotne statystycznie różnice wykazano w przypadku przyjmowania tikagreloru ($p = 0,0371$, średnia $93,09\% \pm 8,33\%$ vs. $90,18\% \pm 8,62\%$, mediana 96% vs. 94%) (Rycina 6). Różnica wynika z niższej adherence na późniejszych wizytach.



Ryc. 6. Adherence dla tikagreloru w zależności od statusu badania

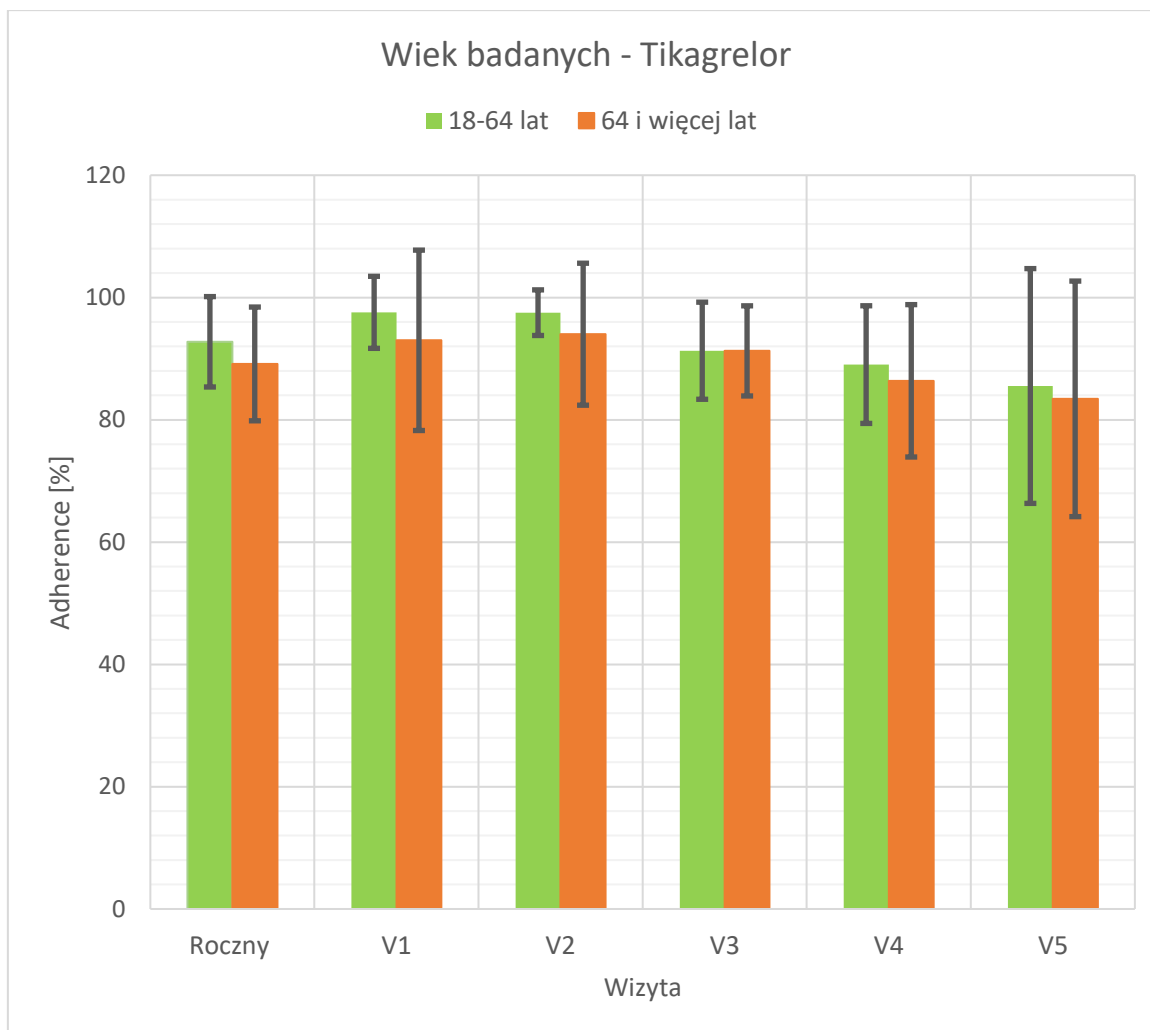
W przypadku kwasu acetylosalicylowego/placebo różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,4420$, średnia $97,36\% \pm 4,44\%$ vs. $95,73\% \pm 8,62\%$, mediana 100% vs. 99%). Na poszczególnych wizytach nie zaobserwowano istotnych różnic w adherencji do obu leków pomiędzy grupami (Rycina 7).



Ryc. 7. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od statusu badania

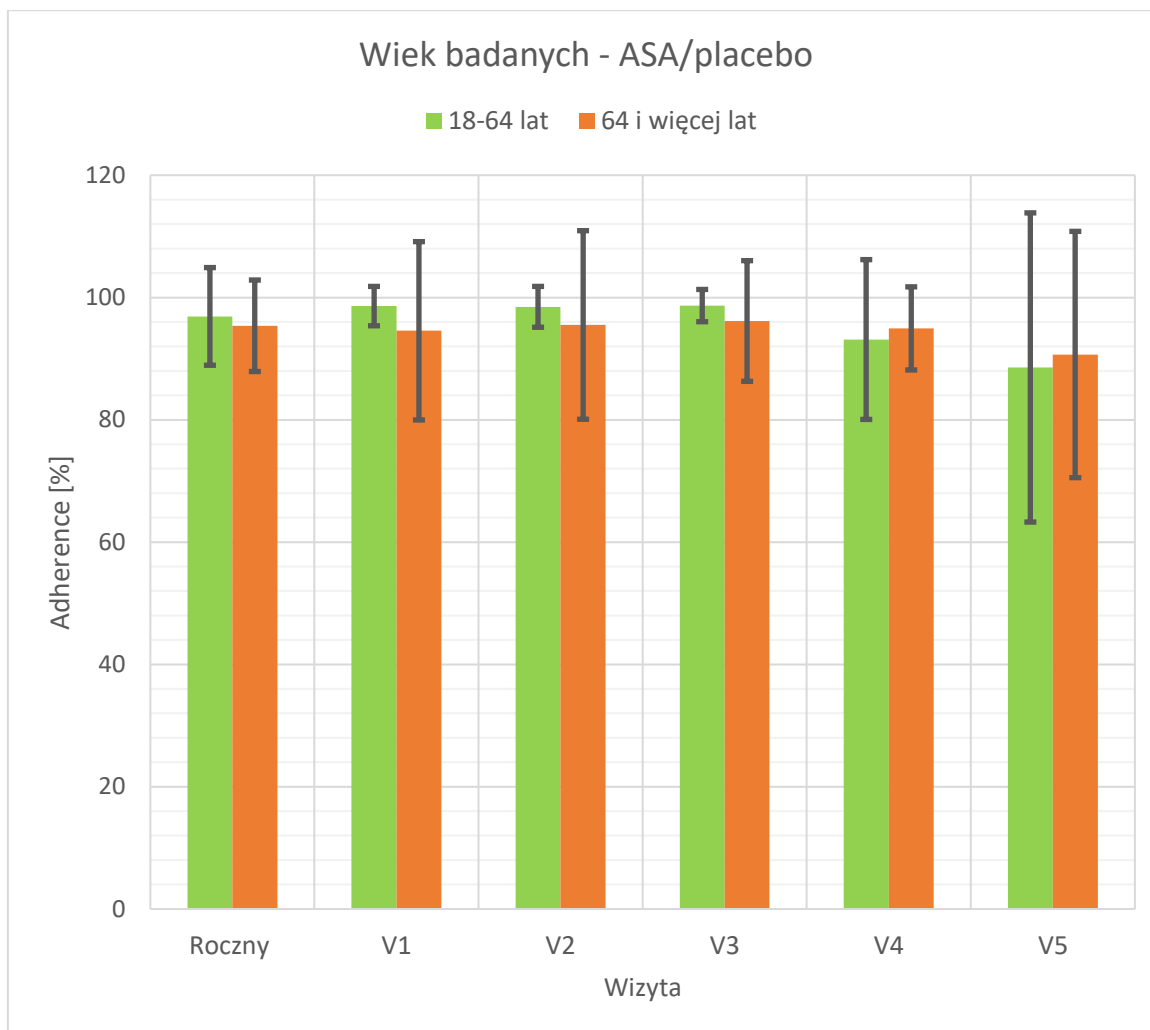
4.5.2. Wiek

Pacjenci włączeni do badania zostali podzieleni na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowili pacjenci w wieku 18–64, drugą grupę stanowili pacjenci w wieku 65 i więcej lat. Wyniki analizy wskazują, że młodszy wiek (18–64) ma istotny wpływ na adherence dla tikagreloru ($p = 0,0077$, średnia $92,76\% \pm 7,39\%$ vs. $89,14\% \pm 9,3\%$, mediana 95% vs. 92,5%). Wpływ jest najbardziej istotny na pierwszej wizycie ($p = 0,0138$, średnia $97,58\% \pm 5,89\%$ vs. $93\% \pm 14,75\%$, mediana 100% vs. 98%) (Rycina 8).



Ryc. 8. Adherence dla tikagreloru w zależności od wieku pacjenta

Adherence do ASA jest podobny w obu grupach wiekowych na wszystkich wizytach (Rycina 9).



Ryc. 9. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od wieku pacjenta

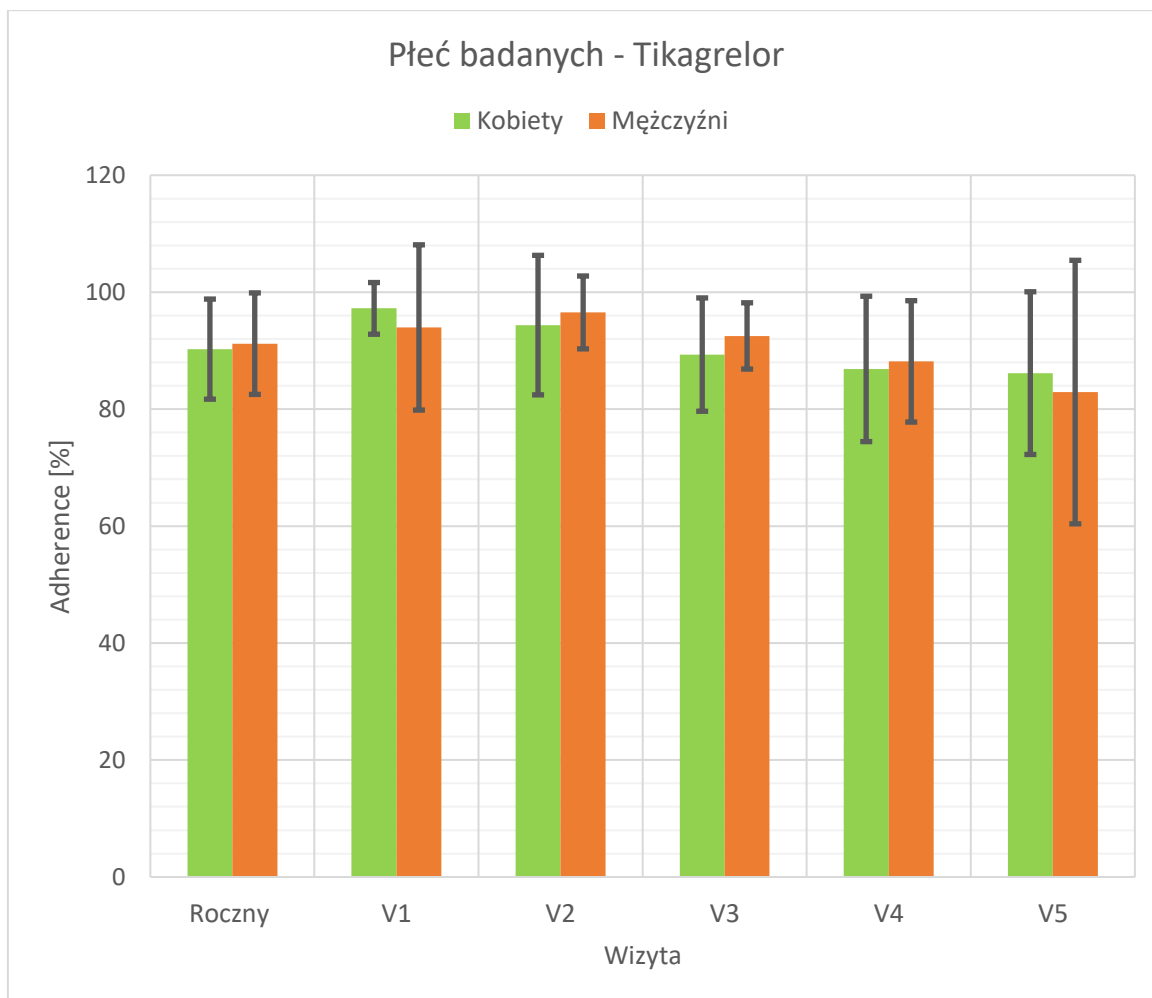
Analiza zmiennych ciągłych wykazała istotną statystycznie, ujemną, umiarkowaną korelację między wiekiem a rocznym adherence do tikagreloru. Dla rocznego adherence do kwasu acetylosalicylowego/placebo wykazano istotną statystycznie, ujemną, słabą korelację. Wiek był ujemnie skorelowany z adherencją do tikagreloru na V1 oraz z adherencją do ASA/placebo na V1 i V3. W zakresie pozostałych punktów czasowych inne korelacje, w większości ujemne, nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (Tabela 9).

Tab. 9. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – wiek a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo

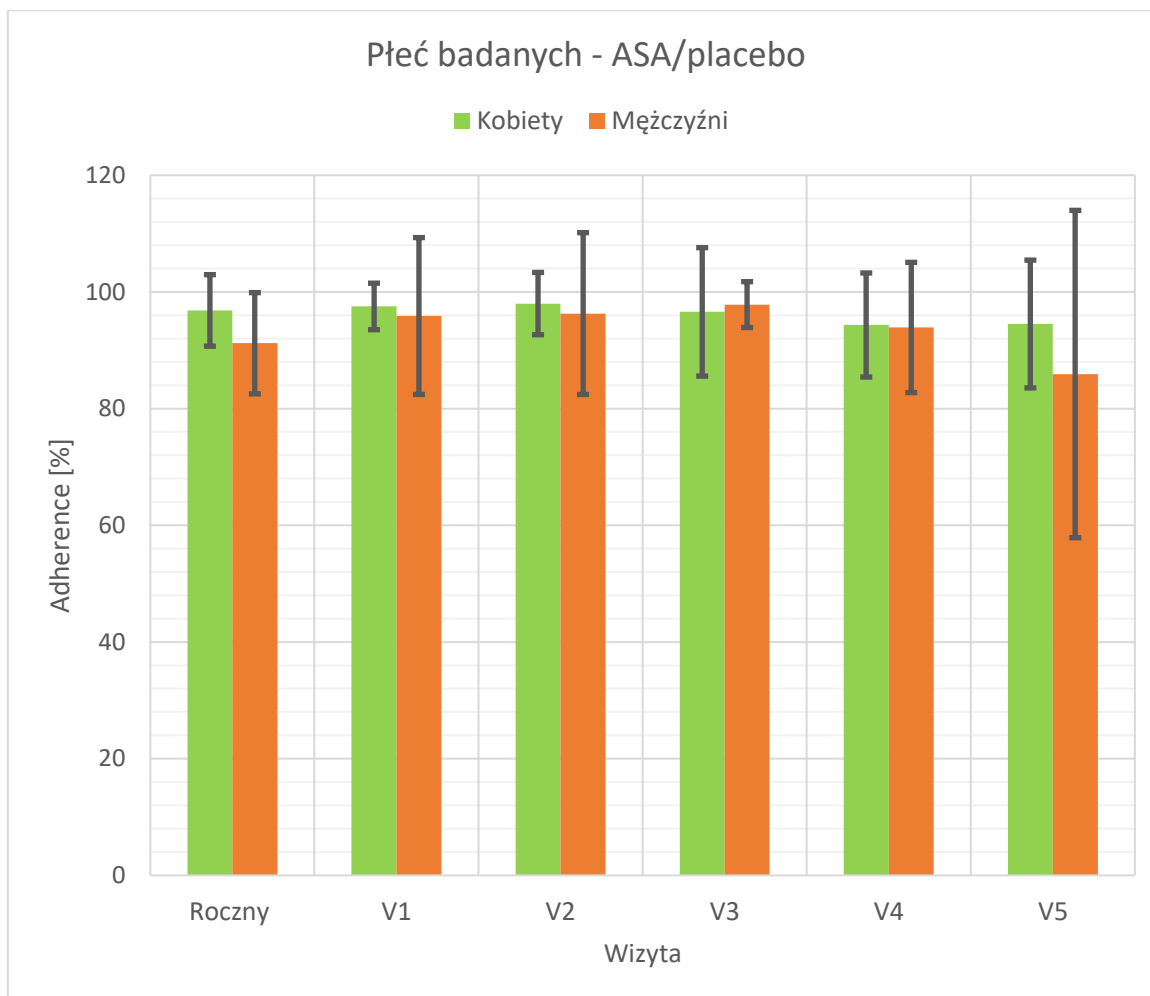
Wiek pacjentów a średni adherence dla	R-Spearmana	p
tikagreloru w ciągu roku	-0,3407	0,0007
ASA/placebo w ciągu roku	-0,2257	0,0279
tikagreloru na V1	-0,2928	0,0040
tikagreloru na V2	-0,1269	0,2306
tikagreloru na V3	-0,1544	0,1582
tikagreloru na V4	-0,1797	0,1107
tikagreloru na V5	-0,1322	0,2682
ASA na V1	-0,2480	0,0154
ASA na V2	-0,0011	0,9917
ASA na V3	-0,2244	0,0389
ASA na V4	-0,0553	0,6259
ASA na V5	0,1121	0,3486

4.5.3. Płeć

Analiza wykazała, że płeć pacjentów nie ma istotnego wpływu na adherence do przyjmowania kwasu acetylosalicylowego/placebo oraz tikagreloru. Średnie wartości adherence są zbliżone w grupach mężczyzn i kobiet na wszystkich wizytach (V1–V5), a różnice te nie wykazują statystycznej istotności. Średni adherence dla tikagreloru w grupie mężczyzn wyniósł $91,2\% \pm 8,68\%$, mediana 93,5%. Wśród kobiet średnia to $90,26\% \pm 8,56\%$, a mediana 94% (Rycina 10). Średni adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w grupie mężczyzn wyniósł $95,68\% \pm 8,53\%$, mediana 99%. Wśród kobiet średnia to $96,83\% \pm 6,13\%$, a mediana 100% (Rycina 11).



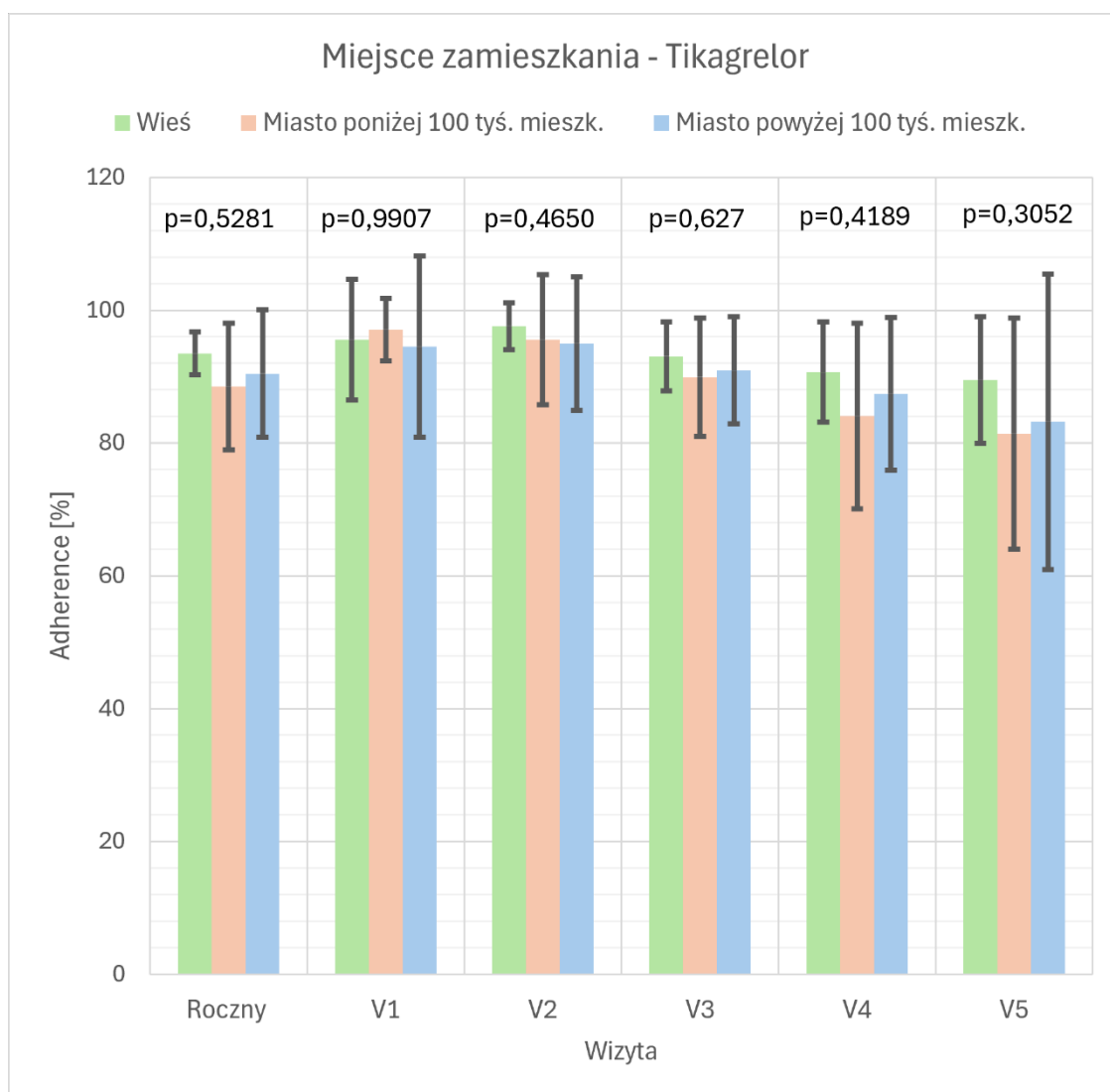
Ryc. 10. Adherence dla tikagreloru w zależności od płci pacjenta



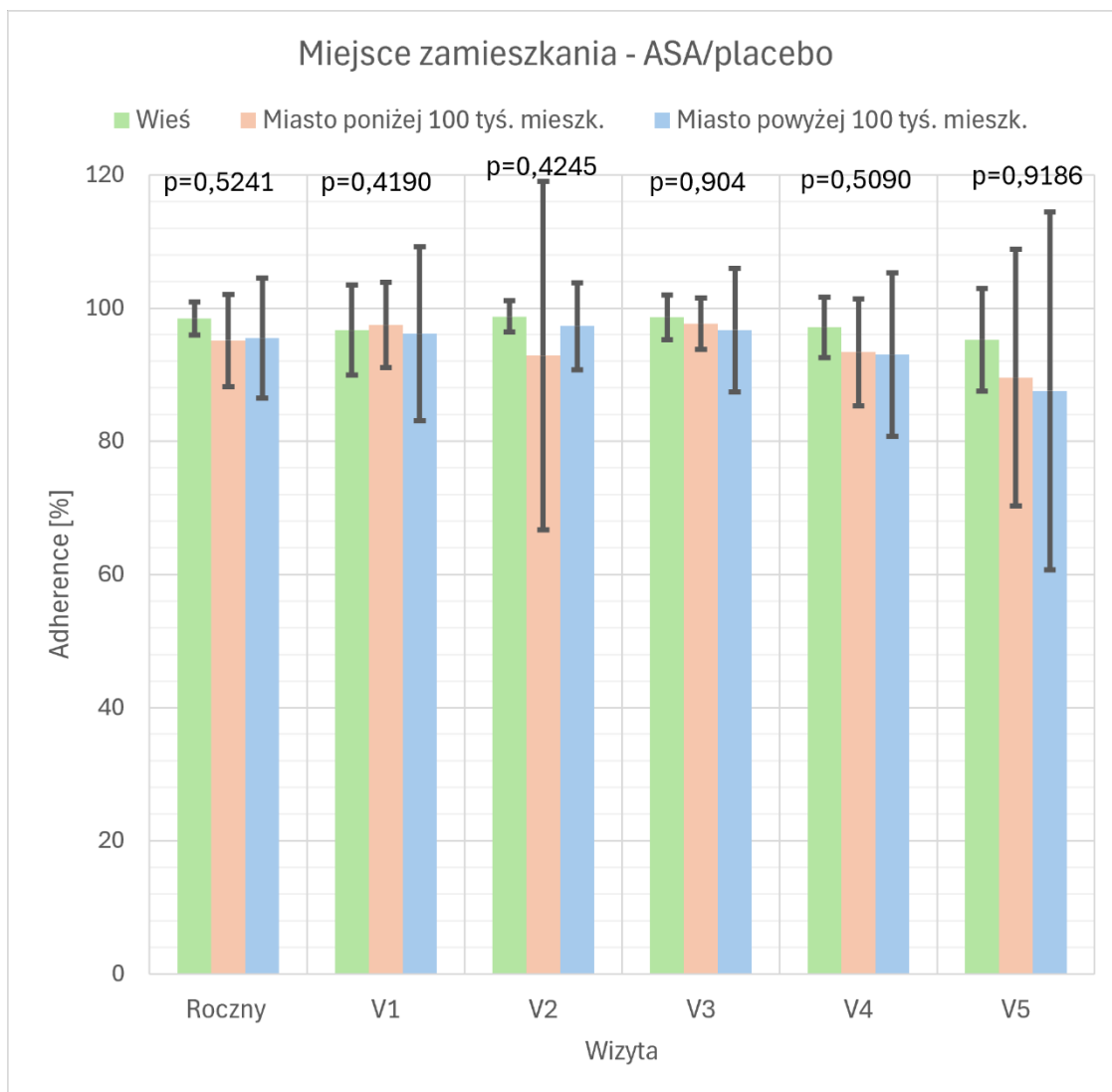
Ryc. 11. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od płci pacjenta

4.5.4. Miejsce zamieszkania

W tej grupie pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy. Pierwszą stanowiły osoby mieszkające na wsi, drugą osoby mieszkające w miastach poniżej 100 tysięcy mieszkańców, a trzecią osoby mieszkające w miastach powyżej 100 tysięcy mieszkańców. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że miejsce zamieszkania pacjentów nie ma istotnego wpływu na adherence zarówno w trakcie całorocznej obserwacji, jak i na wszystkich wizytach kontrolnych ($p > 0,05$). Adherence dla tikagreloru: średnia $93,5\% \pm 3,233\%$ vs. $88,53\% \pm 9,53\%$ vs. $90,45\% \pm 9,57\%$, mediana 94% vs. 93% vs. 94% (Rycina 12). Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo: średnia $98,45\% \pm 2,483\%$ vs. $95,13\% \pm 6,94\%$ vs. $95,47\% \pm 9,02\%$, mediana 99% vs. 97% vs. 100% (Rycina 13).



Ryc. 12. Adherence dla tikagreloru w zależności od miejsca zamieszkania pacjenta

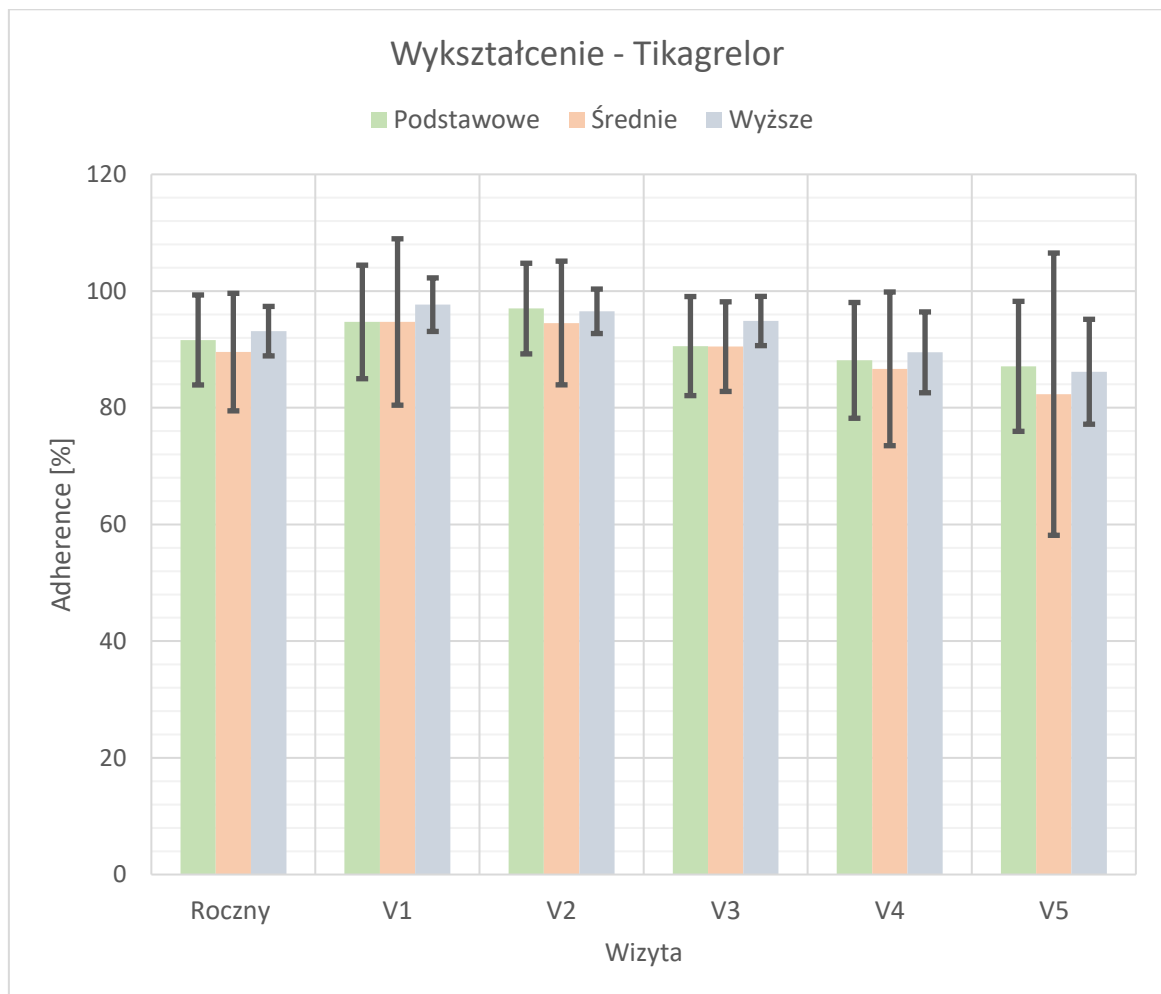


Ryc. 13. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od miejsca zamieszkania pacjenta

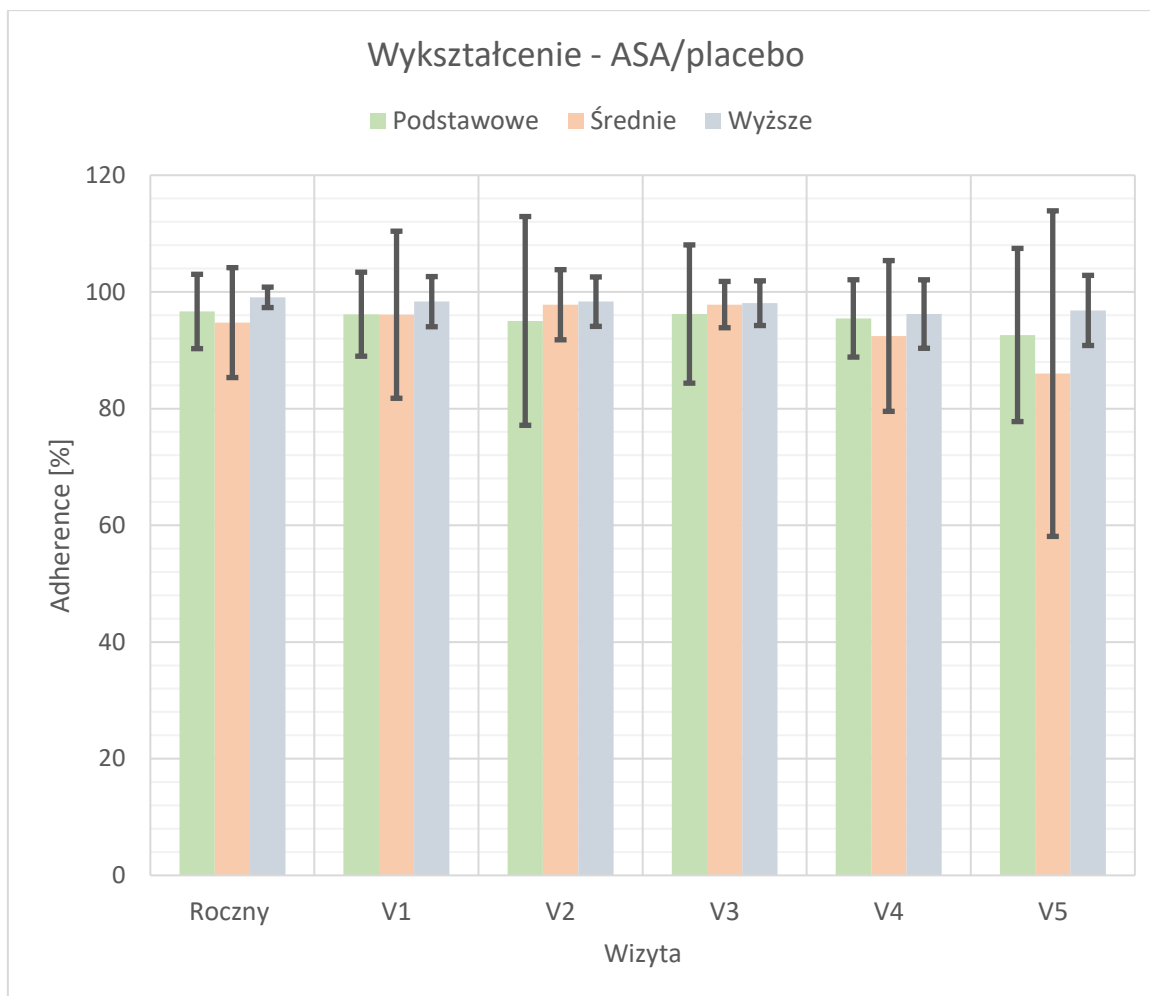
4.5.5. Wykształcenie

Pacjenci włączeni do badania zostali podzieleni na trzy grupy w zależności od poziomu wykształcenia (wykształcenie podstawowe, średnie i wyższe). Analiza wykazała, że wykształcenie pacjentów nie ma istotnego wpływu na adherencję do przyjmowania kwasu acetylosalicylowego (ASA)/placebo oraz tikagreloru, z wyjątkiem adherencji do tikagreloru na drugiej wizycie (V2), gdzie pacjenci z wykształceniem podstawowym wykazują wyższą adherencję niż pacjenci z wykształceniem średnim ($p = 0,0437$, średnia $97\% \pm 7,77\%$ vs. $94,53\% \pm 10,6\%$, mediana 100% vs. 98%) oraz adherencji do tikagreloru na trzeciej wizycie (V3), gdzie pacjenci z wykształceniem wyższym wykazują wyższą adherencję niż pacjenci

z wykształceniem średnim ($p = 0,0403$, średnia $94,87\% \pm 4,22\%$ vs. $90,48\% \pm 7,68\%$, mediana 95% vs. 92%). W pozostałych przypadkach adherencja do obu leków jest podobna we wszystkich grupach wykształcenia (Rycina 14 i 15).



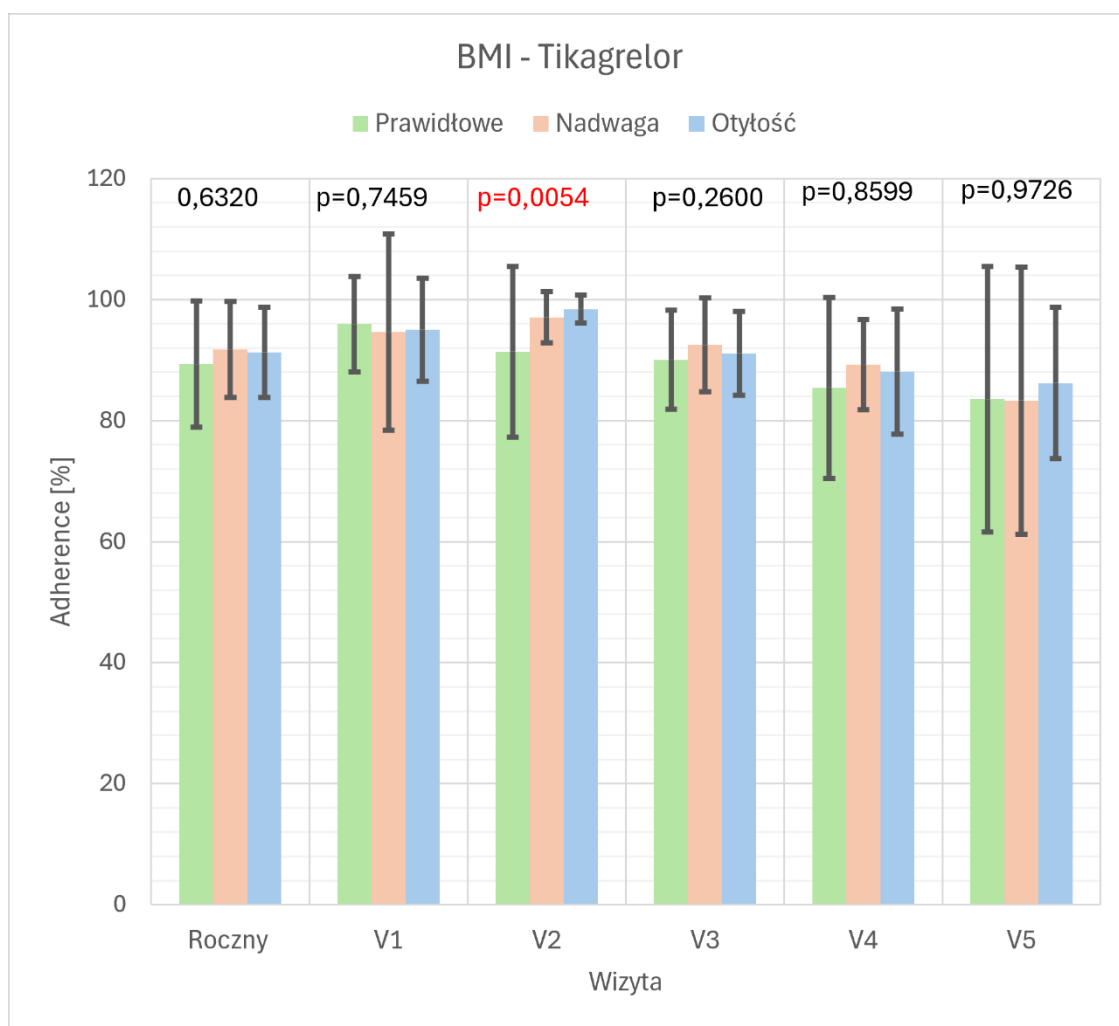
Ryc. 14. Adherence dla tikagreloru w zależności od wykształcenia pacjenta



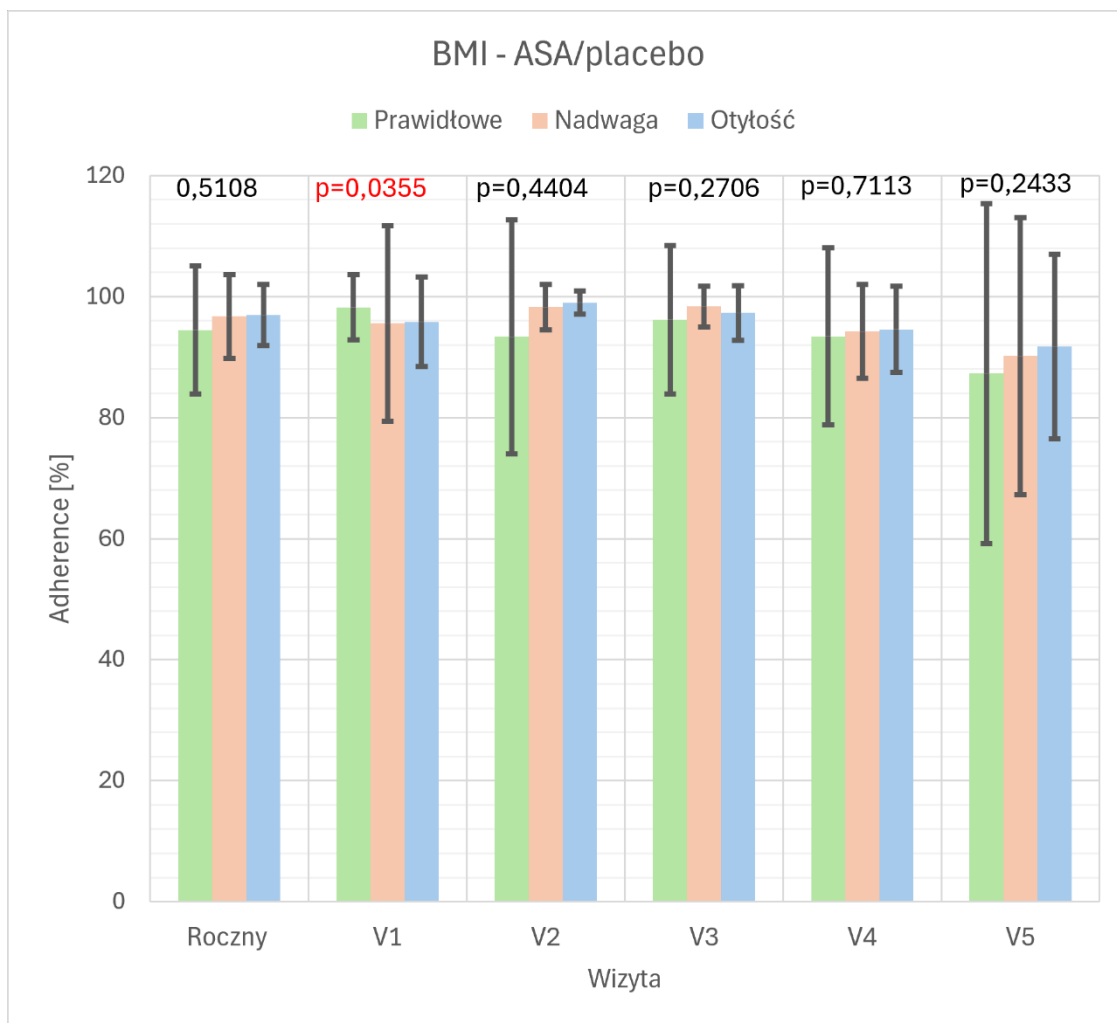
Ryc. 15. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od wykształcenia pacjenta

4.5.6. BMI

Analizie poddano również, jaki wpływ na adherence ma BMI. Chorych podzielono na trzy grupy: osoby z prawidłowym BMI (18,5–24,9), z nadwagą (25–29,9) oraz z otyłością (≥ 30). W zakresie adherence dla tikagreloru stwierdzono istotne statystycznie różnice tylko w przypadku drugiej wizyty (V2). Pacjenci z nadwagą ($p = 0,0287$, średnia $97,06\% \pm 4,23\%$ vs. $91,38\% \pm 14,07\%$, mediana $99,5\%$ vs. 97%) i otyłością ($p = 0,002$, średnia $98,43\% \pm 5,02\%$ vs. $91,38\% \pm 14,07\%$, mediana 100% vs. 97%) wykazują wyższą adherencję niż pacjenci z prawidłowym BMI (Rycina 16). Na pozostałych wizytach oraz w ogólnej ocenie adherencji do ASA BMI nie ma istotnego wpływu (Rycina 17).



Ryc. 16. Adherence dla tikagreloru w zależności od BMI pacjenta



Ryc. 17. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od BMI pacjenta

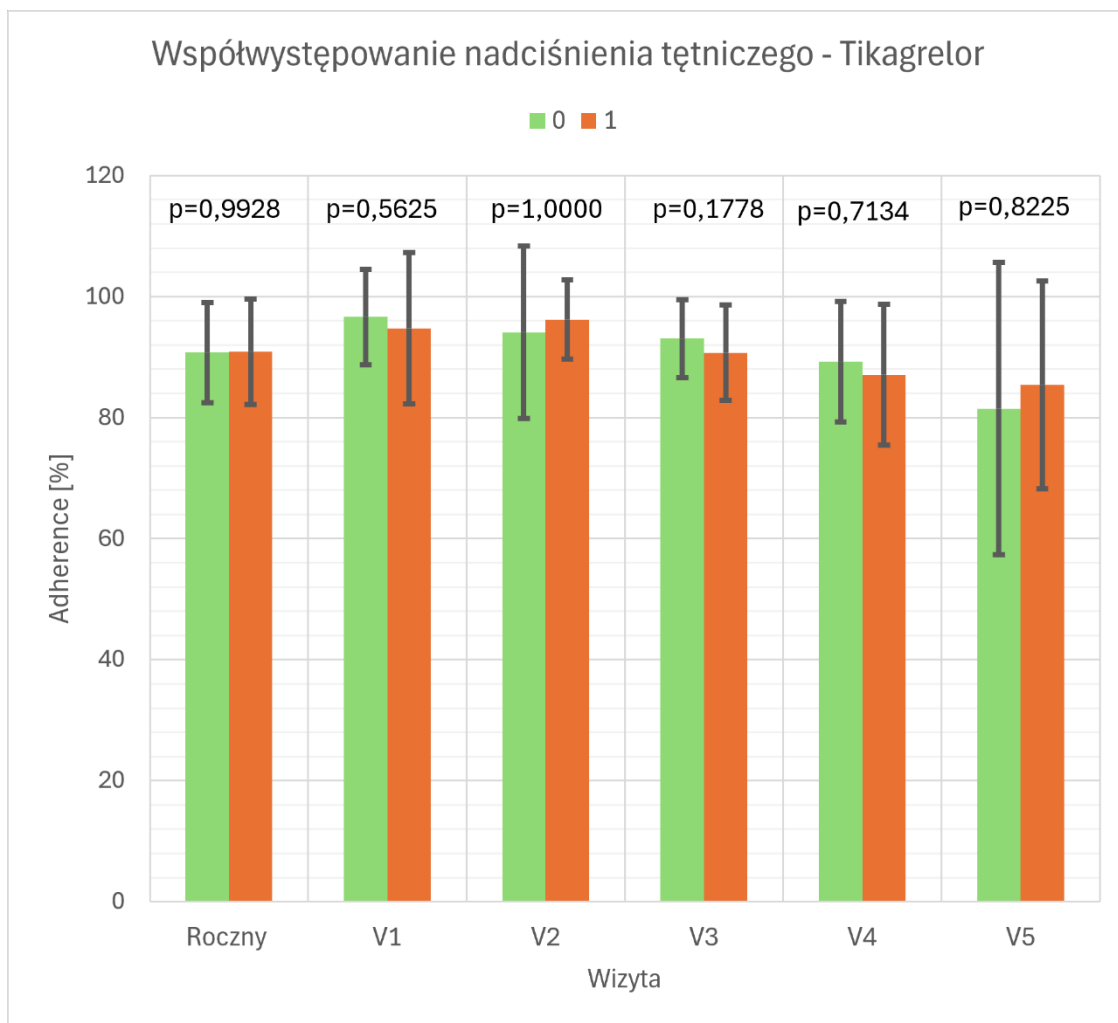
Analiza zmiennych ciągłych i ich korelacja między BMI a adherencją do terapii wykazała pewne zależności, jednak większość z nich nie osiągnęła istotności statystycznej. Wartości BMI nie miały istotnego wpływu na procent przyjętych dawek tikagreloru ($R = 0,1097$, $p = 0,2901$) ani kwasu acetylosalicylowego/placebo ($R = 0,0264$, $p = 0,7995$). Wykazano istotną statystycznie, dodatnią, umiarkowaną korelację między BMI a adherencją do tikagreloru na drugiej wizycie ($R = 0,3167$, $p = 0,0022$), co sugeruje, że pacjenci z wyższym BMI mogą lepiej przestrzegać zaleceń w tej fazie leczenia. Natomiast BMI wykazywało istotną statystycznie, ujemną, słabą korelację z adherencją do ASA na pierwszej wizycie ($R = -0,2119$, $p = 0,0393$), co może wskazywać na trudności w przestrzeganiu terapii u pacjentów z wyższą masą ciała w początkowym etapie leczenia. Pozostałe korelacje między BMI a adherencją, zarówno do tikagreloru, jak i ASA, na kolejnych wizytach były nieistotne (Tabela 10).

Tab. 10. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – BMI a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo

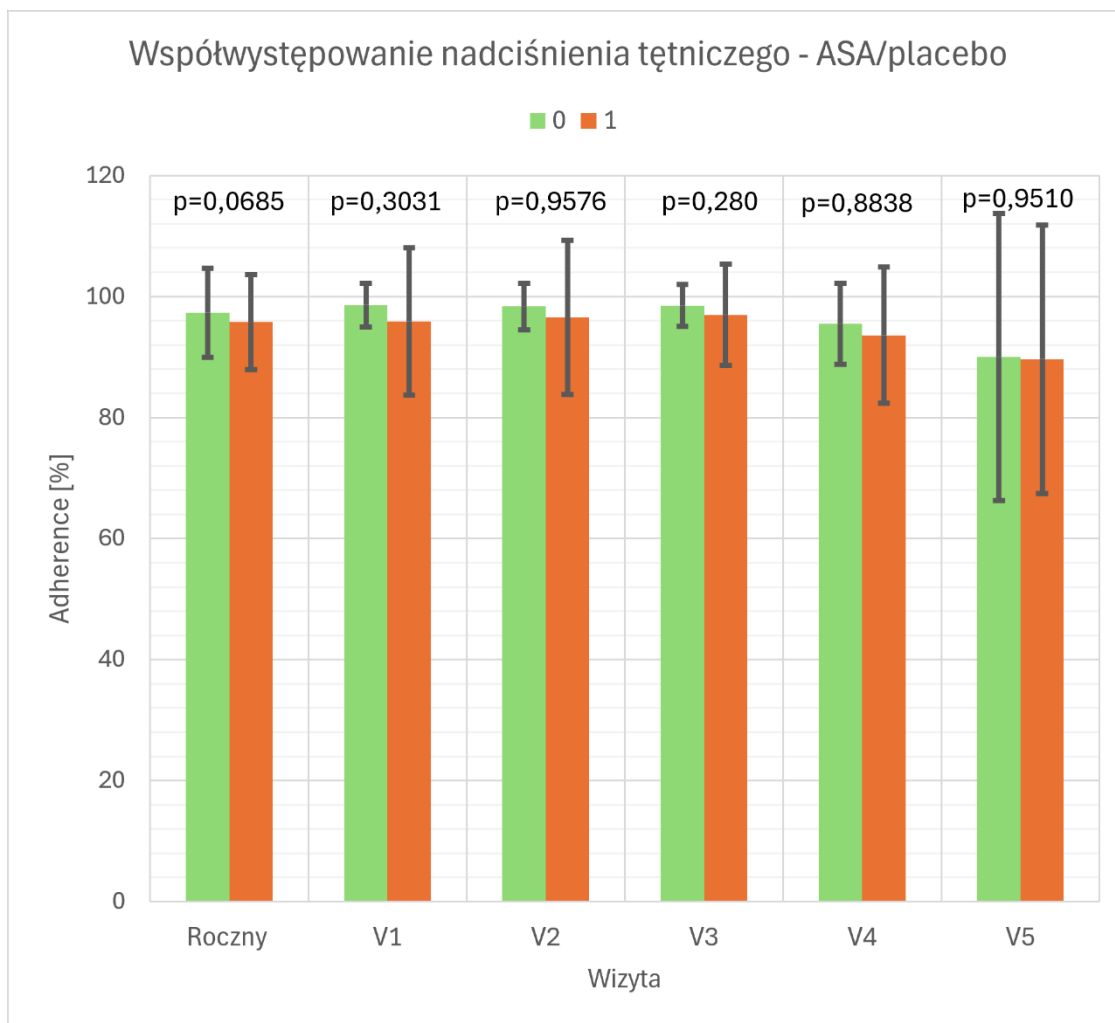
BMI a średni adherence dla	R-Spearmana	p
tikagreloru w ciągu roku	0,1097	0,2901
ASA placebo w ciągu roku	0,0264	0,7995
tikagreloru na V1	-0,0915	0,3780
tikagreloru na V2	0,3167	0,0022
tikagreloru na V3	0,0049	0,9644
tikagreloru na V4	-0,0124	0,9132
tikagreloru na V5	-0,0165	0,8908
ASA na V1	-0,2119	0,0393
ASA na V2	0,0882	0,4056
ASA na V3	-0,1474	0,1781
ASA na V4	-0,1201	0,2886
ASA na V5	-0,1096	0,3594

4.5.7. Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego

Analiza wykazała, że współwystępowanie nadciśnienia tętniczego nie ma istotnego wpływu na adherence do przyjmowania ASA/placebo ($p = 0,0685$, średnia $97,33\% \pm 7,37\%$ vs. $95,76\% \pm 7,83\%$, mediana 100% vs. 99%) (Rycina 19) oraz tikagreloru ($p = 0,9928$, średnia $90,76\% \pm 8,29\%$ vs. $90,88\% \pm 8,74\%$, mediana 94% vs. 93,5%) (Rycina 18). Średnie wartości adherence są zbliżone w grupach pacjentów z nadciśnieniem i bez nadciśnienia na wszystkich wizytach (V1–V5), a różnice te nie wykazują statystycznej istotności.



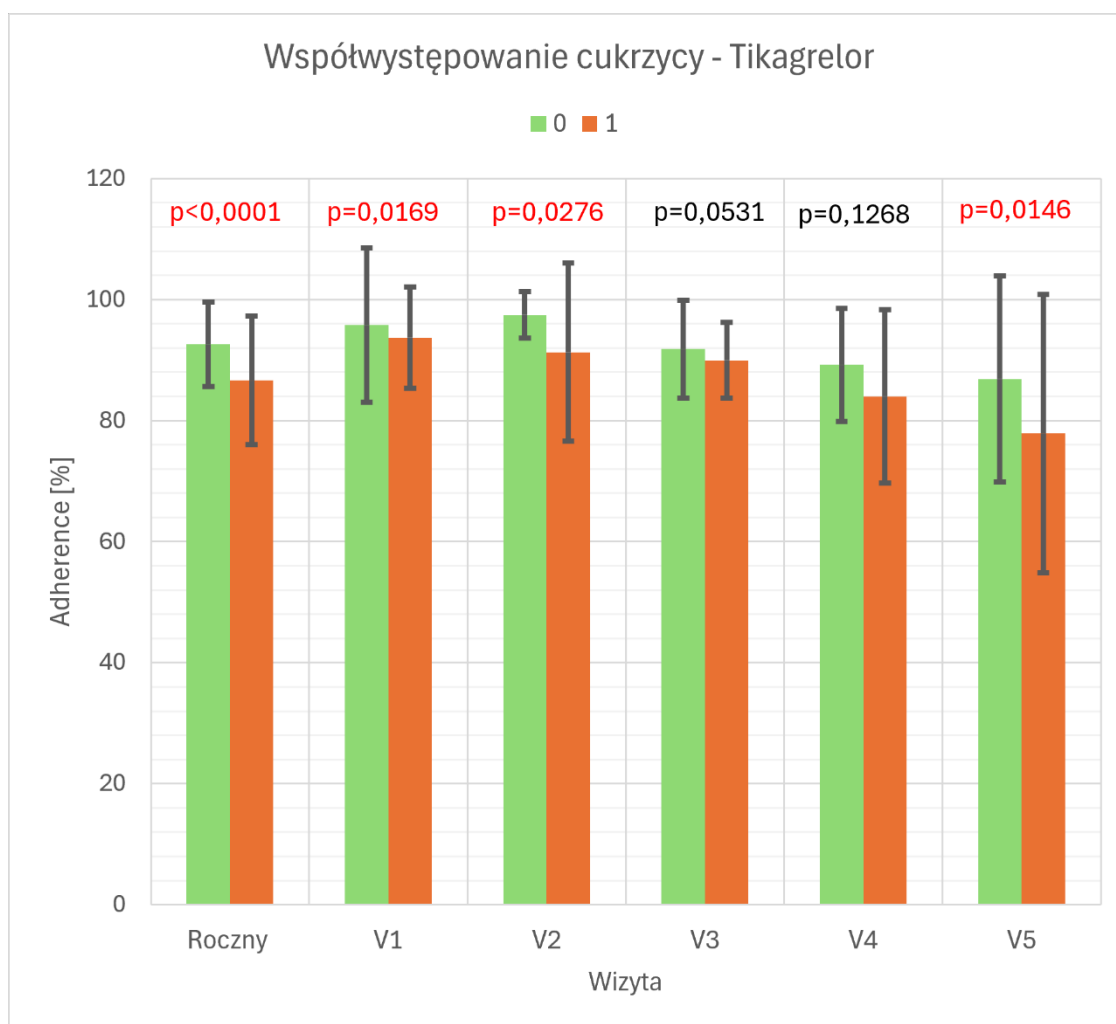
Ryc. 18. Adherence dla tikagreloru w zależności od współwystępowania nadciśnienia tętniczego



Ryc. 19. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od współwystępowania nadciśnienia tętniczego

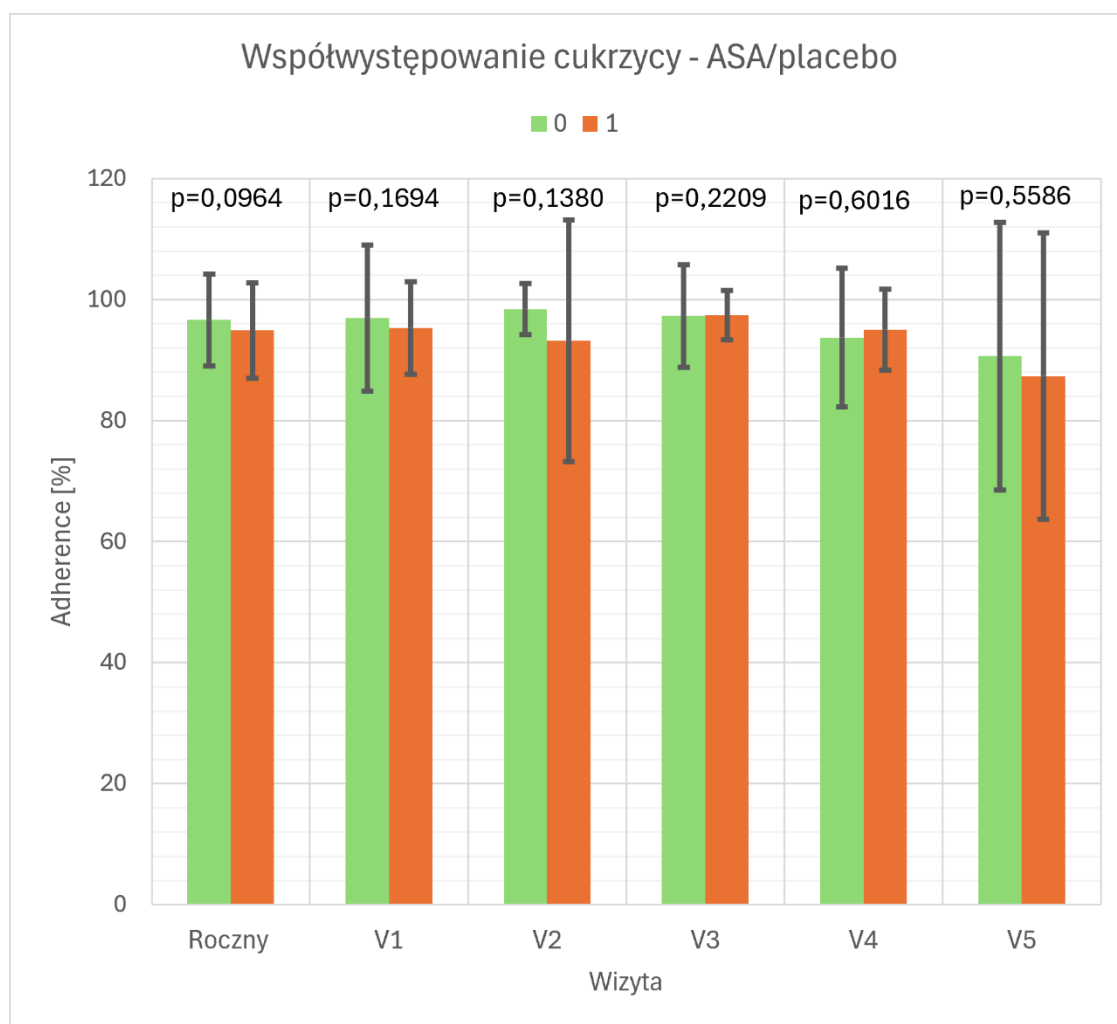
4.5.8. Współwystępowanie cukrzycy

Współwystępowanie cukrzycy ma istotny statystycznie wpływ na adherence dla tikagreloru ($p < 0,0001$). Pacjenci bez cukrzycy wykazują wyższą adherencję do tikagreloru niż pacjenci z cukrzycą (średnia $92,61\% \pm 6,96\%$ vs. $86,64\% \pm 10,64\%$, mediana 95% vs. 90,5%). Wpływ jest istotny na wizytach V1 ($p = 0,0169$, średnia $95,78\% \pm 12,73\%$ vs. $93,71\% \pm 8,39\%$, mediana 100% vs. 98%), V2 ($p = 0,0276$, średnia $97,46\% \pm 3,84\%$ vs. $91,31\% \pm 14,74\%$, mediana 99% vs. 97%) i V5 ($p = 0,0146$, średnia $86,67\% \pm 17\%$ vs. $77,85\% \pm 23,01\%$, mediana 91% vs. 84,5%) (Rycina 20).



Ryc. 20. Adherence dla tikagreloru w zależności od współwystępowania cukrzycy

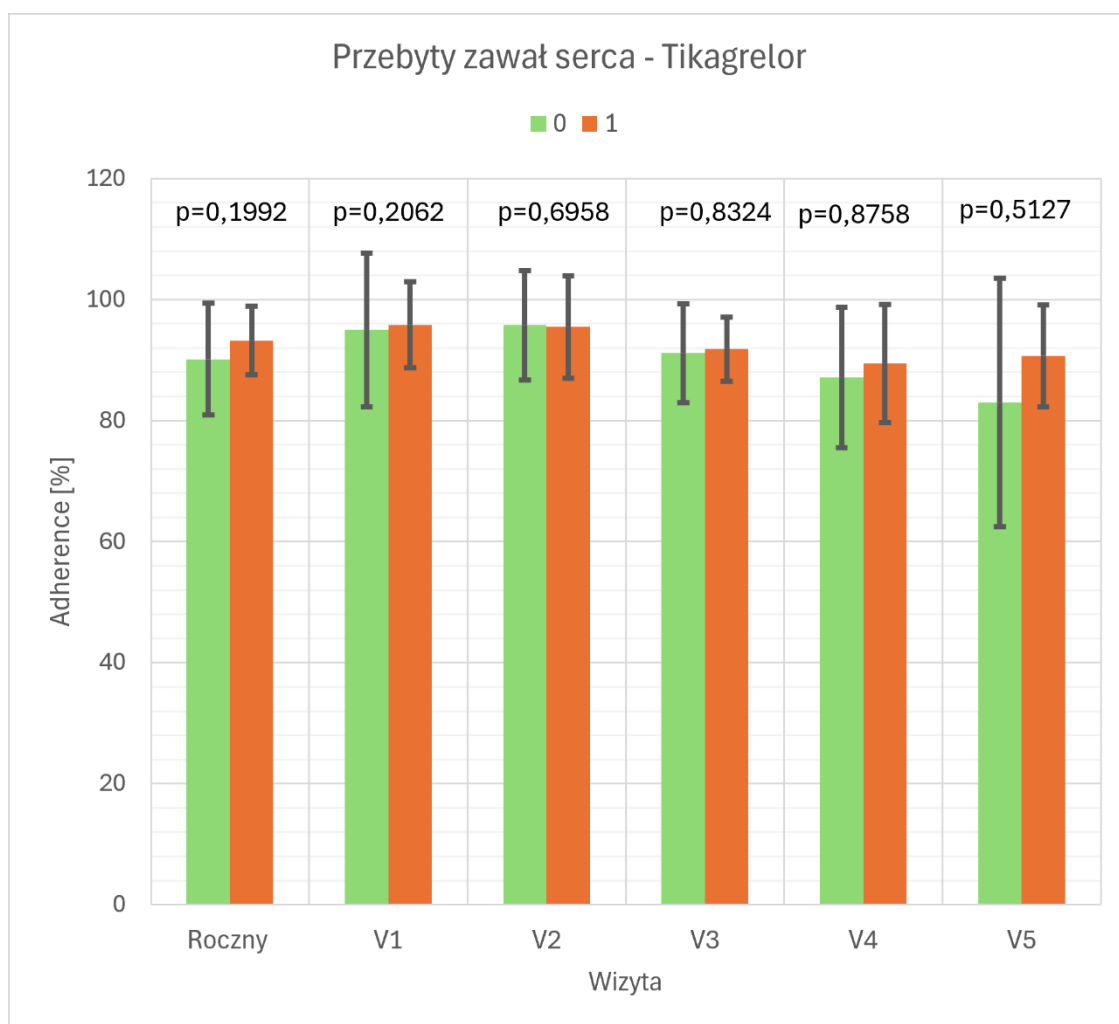
Adherence do ASA/placebo jest nieco wyższa w grupie pacjentów bez cukrzycy, ale różnica ta nie jest statystycznie istotna ($p = 0,0964$, średnia $96,61\% \pm 7,64\%$ vs. $94,89\% \pm 7,91\%$, mediana 100% vs. 98%) (Rycina 21).



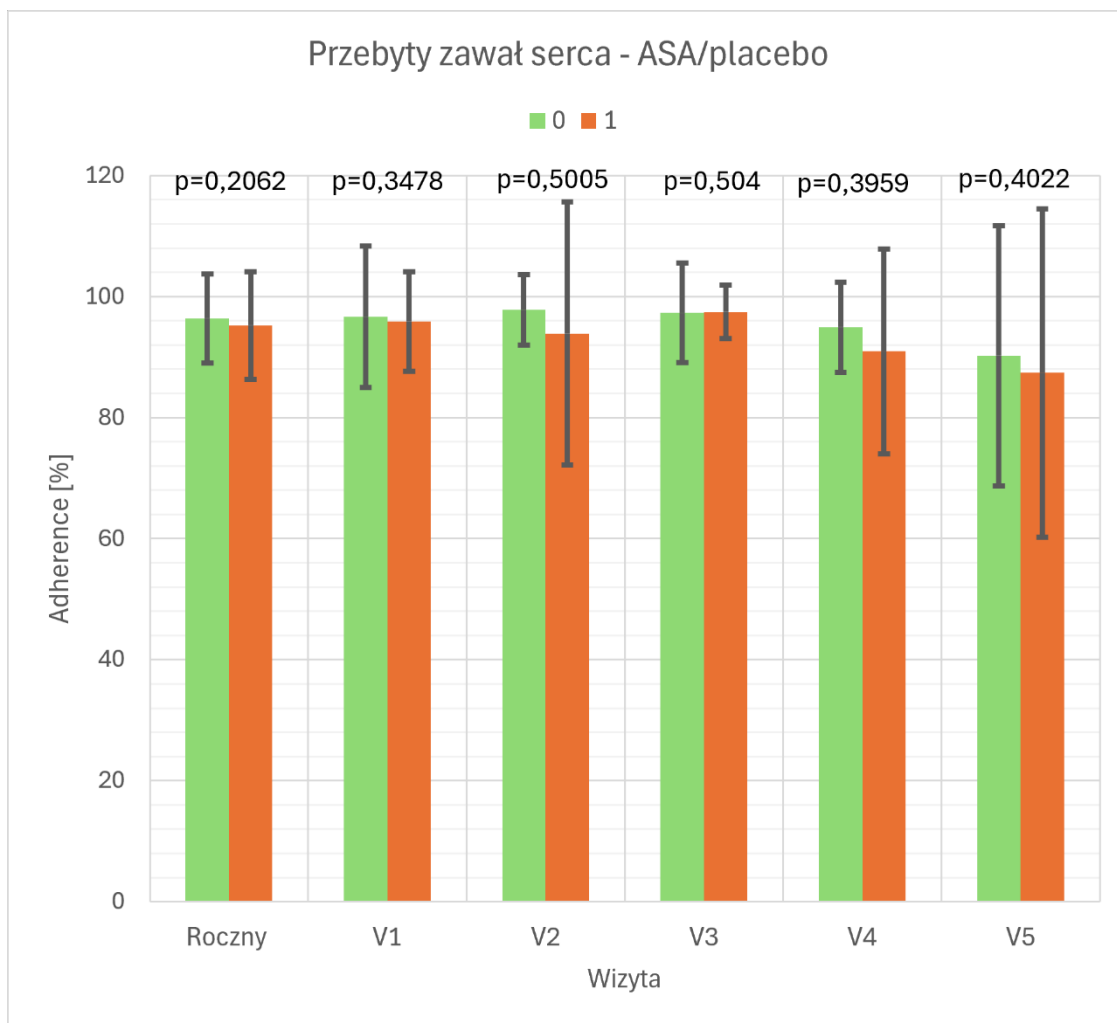
Ryc. 21. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od współwystępowania cukrzycy

4.5.9. Przebyty zawał serca w wywiadzie

Pierwszą grupę stanowili pacjenci nieobciążeni zawałem serca w wywiadzie, w drugiej grupie byli chorzy, którzy przebyli zawał serca. Analiza wykazała, że przebycie zawału serca nie ma istotnego wpływu na adherencję do przyjmowania tikagreloru ($p = 0,1992$, średnia $90,14\% \pm 9,22\%$ vs. $93,23\% \pm 5,68\%$, mediana 93% vs. 94%) (Rycina 22) ani ASA/placebo ($p = 0,2062$, średnia $96,37\% \pm 7,38\%$ vs. $95,23\% \pm 8,9\%$, mediana 100% vs. 99%) (Rycina 23). Pacjenci z przebyłym zawałem serca wykazują podobną adherencję do tych leków, jak pacjenci bez zawału. Różnice w adherencji na wszystkich wizytach (V1–V5) nie są statystycznie istotne.



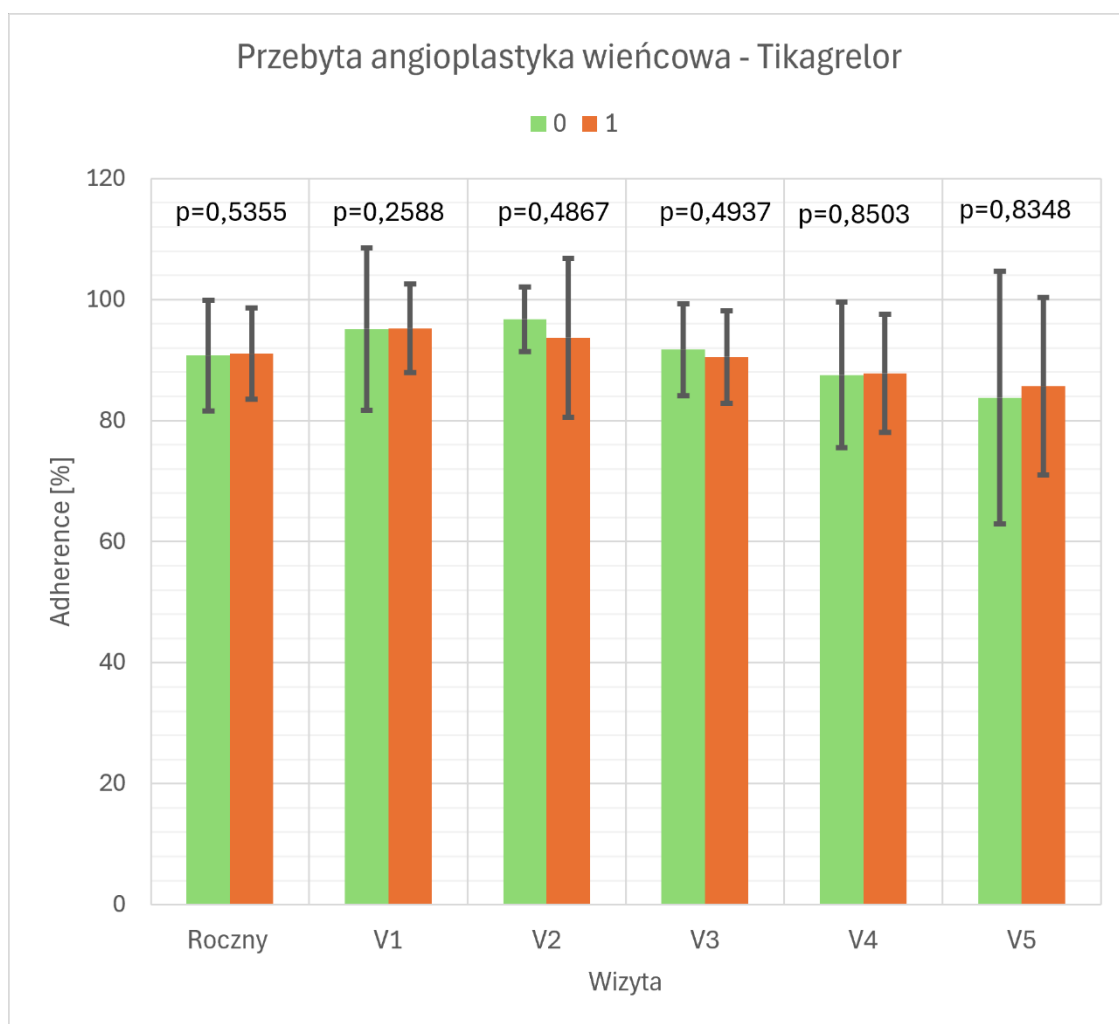
Ryc. 22. Adherence dla tikagreloru w zależności od przebytego zawału serca w wywiadzie



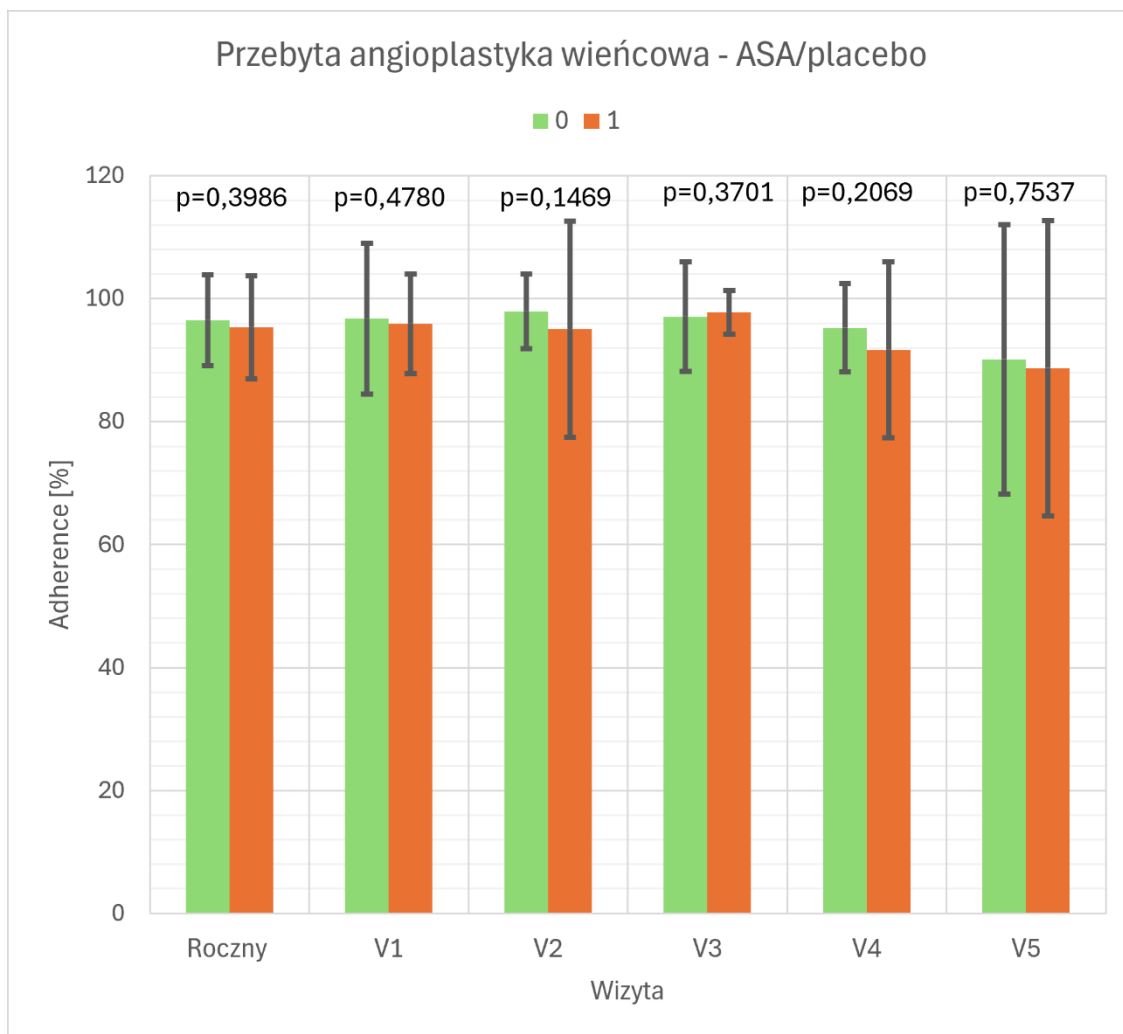
Ryc. 23. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od przebytego zawału serca w wywiadzie

4.5.10. Przebyta angioplastyka wieńcowa w wywiadzie

Analiza wykazała, że przebyta angioplastyka wieńcowa nie ma istotnego wpływu na adherencję do przyjmowania tikagreloru ($p = 0,5355$, średnia $90,74\% \pm 9,18\%$ vs. $91,06\% \pm 7,52\%$, mediana 94% vs. 93%) (Rycina 24) ani ASA/placebo ($p = 0,3986$, średnia $96,5\% \pm 7,4\%$ vs. $95,36\% \pm 8,36\%$, mediana 100% vs. 99%) (Rycina 25). Różnice w adherencji na wszystkich wizytach (V1–V5) nie są statystycznie istotne.



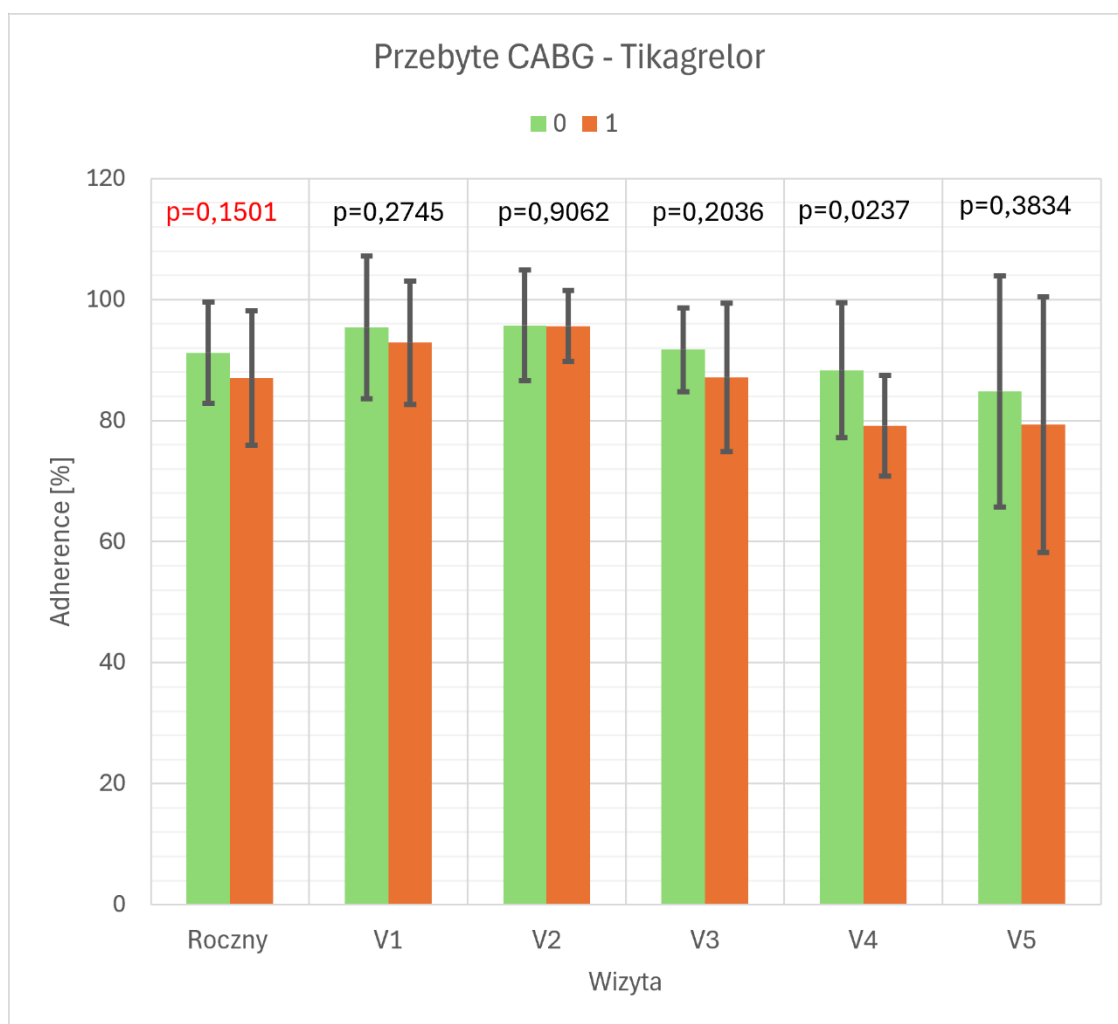
Ryc. 24. Adherence dla tikagreloru w zależności od przebytej angioplastyki wieńcowej w wywiadzie



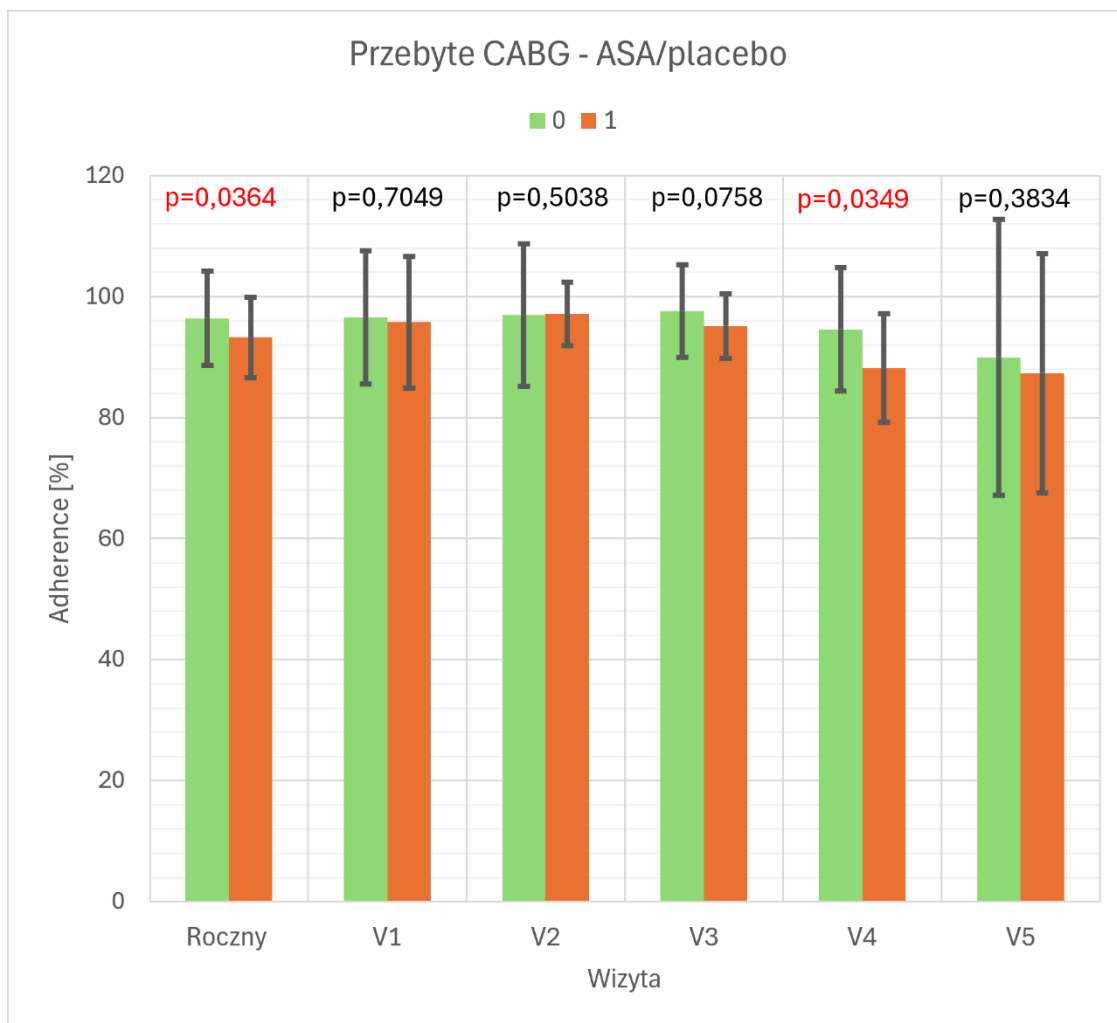
Ryc. 25. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od przebytej angioplastyki wieńcowej w wywiadzie

4.5.11. Pomostowanie aortalno-wieńcowe w wywiadzie

Przebyta operacja CABG ma istotny statystycznie wpływ na adherencję dla przyjmowania ASA/placebo. Pacjenci bez CABG w wywiadzie wykazują wyższy roczny adherence dla ASA/placebo niż pacjenci z CABG w wywiadzie ($p = 0,0364$, średnia $96,37\% \pm 7,79\%$ vs. $93,25\% \pm 6,65\%$, mediana 100% vs. 94%) (Rycina 27). Wywiad pomostowania aortalno-wieńcowego nie ma istotnego wpływu na roczną adherencję dla tikagreloru ($p = 0,1501$, średnia $91,21\% \pm 8,33\%$ vs. $87\% \pm 11,1\%$, mediana 94% vs. $89,5\%$) (Rycina 26). Różnice na wizycie V4 są istotne statystycznie zarówno dla tikagreloru ($p = 0,0237$, średnia $88,32\% \pm 11,18\%$ vs. $79,17\% \pm 8,33\%$, mediana $91,5\%$ vs. $78,5\%$), jak i ASA/placebo ($p = 0,0349$, średnia $94,57\% \pm 10,23\%$ vs. $88,17\% \pm 9,02\%$, mediana 100% vs. 89%). Na pozostałych wizytach różnice nie są statystycznie istotne.



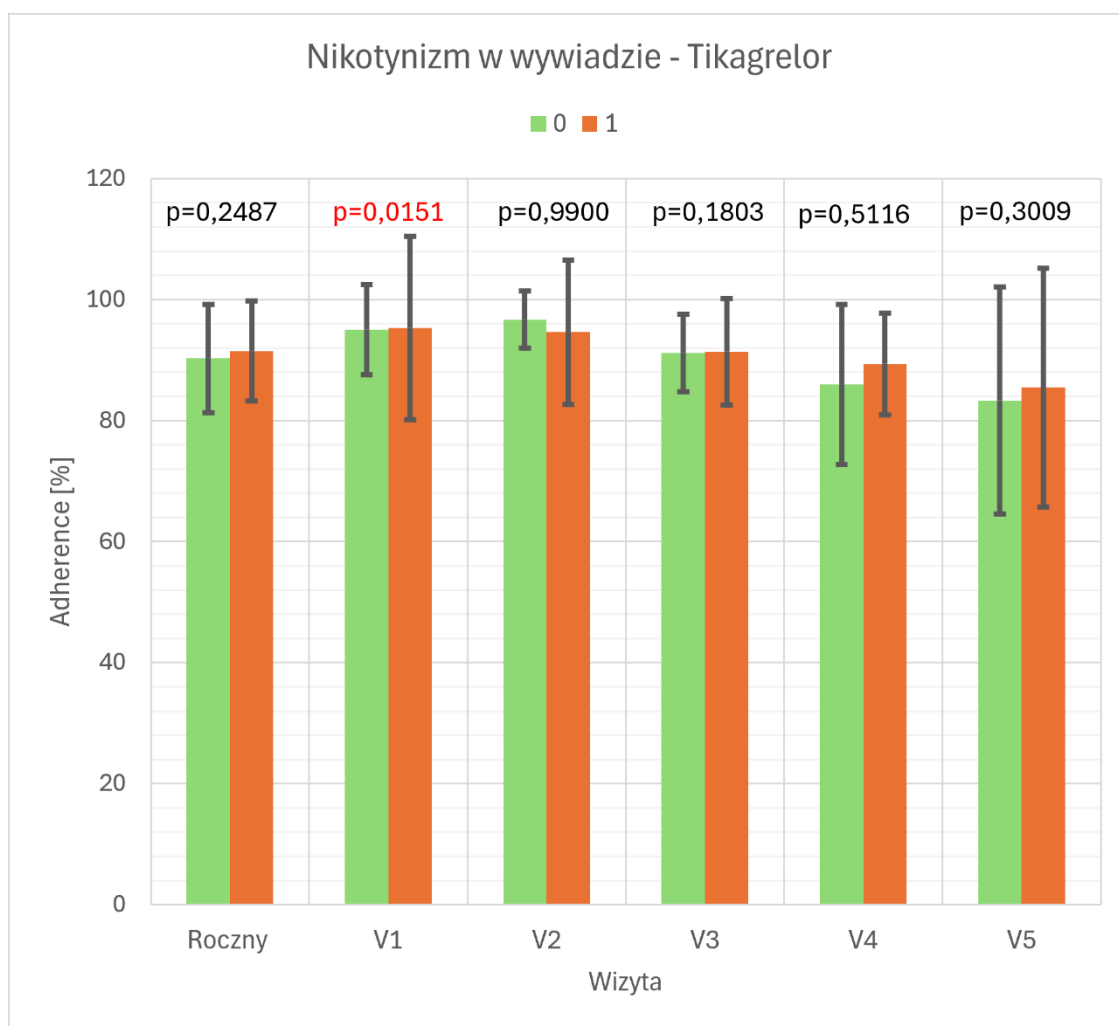
Ryc. 26. Adherence dla tikagreloru w zależności od przebytego CABG w wywiadzie



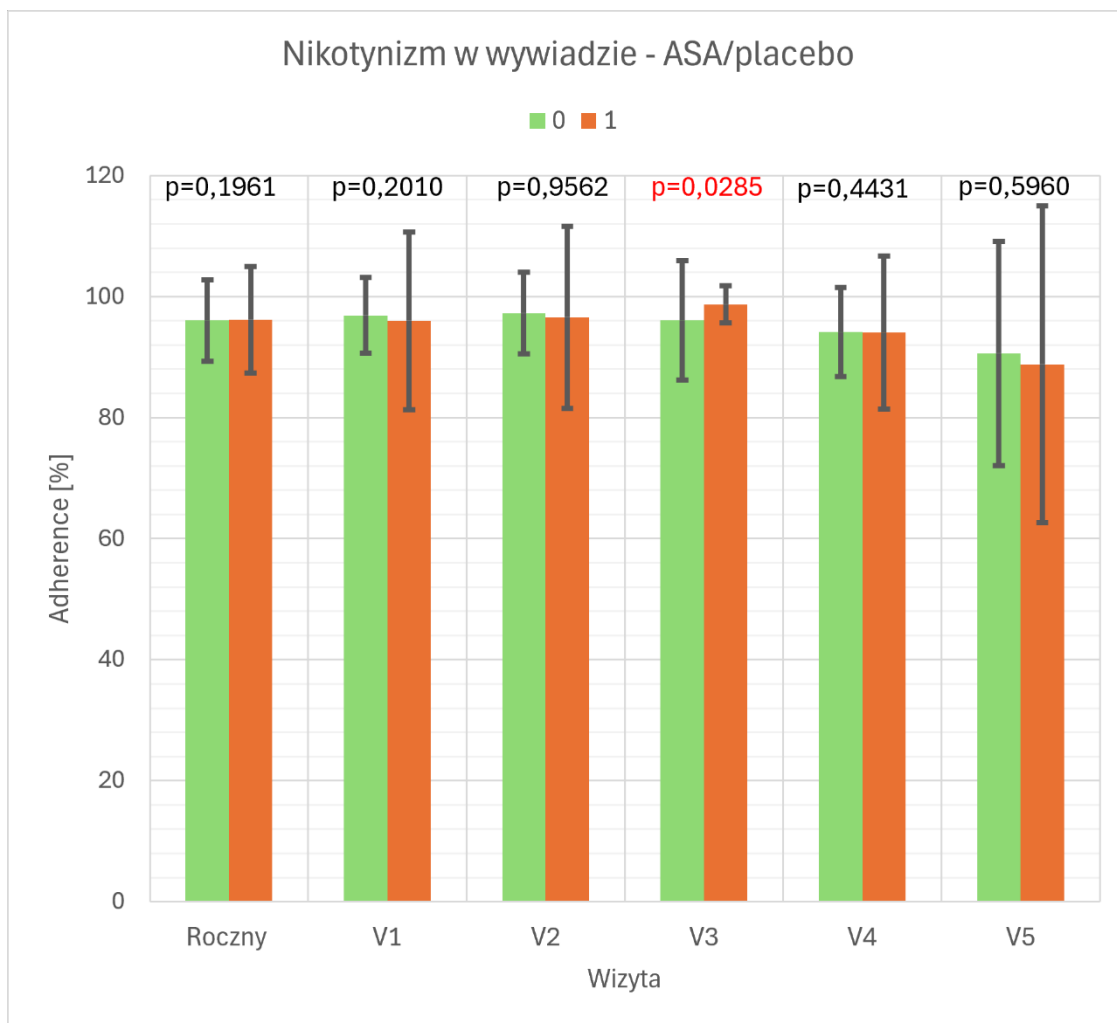
Ryc. 27. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od przebytego CABG w wywiadzie

4.5.12. Nikotyzm w wywiadzie

Chorych podzielono na dwie grupy, pierwsza nie była obciążona nikotyzmem, druga paliła papierosy. Analiza wykazała, że nikotyzm nie ma istotnego wpływu na roczny adherence dla tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo. Wykazano istotną statystycznie różnicę dla tikagreloru na wizycie V1. Pacjenci obciążeni nikotyzmem częściej przyjmowali lek ($p = 0,0151$, średnia $95,34\% \pm 15,16\%$ vs. $95,02\% \pm 7,48\%$, mediana 100% vs. 98%) (Rycina 28). Chorzy palący papierosy lepiej przyjmowali kwas acetylosalicylowy/placebo na wizycie V3 ($p = 0,0285$, średnia $98,71\% \pm 3,08\%$ vs. $96,07\% \pm 9,84\%$, mediana 100% vs. 99,5%) (Rycina 29). Na pozostałych wizytach nie było istotnych statystycznie różnic.



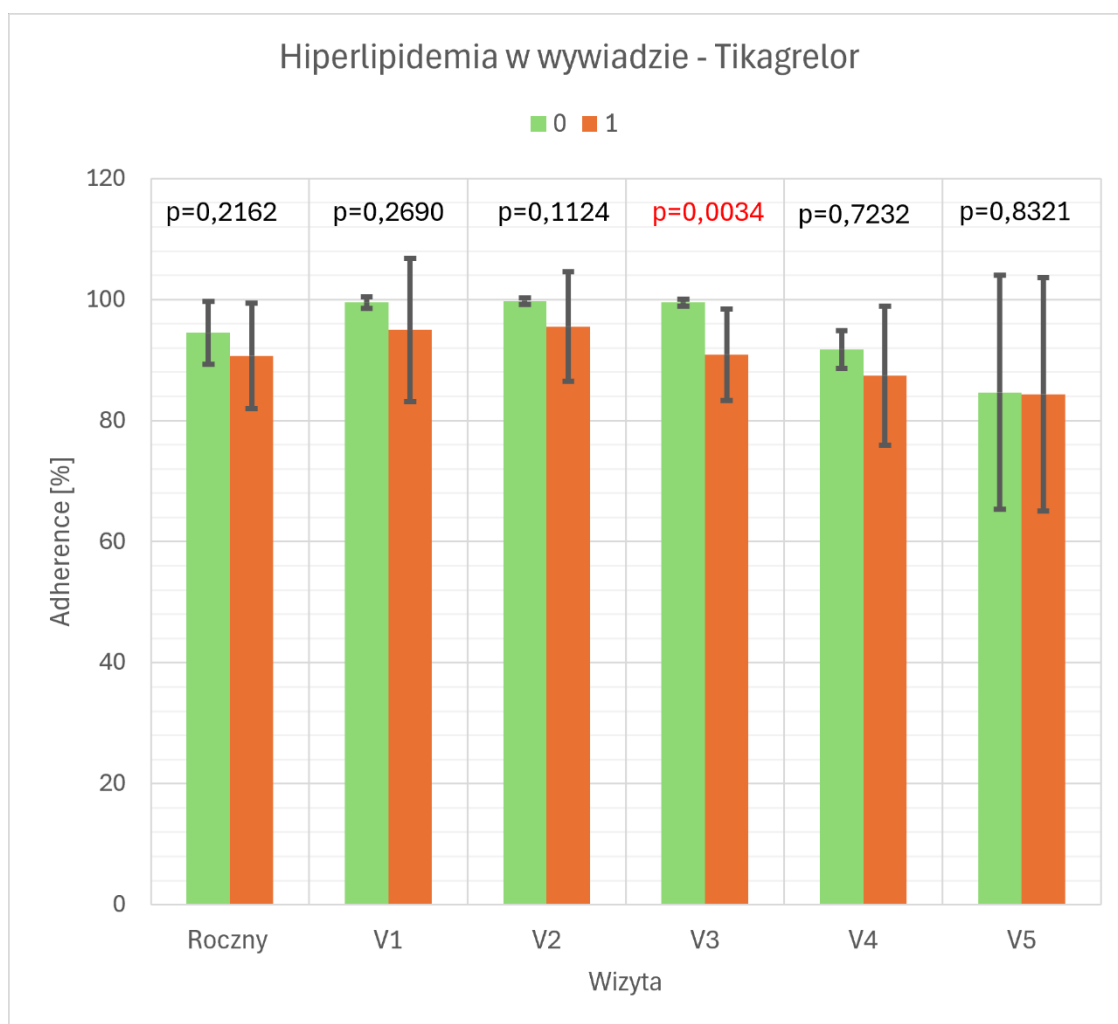
Ryc. 28. Adherence dla tikagreloru w zależności od współwystępowania nikotynizmu



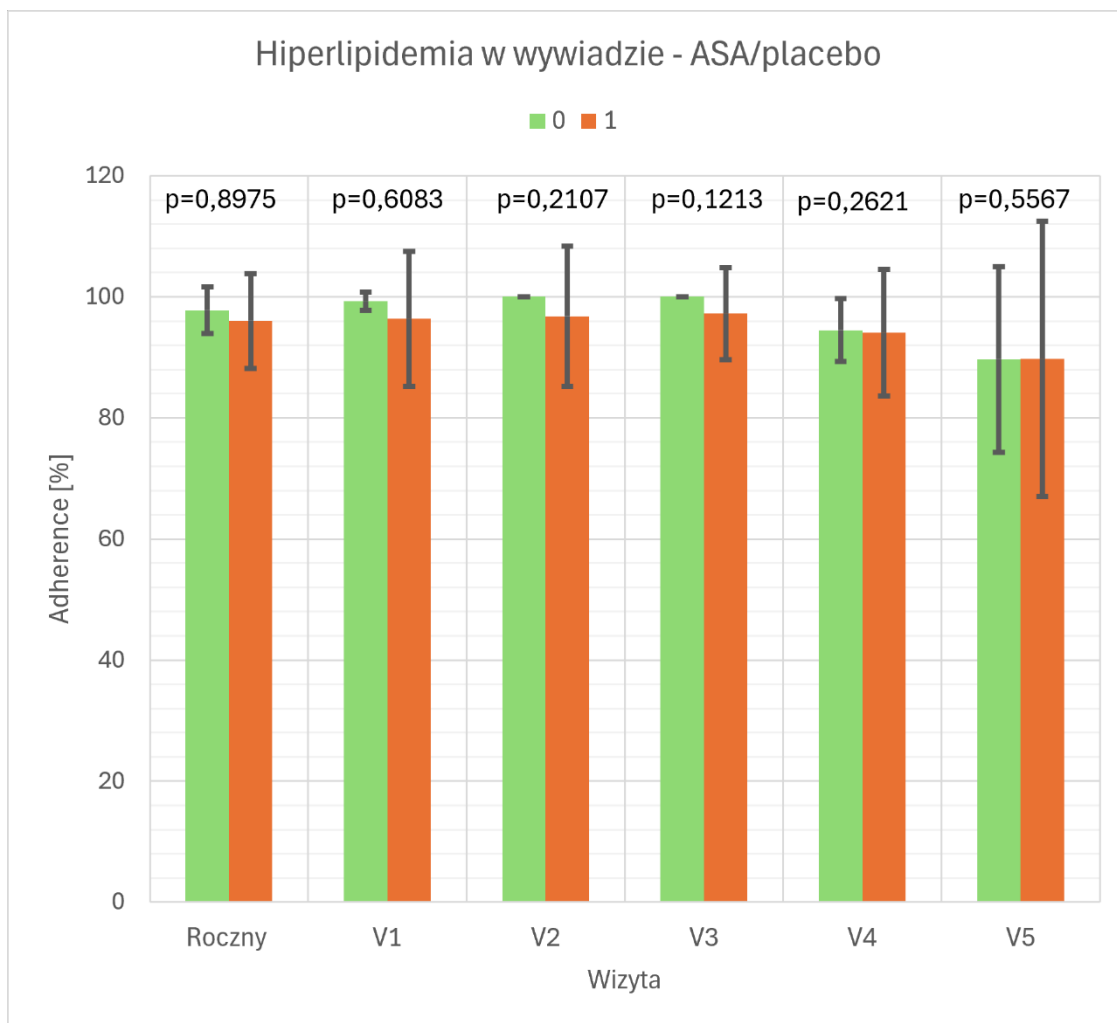
Ryc. 29. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od współwystępowania nikotynizmu

4.5.13. Współwystępowanie hipercholesterolemii

Pierwszą grupę stanowili pacjenci nieobciążeni hipercholesterolemią, drugą pacjenci z wywiadem hipercholesterolemii. Analiza wykazała, że współwystępowanie hiperlipidemii nie ma istotnego wpływu na roczną adherencję do przyjmowania tikagreloru ($p = 0,2162$, średnia $94,5\% \pm 5,2\%$ vs. $90,69\% \pm 8,7\%$, mediana 96% vs. 94%) (Rycina 30) ani ASA ($p = 0,8975$, średnia $97,75\% \pm 3,86\%$ vs. $96,03\% \pm 7,85\%$, mediana $99,5\%$ vs. 99%) (Rycina 31). Jedynie na wizycie V3 pacjenci bez hipercholesterolemii mieli istotnie statystycznie wyższy adherence dla tikagreloru ($p = 0,0034$, średnia $99,5\% \pm 0,58\%$ vs. $90,88\% \pm 7,55\%$, mediana $99,5\%$ vs. 92%). Na pozostałych wizytach nie było istotnych statystycznie różnic.



Ryc. 30. Adherence dla tikagreloru w zależności od współwystępowania hipercholesterolemii

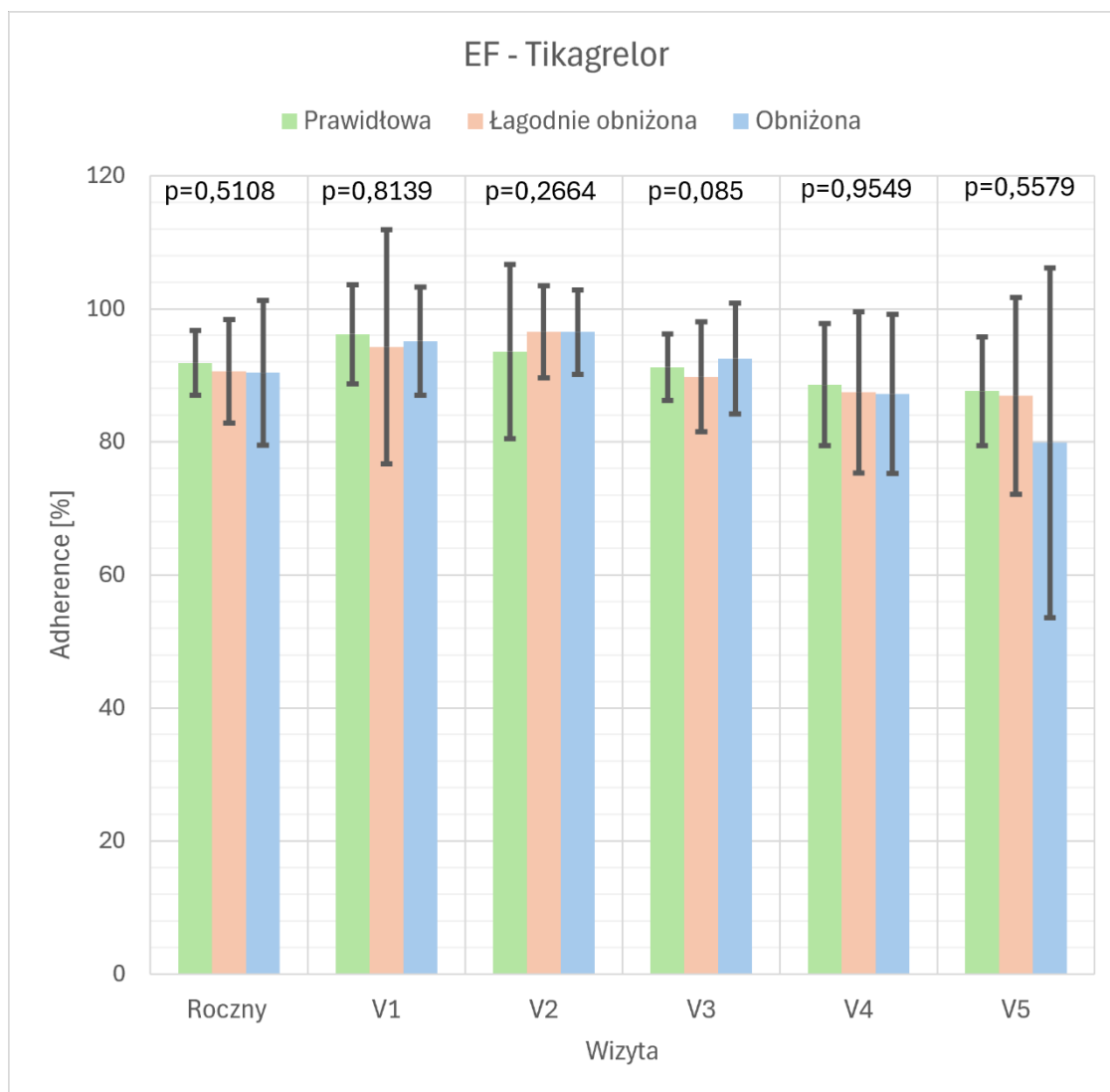


Ryc. 31. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od współwystępowania hipercholesterolemii

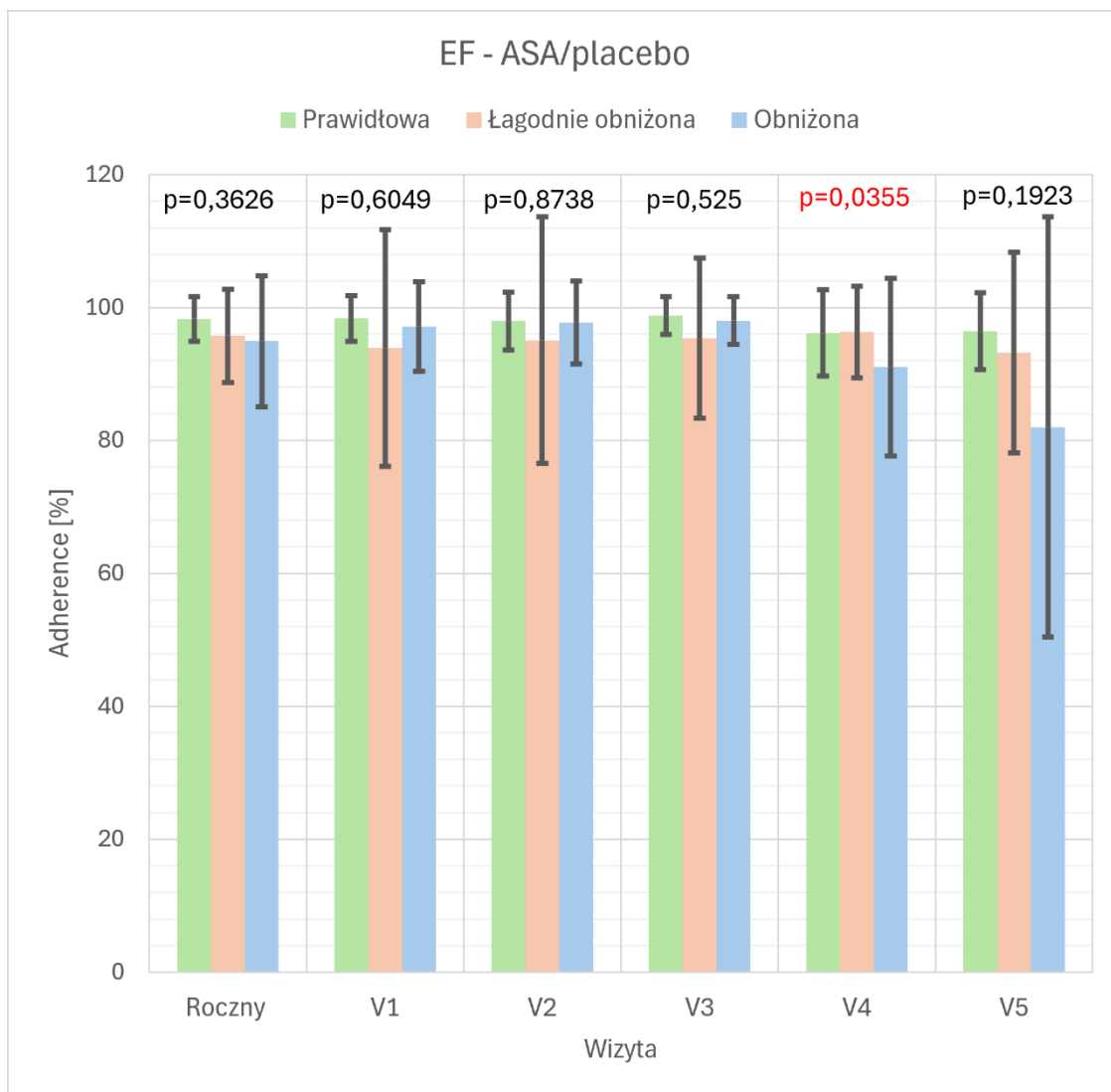
4.5.14. Frakcja wyrzutowa lewej komory

W trakcie analizy pacjentów podzielono na trzy grupy. Pierwszą stanowili pacjenci z prawidłową frakcją wyrzutową (EF 50% i więcej), łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (41–49%) oraz obniżoną frakcją wyrzutową (40% i mniej). Analiza wykazała, że frakcja wyrzutowa lewej komory (EF) nie ma istotnego wpływu na roczną adherencję do przyjmowania tikagreloru (średnia $91,85\% \pm 4,9\%$ vs. $90,59\% \pm 7,77\%$ vs. $90,4\% \pm 10,9\%$, mediana 93% vs. 94% vs. 94,5%) (Rycina 32) oraz ASA/placebo (średnia $98,27\% \pm 3,32\%$ vs. $95,73\% \pm 7\%$ vs. $94,95\% \pm 9,84\%$, mediana 100% vs. 100% vs. 99%) (Rycina 33). Jedynym wyjątkiem jest adherencja do kwasu acetylosalicylowego na wizycie V4, gdzie pacjenci z prawidłową ($p = 0,0447$, średnia $96,14\% \pm 6,49\%$ vs. $91,03\% \pm 13,39\%$, mediana 100% vs. 96%) oraz łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową ($p = 0,0266$, średnia $96,31\% \pm 6,85\%$ vs.

91,03% $\pm$ 13,39%, mediana 100% vs. 96%) mieli istotnie statystycznie wyższy adherence niż chorzy z obniżoną frakcją wyrzutową.



Ryc. 32. Adherence dla tikagreloru w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory



Ryc. 33. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory

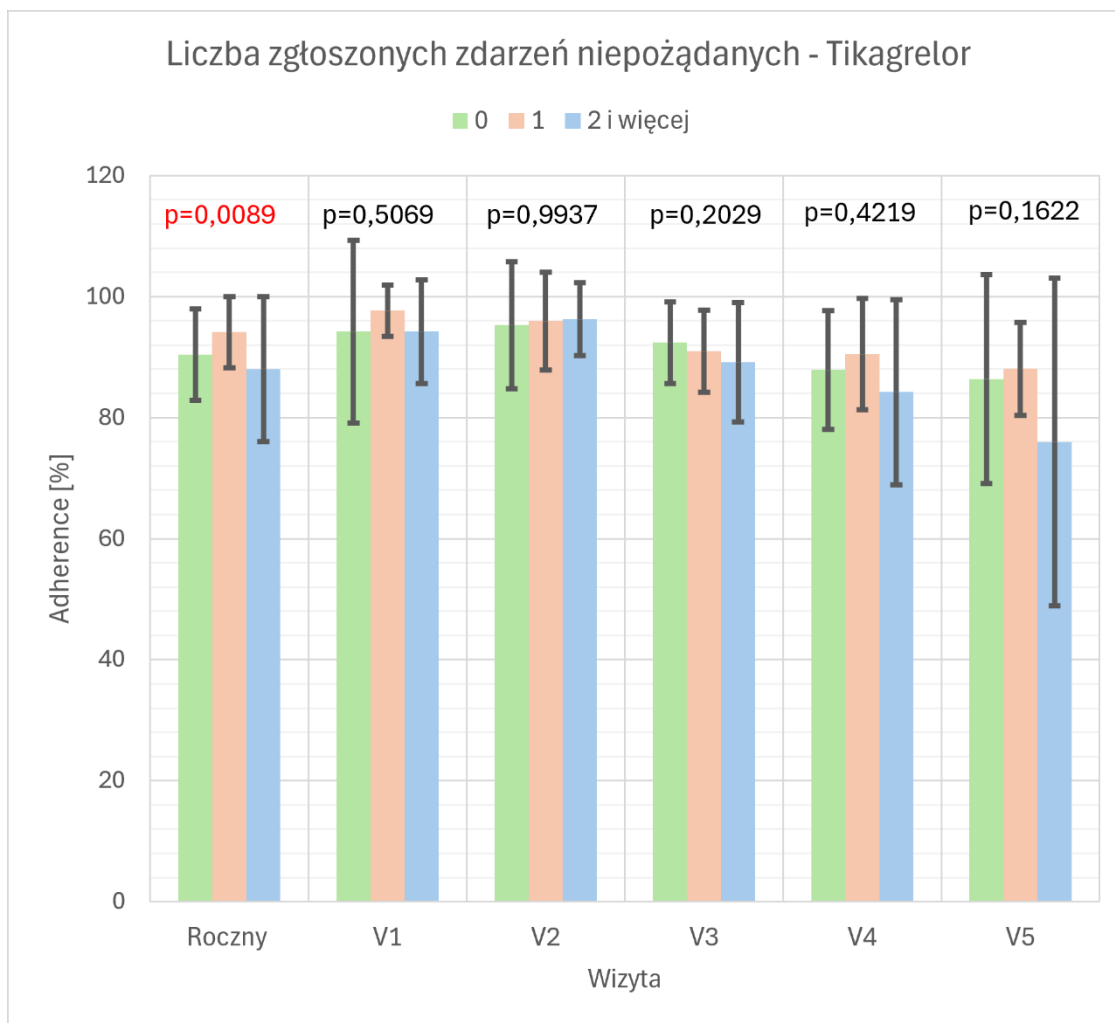
Analiza zmiennych ciągłych i ich korelacja między frakcją wyrzutową lewej komory a adherencją do terapii wskazuje na brak istotnych zależności w większości przypadków. Frakcja wyrzutowa nie miała istotnego wpływu na procent przyjętych dawek tikagreloru ($R = -0,1469$, $p = 0,1555$) ani kwasu acetylosalicylowego/placebo ($R = 0,1306$, $p = 0,2070$). Wykazano jednak, że frakcja wyrzutowa miała istotny statystycznie, dodatni, słaby wpływ na adherencję do kwasu acetylosalicylowego/placebo na czwartej wizycie ($R = 0,2306$, $p = 0,0396$), co sugeruje, że pacjenci z wyższą frakcją wyrzutową mogą lepiej przestrzegać zaleceń terapeutycznych w tym punkcie leczenia. Pozostałe korelacje między frakcją wyrzutową a adherencją były nieistotne (Tabela 11).

Tab. 11. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – frakcji wyrzutowej lewej komory a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo

Frakcja wyrzutowa a średni adherence dla	R-Spearmana	p
tikagreloru w ciągu roku	-0,1469	0,1555
ASA/placebo w ciągu roku	0,1306	0,2070
tikagreloru na V1	0,0762	0,4627
tikagreloru na V2	-0,1646	0,1190
tikagreloru na V3	-0,1985	0,0686
tikagreloru na V4	0,0690	0,5432
tikagreloru na V5	-0,0003	0,9977
ASA na V1	0,1042	0,3151
ASA na V2	0,0345	0,7455
ASA na V3	0,0547	0,6189
ASA na V4	0,2306	0,0396
ASA na V5	0,1608	0,1772

4.5.15. Liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych

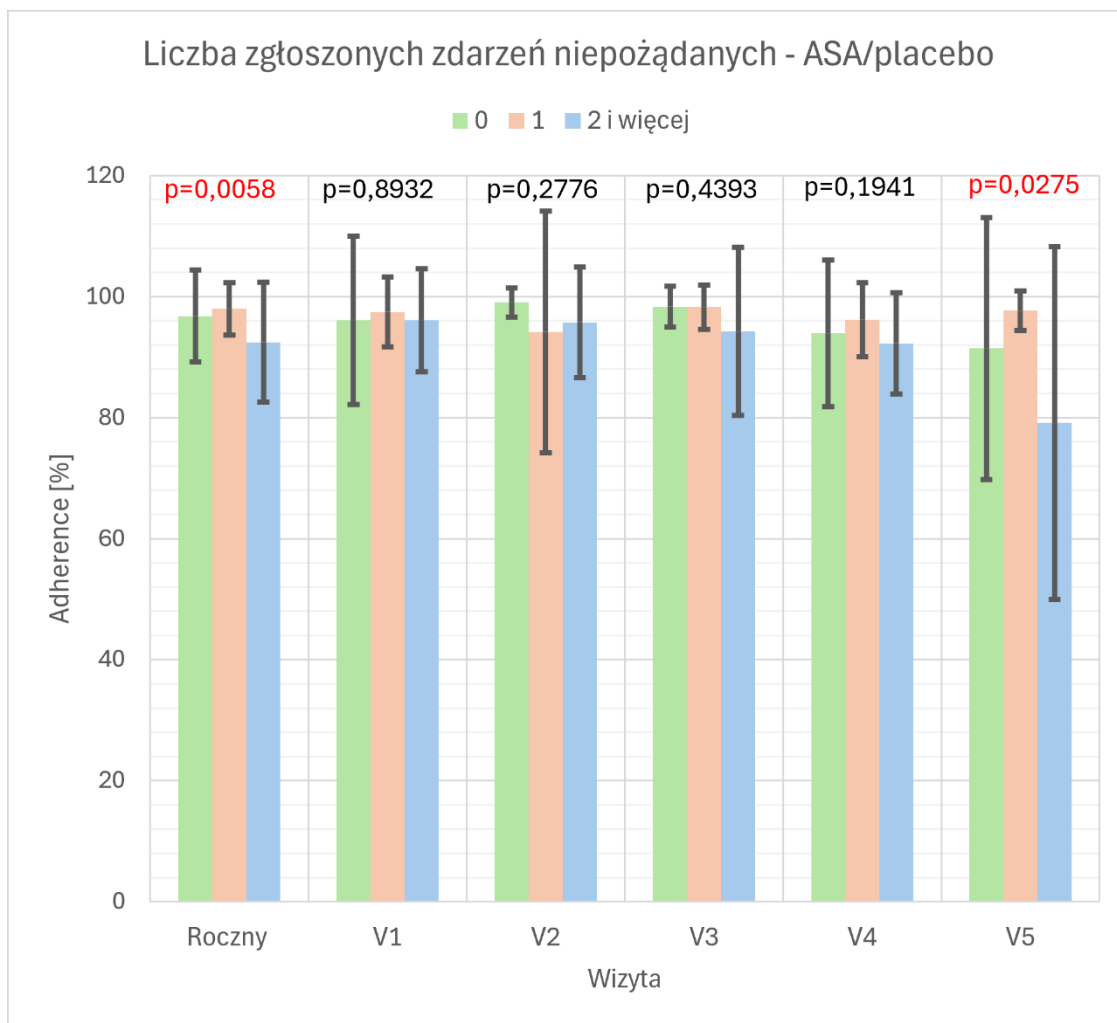
Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy. Pierwszą grupę stanowili chorzy, u których nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych, drugą pacjenci, u których zgłoszono jedno zdarzenie niepożądane, a trzecią chorzy, u których zgłoszono dwa lub więcej zdarzeń niepożądanych. Analiza wykazała, że większa liczba zdarzeń niepożądanych skutkuje niższym adherence zarówno w przypadku tikagreloru, jak i kwasu acetylosalicylowego/placebo. Chorzy zgłaszający więcej zdarzeń niepożądanych mają niższą adherencję do tych leków. Pacjenci ze zgłoszonym jednym zdarzeniem niepożadnym lepiej stosowali się do zaleceń w porównaniu do chorych, u których nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych ($p = 0,0055$, średnia $90,38\% \pm 7,55\%$ vs. $94,12\% \pm 5,9\%$, mediana 93% vs. 96%). Grupą, która miała najniższy odsetek przyjętego tikagreloru, była grupa, u której stwierdzono co najmniej dwa zdarzenia niepożądane (średnia 88% , mediana $92,5\% \pm 11,95\%$, Q1 84% , Q3 95% , min. 50% , max. 100%). Istotną statystycznie różnicę stwierdzono pomiędzy grupą drugą a trzecią ($p = 0,0116$, średnia $94,12\% \pm 5,9\%$ vs. $88\% \pm 11,95\%$, mediana 96% vs. $92,5\%$) (Rycina 34).



Ryc. 34. Adherence dla tikagreloru w zależności od liczby zgłoszonych zdarzeń niepożądanych

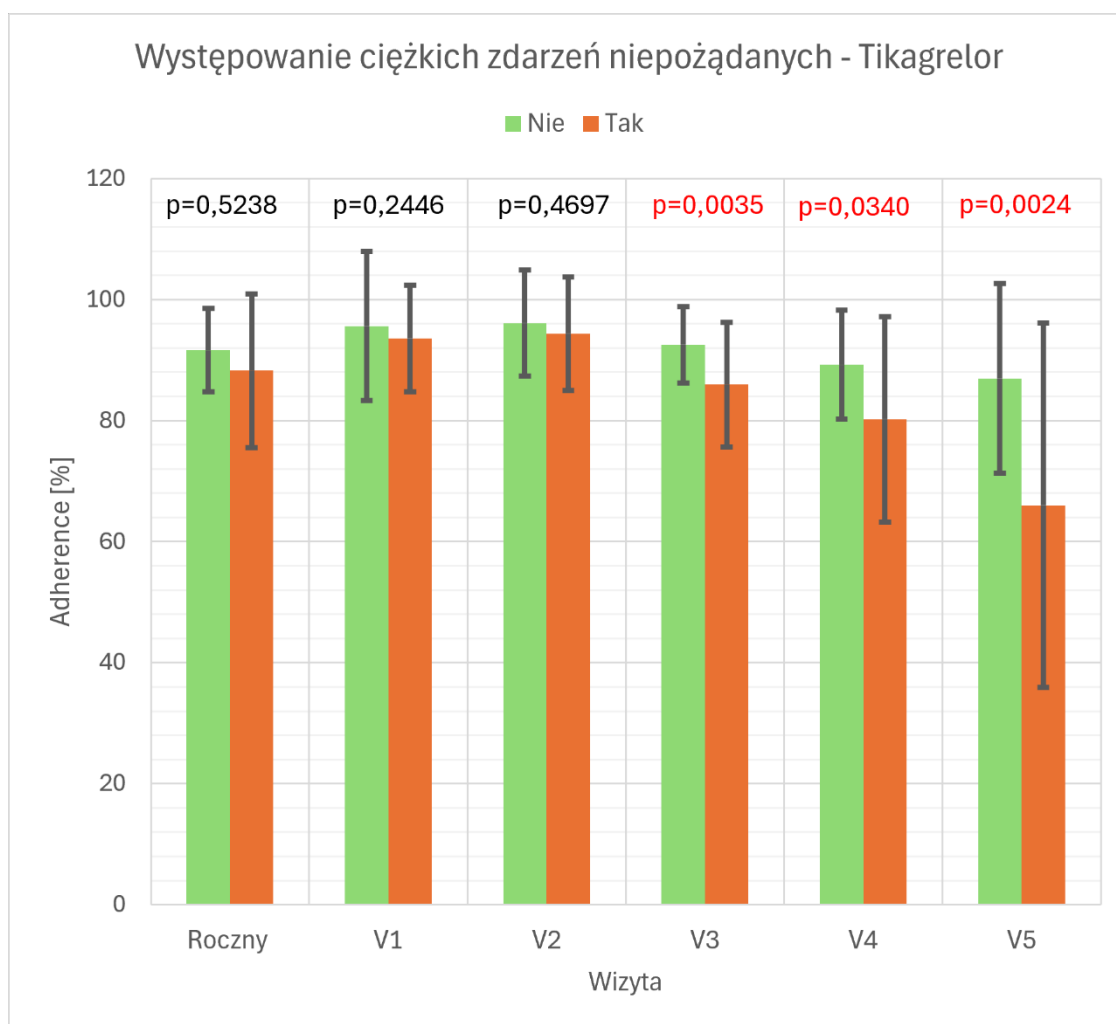
Najniższy odsetek przyjętego kwasu acetylosalicylowego/placebo mają pacjenci, którzy zgłosili dwa lub więcej zdarzeń niepożądanych (średnia $92,45\% \pm 9,9\%$, mediana 96%, Q1 92%, Q3 99%, min. 65%, max. 100%). Wykazano istotne statystycznie różnice w grupach 1 vs. 3 ($p = 0,0042$, średnia $96,79\% \pm 9,63\%$ vs. $92,45\% \pm 9,9\%$, mediana 100% vs. 96%) oraz 2 vs. 3 ($p = 0,006$, średnia $97,96\% \pm 5,9\%$ vs. $92,45\% \pm 9,9\%$, mediana 100% vs. 96%).

Pomiędzy poszczególnymi wizytami wykazano istotną statystycznie różnicę w adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo na wizycie V5 pomiędzy grupami 1 vs. 3 ($p = 0,0126$, średnia $91,43\% \pm 21,65\%$ vs. $79,13\% \pm 29,17\%$, mediana 100% vs. 89,5%) oraz 2 vs. 3 ($p = 0,0345$, średnia $97,67\% \pm 3,26\%$ vs. $79,13\% \pm 29,17\%$, mediana 99,5% vs. 89,5%) (Rycina 35).



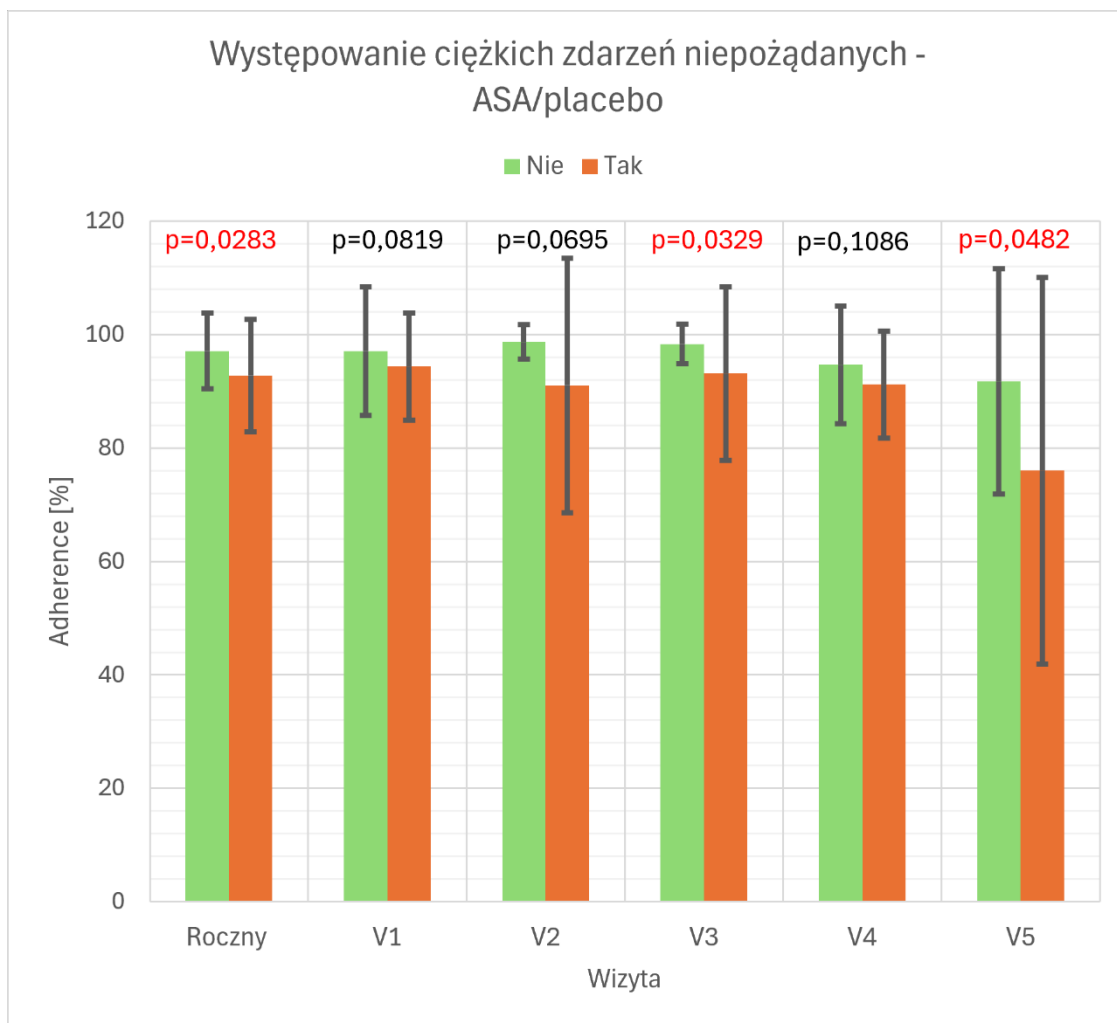
Ryc. 35. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od liczby zgłoszonych zdarzeń niepożądanych

Wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE) było czynnikiem niższego rocznego adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo ($p = 0,0283$, średnia $97,11\% \pm 6,68\%$ vs. $92,77\% \pm 9,94\%$, mediana 100% vs. $96,5\%$) (Rycina 37). Niższy roczny odsetek przyjętych leków widoczny był także w przypadku tikagreloru, jednak nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p = 0,5238$, średnia $91,63\% \pm 6,86\%$ vs. $88,27\% \pm 12,69\%$, mediana 94% vs. 92%). W trakcie obserwacji istotne statystycznie różnice adherence dla tikagreloru zauważono na wizycie V3 ($p = 0,0035$, średnia $92,52\% \pm 6,3\%$ vs. $85,94\% \pm 10,28\%$, mediana 92% vs. 90%), V4 ($p = 0,0340$, średnia $89,21\% \pm 9\%$ vs. $80,21\% \pm 16,95\%$, mediana 92% vs. $81,5\%$) i V5 ($p = 0,0024$, średnia $86,98\% \pm 15,68\%$ vs. $66\% \pm 30,1\%$, mediana 91% vs. 76%) (Rycina 36).



Ryc. 36. Adherence dla tikagreloru w zależności od występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

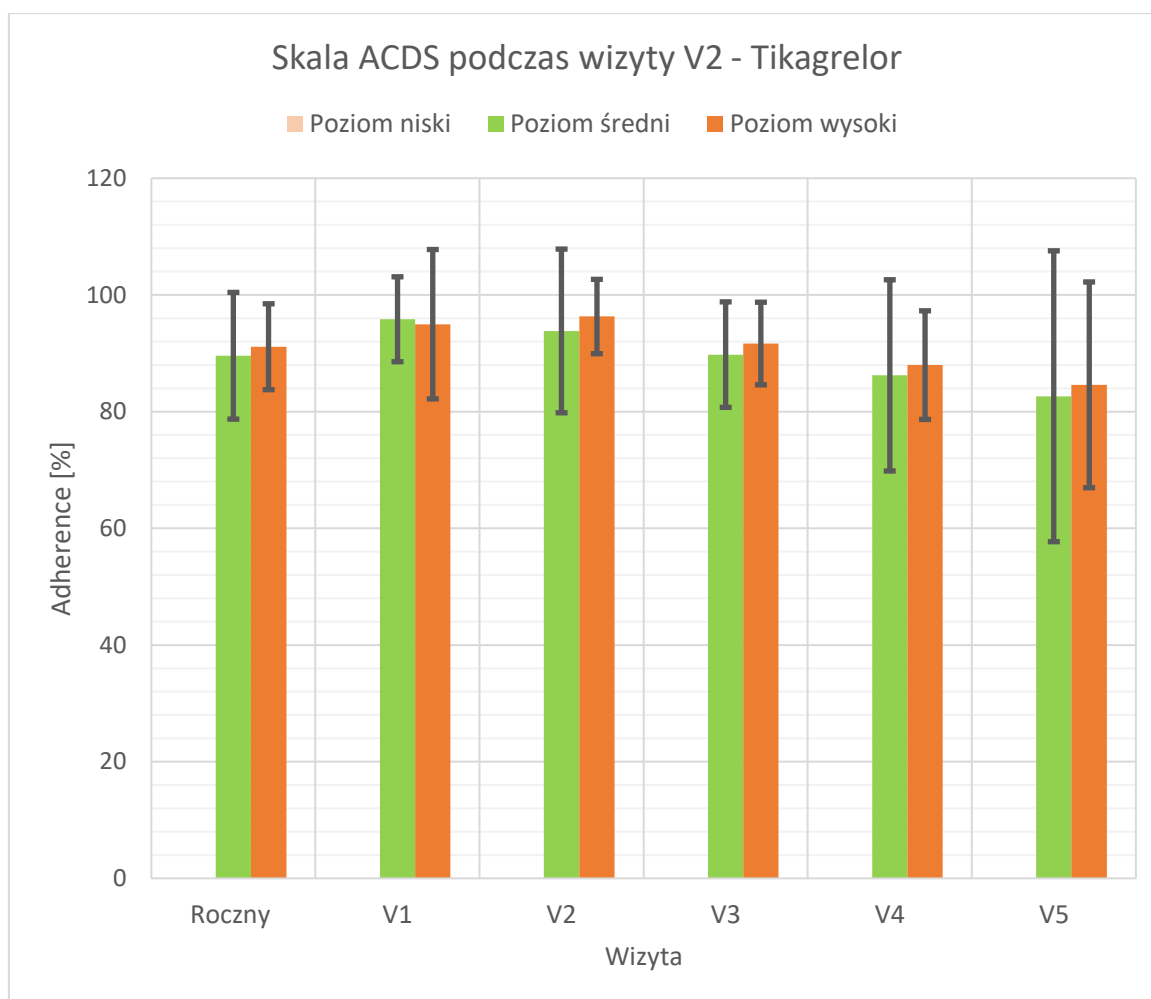
W przypadku kwasu acetylosalicylowego/placebo istotne statystycznie różnice wykazano na wizycie V3 ($p = 0,0329$, średnia $98,32\% \pm 3,5\%$ vs. $93,13\% \pm 15,31\%$, mediana 100% vs. 99%) oraz V5 ($p = 0,0482$, średnia $91,7\% \pm 19,87\%$ vs. $76\% \pm 34,08\%$, mediana 100% vs. 94%).



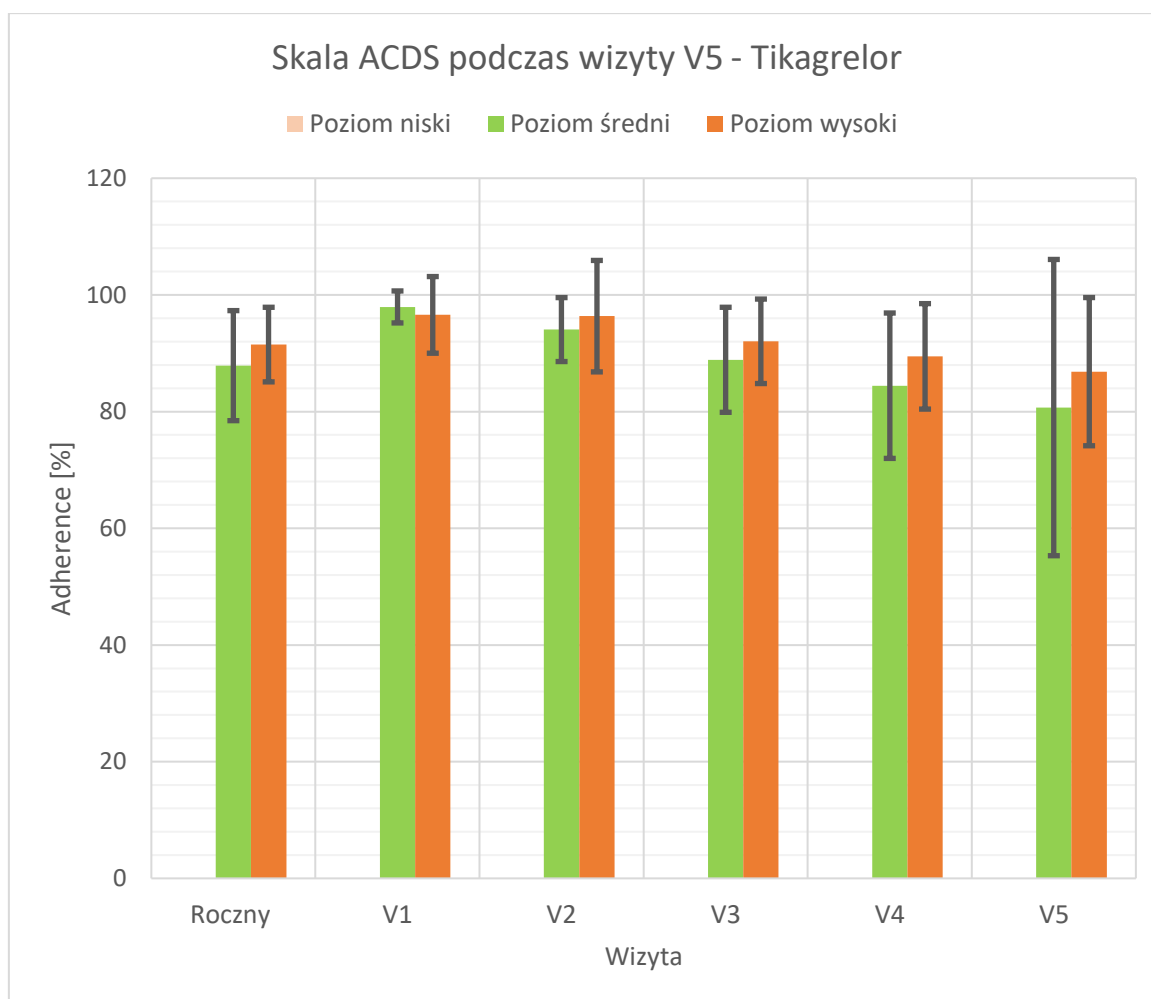
Ryc. 37. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

4.5.16. Wyniki skali ACDS (adherence w chorobach przewlekłych)

Ankietę ACDS pacjenci uzupełniali na 2. i 5. wizycie. Chorych podzielono na trzy grupy. Pierwszą z wynikiem niskim (20 punktów i mniej), drugą z wynikiem średnim (21–26 punktów) oraz trzecią z wynikiem wysokim (27 punktów i więcej). Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy wynikiem skali ACDS a rocznym adherence dla tikagreloru zarówno na 2. ($p = 0,8841$, średnia $89,57\% \pm 10,86\%$ vs. $91,12\% \pm 7,36\%$, mediana 93% vs. 93,5%) (Rycina 38), jak i 5. wizycie ($p = 0,1176$, średnia $87,88\% \pm 9,43\%$ vs. $91,49\% \pm 6,39\%$, mediana 93% vs. 94%) (Rycina 39).



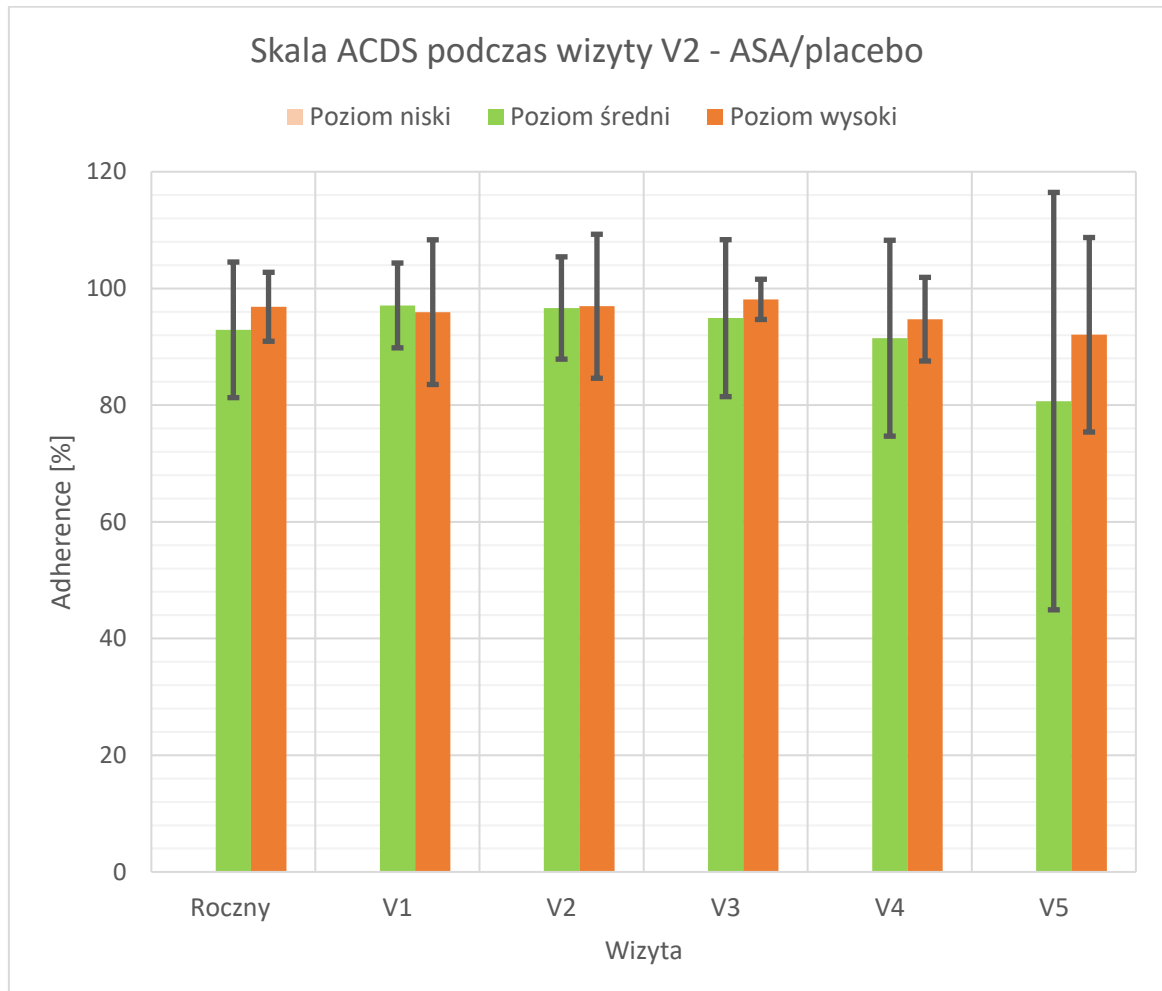
Ryc. 38. Adherence dla tikagreloru w zależności od wyniku skali ACDS na drugiej wizycie (V2)



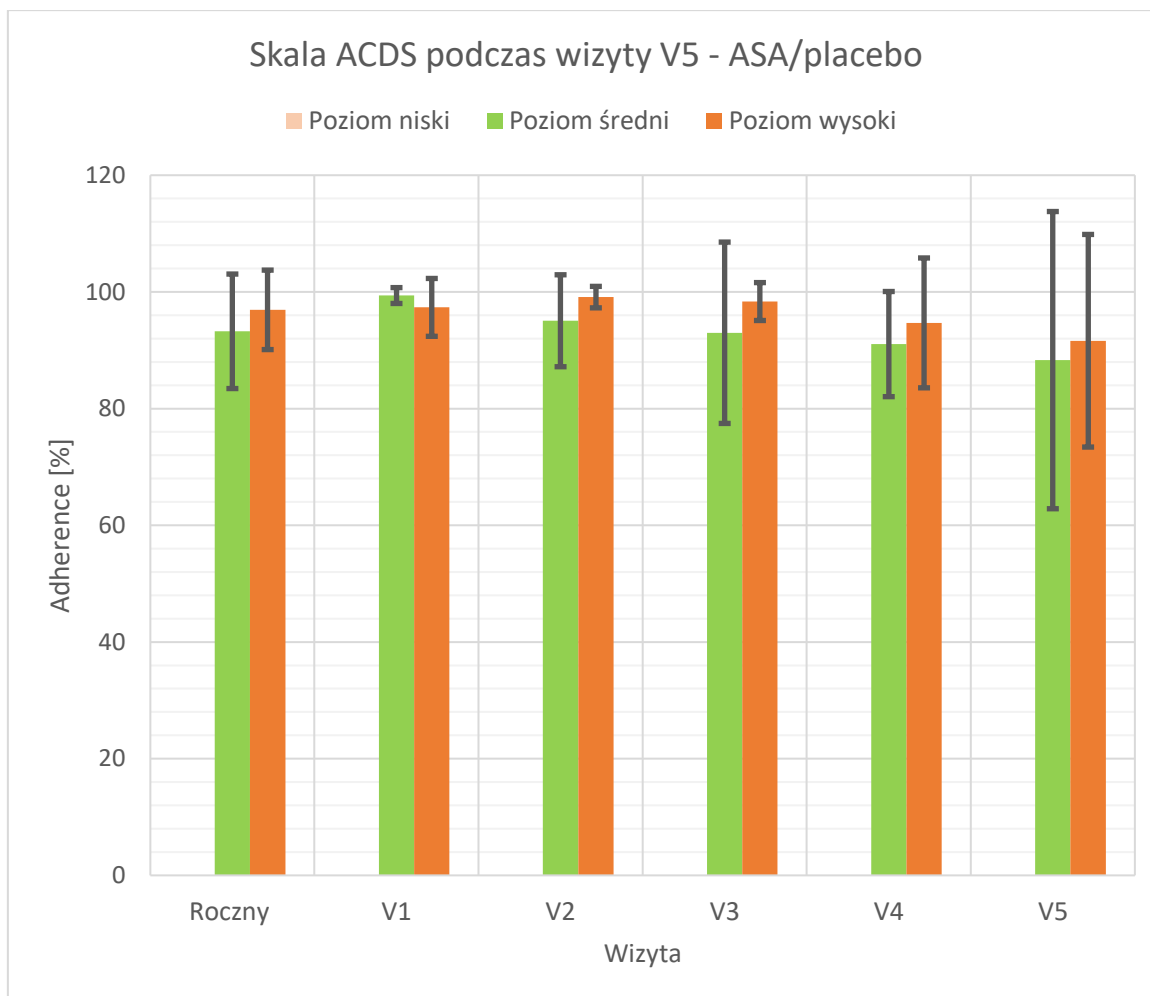
Ryc. 39. Adherence dla tikagreloru w zależności od wyniku skali ACDS na piątej wizycie (V5)

Wynik skali ACDS nie miał także wpływu na roczny adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo na 2. wizycie ($p = 0,3976$, średnia $92,91\% \pm 11,62\%$ vs. $96,86\% \pm 5,91\%$, mediana 99% vs. 99%). Istotną statystycznie różnicę wykazano w adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo na 2. wizycie, gdzie pacjenci z wysokim wynikiem lepiej stosowali się do zaleceń w porównaniu do osób z wynikiem średnim ($p = 0,0056$, średnia $94,06\% \pm 5,48\%$ vs. $96,36\% \pm 9,55\%$, mediana 95% vs. 100%). Wynik na granicy istotności wykazano na wizycie 2. ($p = 0,0508$) i 4. ($p = 0,0752$) dla kwasu acetylosalicylowego/placebo (Rycina 40). Pacjenci, którzy uzyskali wyższy wynik w skali ACDS na 5. wizycie, wykazywali lepszą adherencję do zaleceń dotyczących przyjmowania kwasu acetylosalicylowego/placebo w porównaniu z pacjentami, którzy osiągnęli wynik średni. Różnica ta nie osiągnęła jednak istotności statystycznej w odniesieniu do całorocznej obserwacji ($p = 0,1575$, średnia $96,93\% \pm 6,81\%$ vs. $93,25\% \pm 9,81\%$, mediana 99% vs. 99%). W analizie poszczególnych wizyt

wynik na granicy istotności statystycznej uzyskano na wizycie V2 ($p = 0,0508$; średnia $99,11\% \pm 1,84\%$ vs. $95,06\% \pm 7,88\%$; mediana 100% vs. 100%) (Rycina 41).



Ryc. 40. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od wyniku skali ACDS na drugiej wizycie (V2)



Ryc. 41. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od wyniku skali ACDS na piątej wizycie (V5)

Analiza zmiennych ciągłych i ich korelacji między wynikami ACDS a adherencją do leczenia ujawnia kilka istotnych zależności. Wyniki ACDS na 2. wizycie generalnie nie miały znaczącego wpływu na adherencję do leczenia tikagrelorem ($R = 0,0984$, $p = 0,3592$) ani kwasu acetylosalicylowego/placebo ($R = 0,1428$, $p = 0,1818$) (Tabela 12). Korelacje między wynikami ACDS a adherencją do tikagreloru na poszczególnych wizytach były nieistotne. Podobnie w przypadku kwasu acetylosalicylowego/placebo brak było istotnych korelacji na poszczególnych wizytach. Jednakże wyniki ACDS na 5. wizycie miały większy wpływ na adherencję do leczenia tikagrelorem ($R = 0,1462$, $p = 0,2238$) (Tabela 13). Wykazano istotne statystycznie, słabe, dodatnie korelacje dla adherencji na wizytach V2 ($R = 0,2393$, $p = 0,0444$), V3 ($R = 0,2468$, $p = 0,038$) i V4 ($R = 0,2475$, $p = 0,0375$). Sugeruje to, że wyższe wyniki ACDS na 5. wizycie były związane z lepszą adherencją do tikagreloru w środkowej fazie

badania. W przypadku rocznej adherencji do kwasu acetylosalicylowego/placebo wpływ wyników ACDS na 5. wizycie był nieistotny statystycznie ($R = 0,1631$, $p = 0,1741$).

Tab. 12. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – wyniku ACDS na 2. wizycie a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo

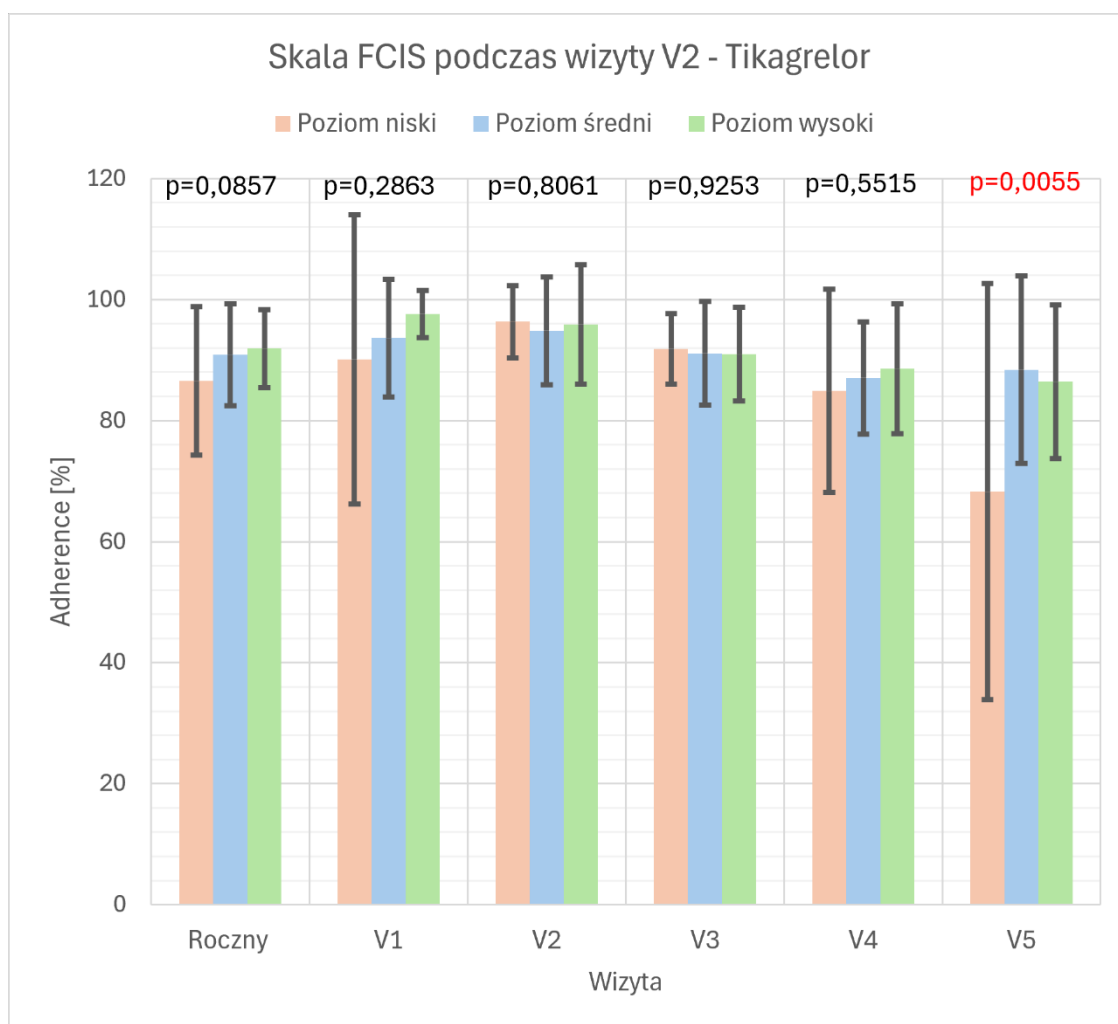
Wynik ACDS na drugiej wizycie a średni adherence dla	R-Spearmana	p
tikagreloru w ciągu roku	0,0984	0,3592
ASA/placebo w ciągu roku	0,1428	0,1818
tikagreloru na V1	0,0715	0,5057
tikagreloru na V2	0,1931	0,0698
tikagreloru na V3	0,1229	0,2684
tikagreloru na V4	-0,0727	0,5269
tikagreloru na V5	0,0375	0,7579
ASA na V1	-0,0804	0,4540
ASA na V2	0,0883	0,4105
ASA na V3	0,1325	0,2326
ASA na V4	-0,0163	0,8876
ASA na V5	0,0678	0,5770

Tab. 13. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – wyniku ACDS na 5. wizycie a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo

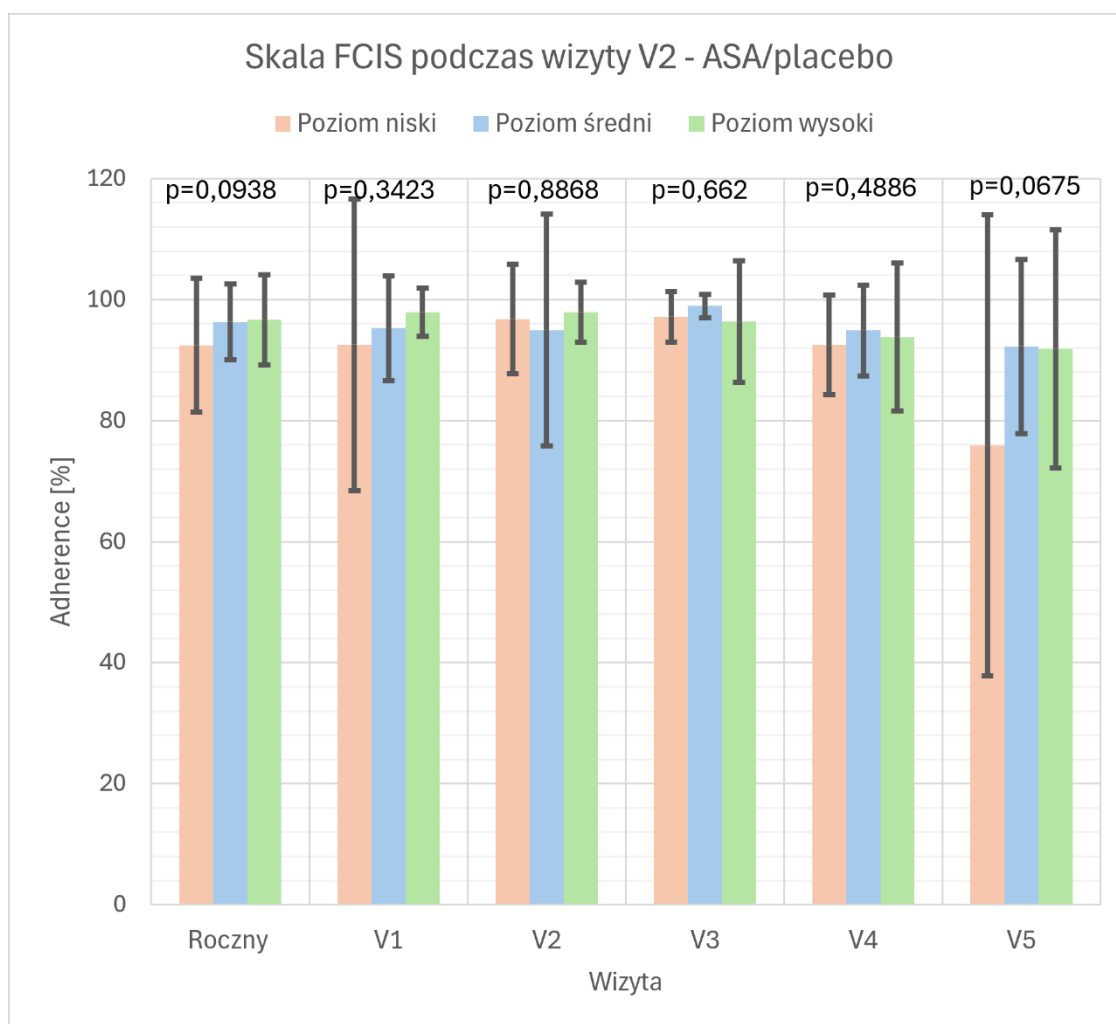
Wynik ACDS na piątej wizycie a średni adherence dla	R-Spearmana	p
tikagreloru w ciągu roku	0,1462	0,2238
ASA/placebo w ciągu roku	0,1631	0,1741
tikagreloru na V1	0,0395	0,7439
tikagreloru na V2	0,2393	0,0444
tikagreloru na V3	0,2468	0,0380
tikagreloru na V4	0,2475	0,0375
tikagreloru na V5	0,0859	0,4794
ASA na V1	-0,1977	0,0984
ASA na V2	0,1607	0,1807
ASA na V3	0,0433	0,7197
ASA na V4	0,2183	0,0674
ASA na V5	0,0389	0,7494

4.5.17. Wyniki skali FCIS (skala funkcjonowania w chorobie przewlekłej)

Ankietę FCIS pacjenci uzupełniali na 2. i 5. wizycie. Chorych podzielono na trzy grupy. Pierwszą z wynikiem niskim (78 punktów i mniej), średnim (79–93 punkty) oraz wysokim (94 punkty i więcej). Wynik ankiety przeprowadzonej na drugiej wizycie miał istotny wpływ na adherence zarówno dla tikagreloru, jak i kwasu acetylosalicylowego/placebo (Rycina 42 i 43). Pacjenci, którzy osiągnęli niski wynik, stosowali się do zaleceń dotyczących stosowania tikagreloru gorzej niż pacjenci, którzy osiągnęli wynik wysoki ($p = 0,0279$, średnia $86,53\% \pm 12,26\%$ vs. $91,94\% \pm 6,44\%$, mediana 90% vs. 94%) (Rycina 42). Nie było istotnych różnic pomiędzy chorymi, którzy osiągnęli wynik średni oraz wysoki ($p = 0,9728$). Najbardziej zauważalne różnice były widoczne na wizycie V5. Pacjenci, którzy osiągnęli niski wynik, przyjęli mniejszy odsetek tikagreloru niż pacjenci, którzy osiągnęli wynik średni ($p = 0,0038$) oraz wysoki ($p = 0,0097$, średnia $68,27\% \pm 34,36\%$ vs. $88,4\% \pm 15,5\%$ vs. $86,44\% \pm 12,71\%$, mediana 83% vs. $92,5\%$ vs. 91%). Pacjenci, którzy osiągnęli niski wynik w ankiecie FCIS, cechowali się niższym adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo niż pacjenci, którzy osiągnęli wynik wysoki ($p = 0,0331$, średnia $92,47\% \pm 11,09\%$ vs. $96,65\% \pm 7,43\%$, mediana 96% vs. $96,65\%$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami, którzy osiągnęli wynik średni i wysoki ($p = 0,4443$). Na poszczególnych wizytach wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą pierwszą (wynik niski) oraz grupą trzecią (wynik wysoki) na wizycie V5 ($p = 0,024$) (Rycina 43).

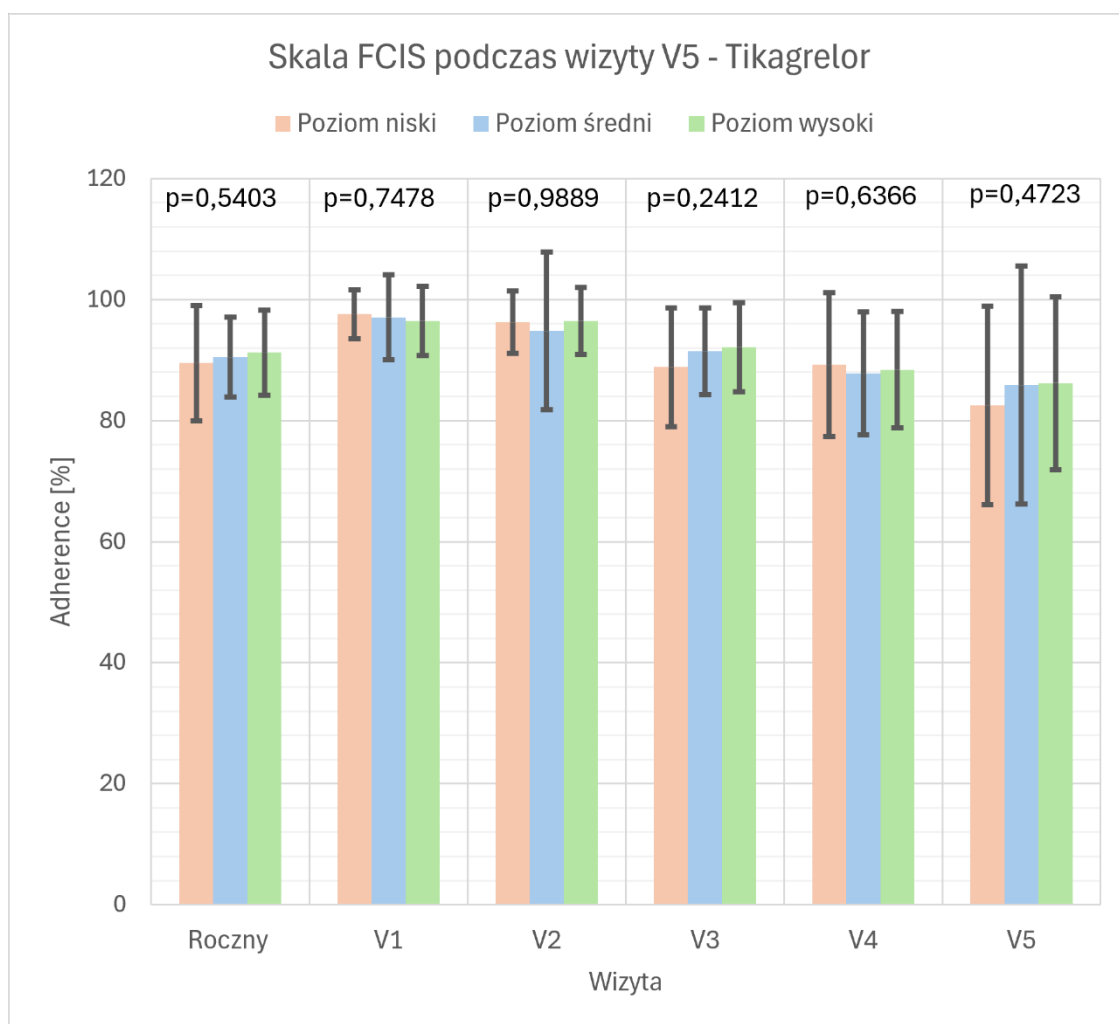


Ryc. 42. Adherence dla tikagreloru w zależności od wyniku skali FCIS na drugiej wizycie (V2)

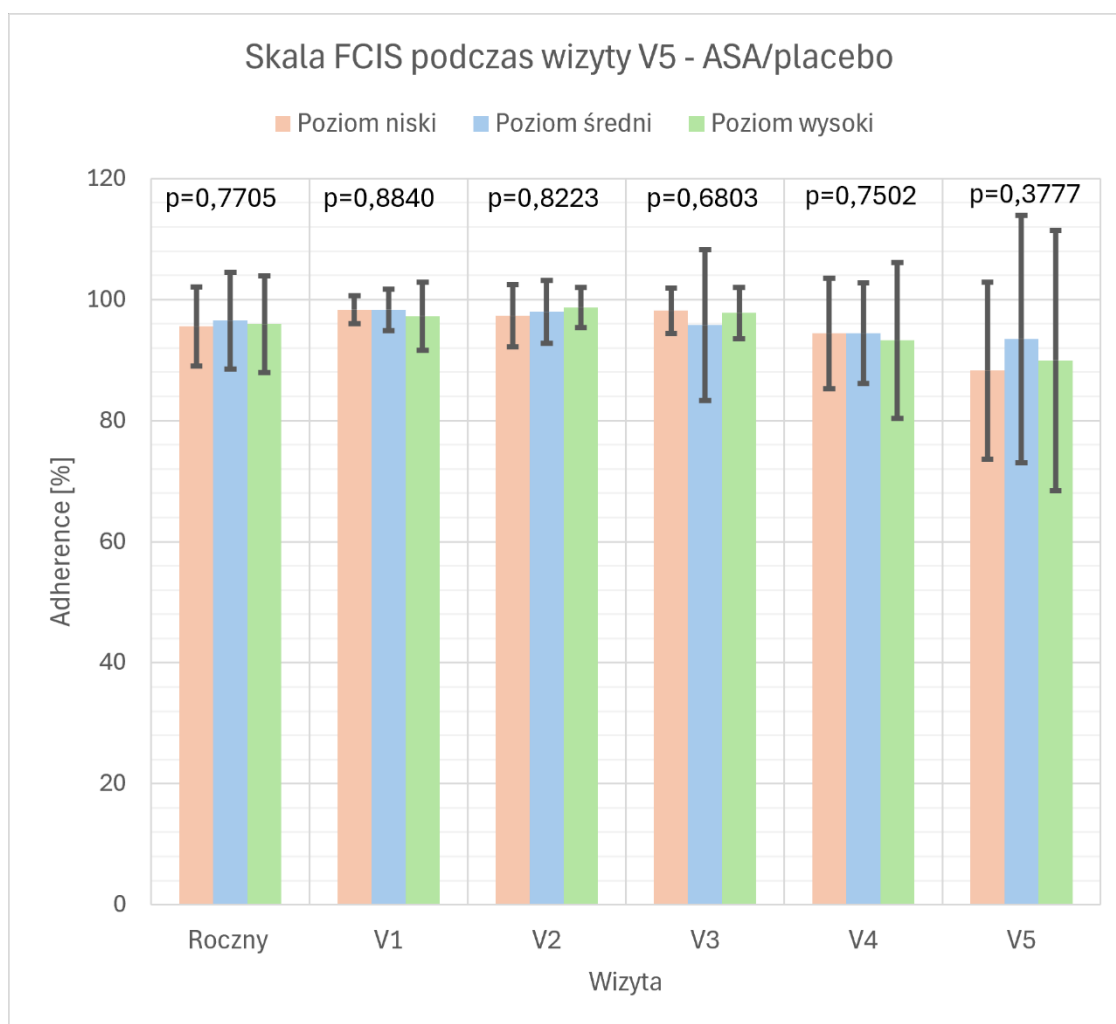


Ryc. 43. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od wyniku skali FCIS na drugiej wizycie (V2)

Ankieta FCIS przeprowadzona na wizycie V5 nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie rocznego adherence zarówno dla tikagreloru, jak i kwasu acetylosalicylowego/placebo. Nie wykazano również istotnych różnic na poszczególnych wizytach (Rycina 44 i 45).



Ryc. 44. Adherence dla tikagreloru w zależności od wyniku skali FCIS na piątej wizycie (V5)



Ryc. 45. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od wyniku skali FCIS na piątej wizycie (V5)

Analiza zmiennych ciągłych i ich korelacji pomiędzy wynikami skali FCIS na drugiej wizycie a adherencją do leczenia wykazała istotne zależności. Stwierdzono istotną statystycznie, dodatnią, słabą korelację dla rocznego adherence do tikagreloru ($R = 0,2337$, $p = 0,0275$) oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo ($R = 0,2369$, $p = 0,0254$). Analizując % przyjętych leków na poszczególnych wizytach, stwierdzono istotną statystycznie korelację między wynikiem skali FCIS oraz adherence do tikagreloru na V1 ($R = 0,2836$, $p = 0,0071$) (Tabela 14). W miarę upływu czasu wpływ wyników skali FCIS na adherencję stawał się mniej wyraźny. Na ankiecie wypełnionej na piątej wizycie żadna z analizowanych korelacji nie osiągnęła istotności statystycznej. Warto jednak zauważyć, że na tej wizycie nadal utrzymywały się dodatnie, choć nieistotne korelacje dla tikagreloru i kwasu

acetylosalicylowego/placebo, co może sugerować pewien długoterminowy efekt wyników skali FCIS, choć już mniej wyraźny niż na początku leczenia (Tabela 15).

Tab. 14. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – wyniku FCIS na 2. wizycie a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo

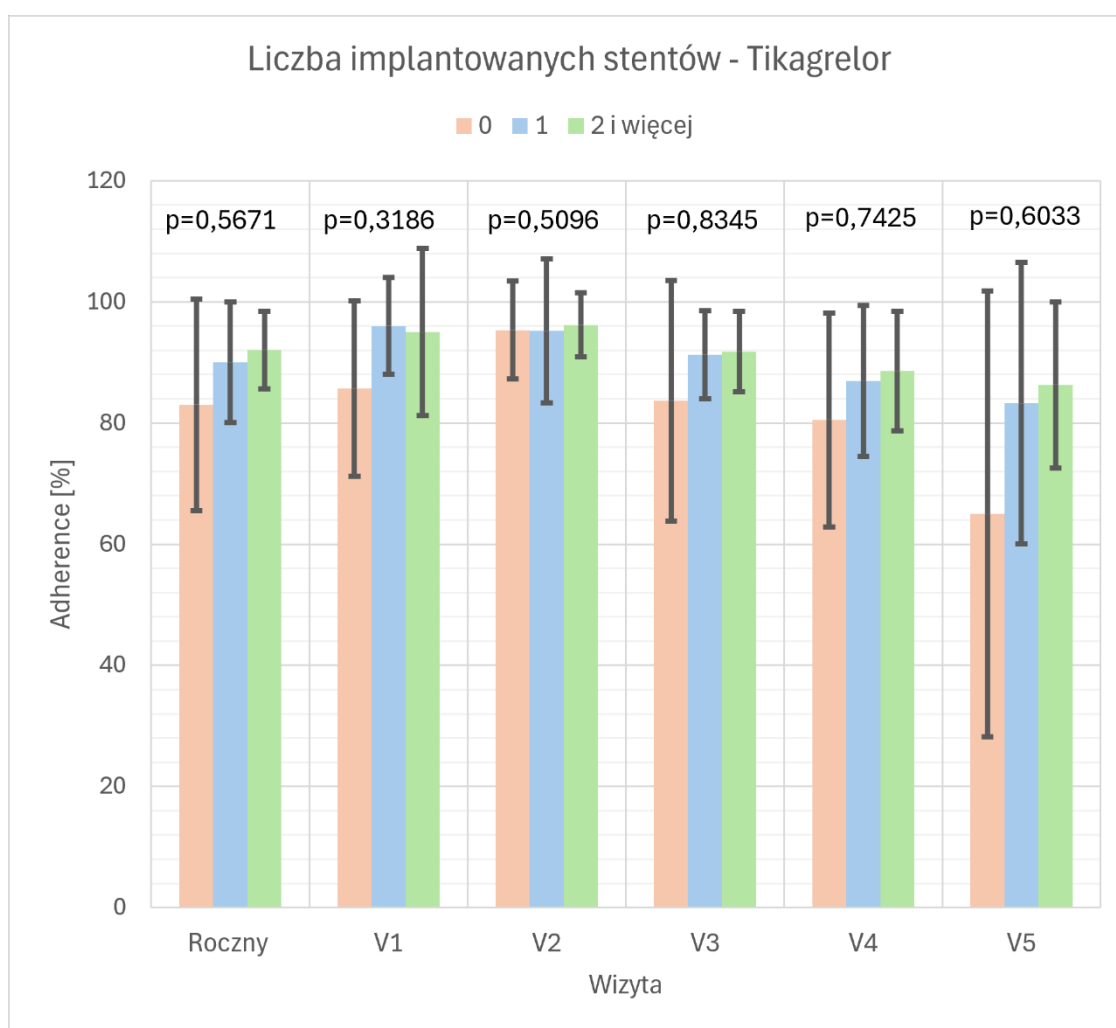
Wynik FCIS na drugiej wizycie a średni adherence dla	R-Spearmana	p
tikagreloru w ciągu roku	0,2337	0,0275
ASA/placebo w ciągu roku	0,2369	0,0254
tikagreloru na V1	0,2836	0,0071
tikagreloru na V2	0,1461	0,1720
tikagreloru na V3	0,1182	0,2873
tikagreloru na V4	0,0964	0,4013
tikagreloru na V5	0,1893	0,1165
ASA na V1	0,1077	0,3149
ASA na V2	0,1565	0,1431
ASA na V3	0,0849	0,4452
ASA na V4	0,1196	0,2968
ASA na V5	0,1512	0,2116

Tab. 15. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – wyniku FCIS na 5. wizycie a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo

Wynik FCIS na piątej wizycie a średni adherence dla	R-Spearmana	p
tikagreloru w ciągu roku	0,1228	0,3074
ASA/placebo w ciągu roku	0,0822	0,4953
tikagreloru na V1	0,0256	0,8323
tikagreloru na V2	0,0771	0,5230
tikagreloru na V3	0,1322	0,2718
tikagreloru na V4	-0,0502	0,6778
tikagreloru na V5	0,1444	0,2331
ASA na V1	0,0451	0,7091
ASA na V2	0,1396	0,2457
ASA na V3	-0,0446	0,7122
ASA na V4	-0,0254	0,8333
ASA na V5	0,1185	0,3285

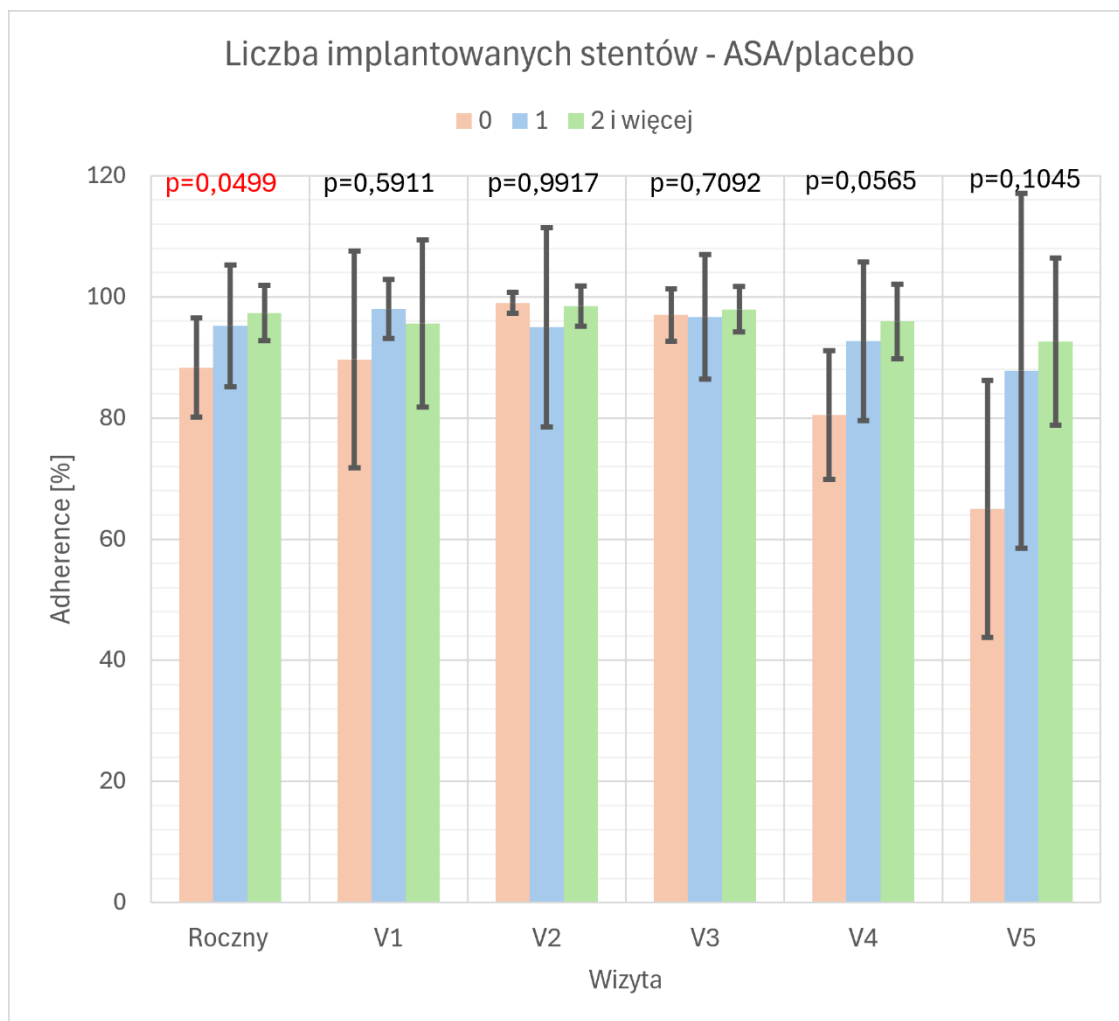
4.5.18. Liczba implantowanych stentów

Pacjenci włączeni do badania zostali podzieleni na trzy grupy. Pierwszą stanowili pacjenci, u których nie implantowano stentów (leczenie zachowawcze lub angioplastyka balonowa), drugą stanowili chorzy, którym implantowano jeden stent. Ostatnia grupa miała implantowane dwa stenty lub więcej. Adherencja do tikagreloru była nieco wyższa u pacjentów, którzy mieli implantowany co najmniej jeden stent, jednak różnice nie były statystycznie istotne ($p > 0,05$) (Rycina 46).



Ryc. 46. Adherence dla tikagreloru w zależności od liczby implantowanych stentów

Dla kwasu acetylosalicylowego/placebo chorzy, którzy nie mieli implantowanych stentów cechowali się niższym odsetkiem przyjętego leku w porównaniu do grupy 2. ($p = 0,0335$, średnia $88,33\% \pm 8,14\%$ vs. $95,21\% \pm 10,06\%$, mediana 92% vs. 100%) i 3. ($p = 0,0124$, średnia $88,33\% \pm 8,14\%$ vs. $97,32\% \pm 4,59\%$, mediana 92% vs. 99%).
Pomiędzy grupą 2. i 3. nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p = 0,6334$) (Rycina 47).
Dla poszczególnych wizyt wykazano istotne różnice w adherence do kwasu acetylosalicylowego/placebo pomiędzy pacjentami, którzy nie mieli implantowanego stentu, a pacjentami, którzy mieli implantowane co najmniej 2 stenty, na wizycie V4 ($p = 0,0246$, średnia $80,5\% \pm 10,61\%$ vs. $95,95\% \pm 6,18\%$, mediana $80,5\%$ vs. 100%) i V5 ($p = 0,031$, średnia $65\% \pm 21,21\%$ vs. $92,63\% \pm 13,79\%$, mediana 65% vs. 100%).



Ryc. 47. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od liczby implantowanych stentów

Analiza zmiennych ciągłych i ich korelacji między liczbą implantowanych stentów a adherencją do leczenia nie wykazała istotnych zależności. Korelacje pomiędzy liczbą implantowanych stentów a procentem przyjętych dawek tikagreloru ($R = 0,0076$, $p = 0,9417$) oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo ($R = 0,0037$, $p = 0,9715$) były znikome i statystycznie nieistotne. Nie stwierdzono istotnych korelacji między liczbą stentów a adherencją do tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego/placebo na różnych wizytach (Tabela 16).

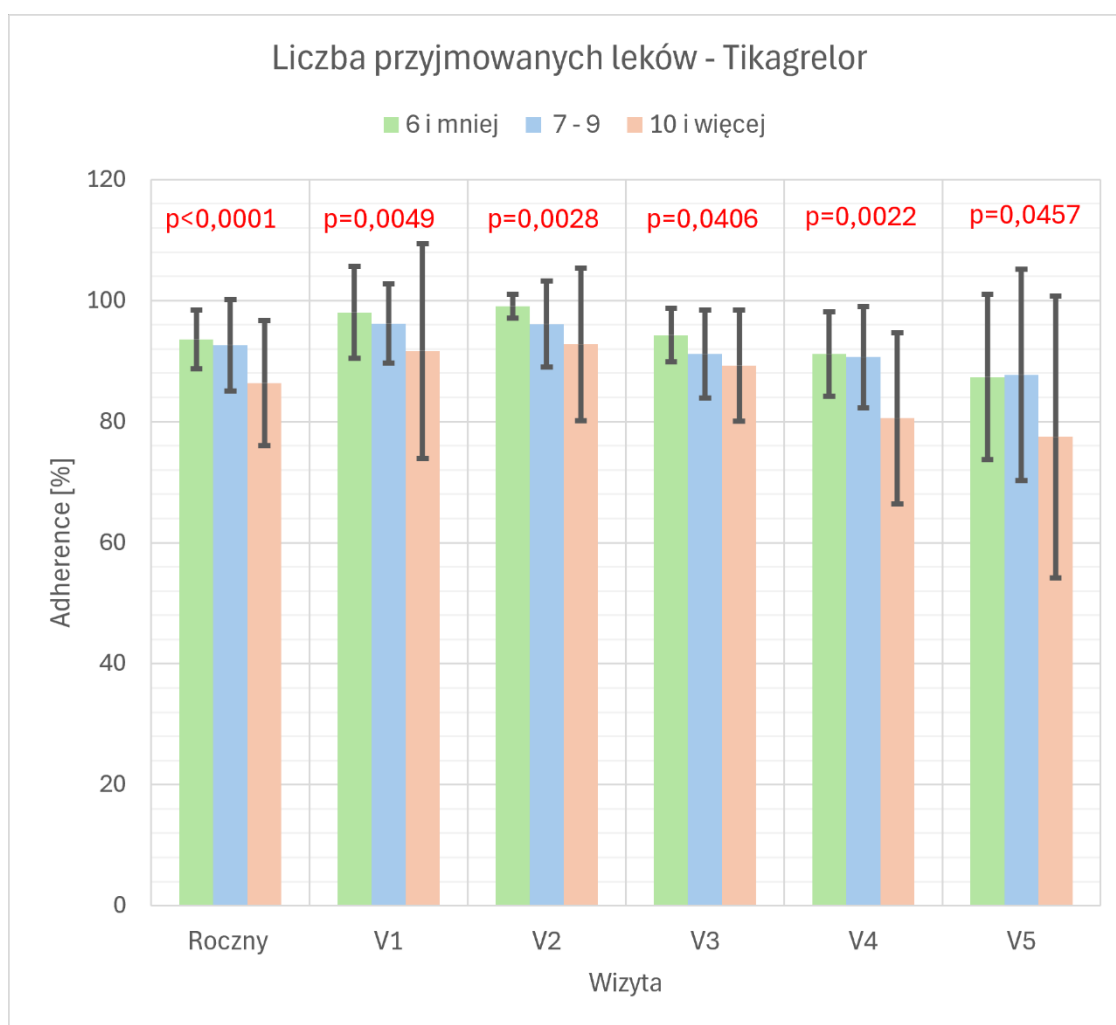
Tab. 16. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – liczby implantowanych stentów a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo

Liczba implantowanych stentów a średni adherence dla	R-Spearmana	p
tikagreloru w ciągu roku	0,0076	0,9417
ASA/placebo w ciągu roku	0,0037	0,9715
tikagreloru na V1	-0,0167	0,8721
tikagreloru na V2	-0,0734	0,4892
tikagreloru na V3	0,0462	0,6746
tikagreloru na V4	-0,0086	0,9400
tikagreloru na V5	0,0358	0,7655
ASA na V1	-0,0581	0,5761
ASA na V2	0,0889	0,4020
ASA na V3	0,0507	0,6446
ASA na V4	0,1095	0,3336
ASA na V5	0,0051	0,9659

4.5.19. Liczba przyjmowanych leków

Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy względem liczby przyjmowanych leków. Pierwsza grupa przyjmowała 6 i mniej leków, druga 7–9, trzecia 10 lub więcej. Preparaty złożone (np. statyna + ezetymib) liczono jako jeden. Z analizy wynika, że większa liczba przyjmowanych leków negatywnie wpływa na adherencję pacjentów do terapii tikagrelorem. Pacjenci, którzy stosowali 10 lub więcej leków, istotnie gorzej stosowali się do zaleceń (w okresie rocznej obserwacji) w porównaniu do grupy pierwszej ($p = 0,0002$, średnia $86,37\% \pm 10,31\%$ vs. $93,6\% \pm 4,85\%$, mediana $88,5\%$ vs. 95%) i drugiej ($p < 0,0001$, średnia

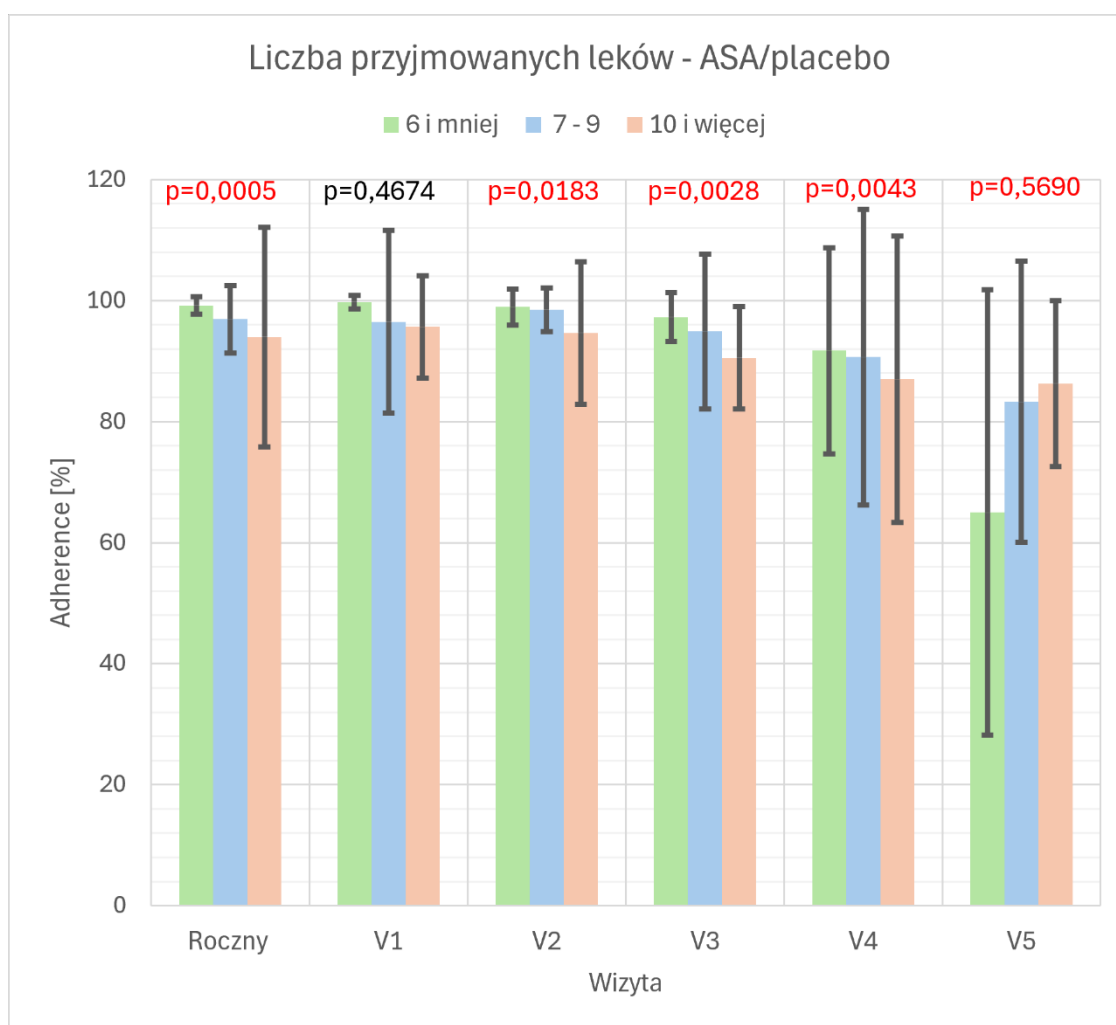
86,37% $\pm$ 10,31% vs. 92,62% $\pm$ 7,58%, mediana 88,5% vs. 94%). Przez cały okres obserwacji na wszystkich wizytach (V1–V5) pacjenci stosujący 10 lub więcej leków cechowali się niższym adherence w porównaniu do grupy pierwszej. Istotne statystycznie różnice w porównaniu do grupy 2. wykazano na wizycie V4 oraz V5. Na wizycie V1 oraz V2 chorzy przyjmujących 6 lub mniej leków cechowali się istotnie wyższym odsetkiem przyjętego tikagreloru w porównaniu do grupy 2. (Rycina 48).



Ryc. 48. Adherence dla tikagreloru w zależności od liczby przyjmowanych leków

Wpływ większej liczby przyjmowanych leków widoczny był również na adherence do kwasu acetylosalicylowego/placebo. W rocznej obserwacji pacjenci, którzy stosowali 10 lub więcej leków, istotnie gorzej stosowali się do zaleceń w porównaniu do grupy pierwszej

($p = 0,0088$, średnia $93,5\% \pm 8,42\%$ vs. $97,75\% \pm 4,85\%$, mediana $96,5\%$ vs. 100%) i drugiej ($p = 0,0002$, średnia $93,5\% \pm 8,42\%$ vs. $97,11\% \pm 7,98\%$, mediana $96,5\%$ vs. 100%). Istotne statystycznie różnice w zakresie liczby przyjętych leków pomiędzy pierwszą a trzecią grupą wykazano na wizytach V2–V4, z kolei pomiędzy grupą drugą a trzecią na V3–V4. Nie wykazano znaczącego wpływu liczby przyjmowanych leków na adherence w początkowej (V1) oraz końcowej fazie badania (V5) (Rycina 49).



Ryc. 49. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od liczby przyjmowanych leków

Analiza zmiennych ciągłych i ich korelacji między liczbą przyjmowanych leków a adherencją do terapii wykazała istotne zależności, które sugerują, że większa liczba

przyjmowanych leków negatywnie wpływa na adherencję pacjentów. Stwierdzono istotną statystycznie, ujemną, umiarkowaną korelację pomiędzy liczbą przyjmowanych leków a procentem przyjętych dawek tikagreloru ($R = -0,4333$, $p < 0,0001$) oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo ($R = -0,3102$, $p = 0,0022$). Podobnie ujemne korelacje odnotowano między liczbą leków a adherencją do tikagreloru na różnych wizytach, z wartościami R wahającymi się od $-0,2391$ do $-0,3392$, co wskazuje na istotny spadek adherencji wraz ze wzrostem liczby leków. W przypadku adherencji do kwasu acetylosalicylowego/placebo na poszczególnych wizytach stwierdzono istotne statystycznie korelacje na wizytach V2 ($R = -0,2343$, $p = 0,0254$), V3 ($R = -0,3222$, $p = 0,026$), V4 ($R = -0,279$, $p = 0,0122$). Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji na wizytach V1 i V5. Dane te sugerują, że wzrost liczby przyjmowanych leków może prowadzić do spadku adherencji, szczególnie do tikagreloru (Tabela 17).

Tab. 17. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – liczby przyjmowanych leków a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo

Liczba przyjmowanych leków a średni adherence dla	R-Spearmana	p
tikagreloru w ciągu roku	-0,4333	0,0000
ASA/placebo w ciągu roku	-0,3102	0,0022
tikagreloru na V1	-0,3392	0,0008
tikagreloru na V2	-0,3307	0,0014
tikagreloru na V3	-0,2637	0,0147
tikagreloru na V4	-0,3123	0,0048
tikagreloru na V5	-0,2391	0,0431
ASA na V1	-0,1497	0,1476
ASA na V2	-0,2343	0,0254
ASA na V3	-0,3222	0,0026
ASA na V4	-0,2790	0,0122
ASA na V5	-0,1012	0,3975

Liczba przyjmowanych leków ma znaczący wpływ na adherencję pacjentów do zaleconego leczenia. Wzrost liczby przyjmowanych leków był związany z tendencją do

obniżenia odsetka przyjętych leków, co może sugerować, że wielolekowość stanowi wyzwanie dla pacjentów w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych. Statystycznie istotne różnice między grupami podkreślają, że im większa liczba przyjmowanych leków, tym większe ryzyko nieprzestrzegania zaleceń, co może wpływać na efektywność leczenia.

4.6. Analiza wieloczynnikowa

4.6.1. Analiza wieloczynnikowa adherence do tikagreloru

W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że wynik FCIS na drugiej wizycie oraz liczba przyjmowanych leków są niezależnymi predyktorami rocznego adherence do tikagreloru. Te dwie zmienne wyjaśniają 12% zmienności w adherencji do tikagreloru w ciągu roku (skorygowany współczynnik determinacji $R^2 = 0,1205$) (Tabela 19).

Tab. 1. Analiza wieloczynnikowa adherence do tikagreloru

Zmienne	Współczynnik beta	Odchylenie standardowe współczynnika beta	Współczynnik kierunkowy	Odchylenie standardowe współczynnika kierunkowego	p
Wyraz. wolny			82,9166	6,9809	0,0000
wynik FCIS na drugiej wizycie	0,2575	0,1011	0,1603	0,0629	0,0126
liczba przyjmowa- nych leków	-0,2364	0,1011	-0,8243	0,3525	0,0217

4.6.2. Analiza wieloczynnikowa adherence do kwasu acetylosalicylowego/placebo

W analizie wieloczynnikowej wykazano, że jedynie wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych jest niezależnym czynnikiem determinującym adherence dla kwasu

acetylosalicylowego/placebo. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych wyjaśnia 4,7% zmienności w adherencji do kwasu acetylosalicylowego/placebo w ciągu roku (skorygowany współczynnik determinacji $R^2 = 0,0473$) (Tabela 20).

Tab. 2. Analiza wieloczynnikowa adherence do kwasu acetylosalicylowego/placebo

Zmienne	Współczynnik beta	Odchylenie standardowe współczynnika beta	Współczynnik kierunkowy	Odchylenie standardowe współczynnika kierunkowego	p
W. wolny			96,897	0,9362	0,0000
Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych	-0,2412	0,1040	-4,468	1,9274	0,0228

4.7. Wpływ strategii leczenia przeciwpłytkowego na adherence

Pacjenci włączeni do badania realizowanego w ramach Projektu Doktorskiego zostali również włączeni do innego badania. Ze względu na jego podwójnie zaślepiiony charakter obecnie nie można uzyskać dostępu do informacji na temat przydziału pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych. W związku z ograniczeniami czasowymi wynikającymi z kształcenia w Szkole Doktorskiej niemożliwe jest przedstawienie pełnych wyników analizy adherence w kontekście deeskalacji leczenia przeciwpłytkowego. Ostateczne wyniki będą opublikowane w odpowiedniej publikacji naukowej po zakończeniu badania klinicznego i uzyskaniu pełnych danych.

Badanie AMI 7 dotyczyło 12-miesięcznej obserwacji 200 pacjentów włączonych z powodu zawału serca STEMI i NSTEMI. Chorzy zostali zrandomizowani do dwóch ramion, pierwszą stanowili pacjenci z indywidualizowaną terapią, na którą składały się edukacja oraz dobór dawki kłopidogrelu (grupa aktywna), natomiast drugą stanowili chorzy, którzy otrzymywali standardową, w ówczesnych czasach, terapię zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (grupa pasywna). Badanie AMI 7 oceniało między innymi adherence. Adherence był mierzony jako stosunek wykupionej dawki leku do zalecanej dawki leku. Za wyznacznik „dobrego” adherence uznano wykupienie co najmniej

80% zalecanej dawki. Deklaracje pacjentów dotyczące adekwatnego stosowania były podobne zarówno w grupie aktywnej (92% chorych zadeklarowało regularne przyjmowanie zaleczonego leku), jak i pasywnej (95,5%). Porównując deklaracje chorych z danymi NFZ dotyczącymi tego, na jaki czas terapii wystarczały wykupione leki, zauważono duże dysproporcje, adherence rzeczywisty wyniósł 54,3%. W ciągu roku odbywały się 3 wizyty kontrolne.

5. Dyskusja

Adherencja do podwójnej terapii przeciwplatekowej jest kluczowym elementem leczenia ostrych zespołów wieńcowych. Z punktu widzenia klinicznego pacjenci wymagający długoterminowej terapii przeciwplatekowej są narażeni na wiele wyzwań związanych z utrzymaniem wysokiego poziomu adherencji. Z tego względu monitorowanie adherencji oraz identyfikacja czynników, które mogą wpływać na przestrzeganie zaleceń, jest kluczowe dla poprawy wyników leczenia.

Zaprezentowana analiza przedstawia wpływ czynników klinicznych oraz socjodemograficznych na adherence dla podwójnej terapii przeciwplatekowej. W przedstawionym badaniu średni adherence dla tikagreloru wyniósł 90,85%, natomiast dla kwasu acetylosalicylowego/placebo 96,11%. W badaniu przedstawionym przez Zeymera i wsp. w 12-miesięcznej obserwacji 21,7% pacjentów trwale zakończyło terapię tikagrelorem [66]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu PLATO, gdzie 23,4% pacjentów odstawiło tikagrelor [29]. Zdecydowanie wyższy adherence uzyskano w badaniu ISAR-REACT 5. Odsetek przyjętych leków wyniósł 99,6%. Jednakże aż 83% wizyt kontrolnych zostało przeprowadzonych telefonicznie, w 7% wykorzystano formę listowną do zebrania danych [13, 67]. Porównywalny adherence dla tikagreloru wykazano w badaniu AD-HOC, gdzie 12% pacjentów przedwcześnie zakończyło terapię za pomocą inhibitora P2Y₁₂ [68]. Vora i wsp. przeanalizowali dane dotyczące adherence dla kwasu acetylosalicylowego w prewencji wtórnej wśród 144 717 pacjentów w Niemczech oraz 190 907 w Wielkiej Brytanii. Średni adherence wyniósł 60% w Niemczech oraz 75% w Wielkiej Brytanii [69]. W innym badaniu oceniającym roczny adherence do leków przyjmowanych przez chorych po zawale mięśnia sercowego (b-bloker, ACEi, statyna oraz ASA) adherence dla ASA wyniósł 74–87% [70].

W prezentowanym w ramach Projektu Doktorskiego badaniu adherence dla tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego spadał wraz z czasem. Pietrzykowski i wsp. wykazali podobny trend dla ACEi, statyn oraz kłopidogrelu [71]. Spadek adherence wraz z czasem obserwacji wykazano także w metaanalizie przeprowadzonej przez Naderi i wsp. [47]. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na 4154 chorych przez Thim i wsp., oceniającym stosowanie innego inhibitora P2Y₁₂ – kłopidogrelu, wykazano istotny spadek adherence w ciągu 3–4 miesięcy po implantacji stentu. Wcześniejsze zakończenie terapii wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [72].

W przedstawionym badaniu analizowano, jaki wpływ na adherence miały czynniki socjodemograficzne (wiek, płeć, wykształcenie, miejsce zamieszkania, BMI), czynniki kliniczne (rozpoznane przed hospitalizacją nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przebyty zawał serca, przebyta angioplastyka wieńcowa, przebyta operacja pomostowania aortalno-wieńcowego, nikotynizm, hipercholesterolemia), frakcja wyrzutowa, liczba implantowanych stentów, liczba przyjmowanych leków, wyniki skal ACDS oraz FCIS, liczba i nasilenie zdarzeń niepożądanych.

Większość czynników socjodemograficznych nie miała wpływu na adherence do podwójnej terapii przeciwplatekowej. W trakcie przeprowadzonej analizy wykazano, że młodsi pacjenci lepiej stosują się do zaleceń dotyczących stosowania tikagreloru. Pacjenci w wieku 65 lat i starsi mieli istotnie gorszy adherence. Podobne wyniki zaobserwowano w innych badaniach [66, 71, 73]. W badaniu AD-HOC oceniającym przedwczesne zakończenie terapii tikagrelorem wiek ≥ 80 lat był niezależnym czynnikiem przedwczesnego zakończenia leczenia za pomocą inhibitora P2Y₁₂ [68]. Zhu i wsp. wykazali, że młodszy wiek jest czynnikiem lepszego adherence dla inhibitorów P2Y₁₂ [74]. W przedstawionym badaniu, podobnie jak w badaniach AD-HOC oraz REAL-TICA, nie wykazano wpływu płci na adherence dla tikagreloru [66, 68]. W przeciwieństwie do innych badań dotyczących adherence nie wykazano istotnego wpływu poziomu wykształcenia na adherence. Pietrzykowski i wsp., Ho i wsp., Crowley i wsp. wykazali, że wyższy poziom wykształcenia wiąże się z lepszym adherence. Osoby z wyższym wykształceniem często mają lepszy dostęp do informacji zdrowotnych i większe zrozumienie dla konieczności długoterminowego leczenia, co przekłada się na większą gotowość do przestrzegania zaleceń. Mimo to w badaniu zaprezentowanym w pracy ten związek nie został potwierdzony [71, 75, 76]. Pozostałe czynniki socjodemograficzne takie jak miejsce zamieszkania oraz BMI nie mają istotnego wpływu na adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo. Ten wynik może sugerować, że czynniki te nie są kluczowe w kontekście adherencji do leków przeciwplatekowych, choć mogą wpływać na inne aspekty zdrowotne pacjentów, takie jak dostęp do opieki zdrowotnej czy ryzyko współistniejących chorób.

Wśród czynników klinicznych czynnikami gorszego adherence były jedynie obecność cukrzycy dla tikagreloru oraz przebyta operacja pomostowania aortalno-wieńcowego dla kwasu acetylosalicylowego. Wyniki te są zgodne z badaniami Zhu i wsp., które również wykazały, że cukrzyca jest czynnikiem ryzyka gorszej adherencji [74]. Cukrzyca to choroba przewlekła, która wymaga wielu interwencji medycznych i zmienia sposób funkcjonowania

pacjenta. Dodatkowa farmakoterapia oraz obciążenia mogą wpływać na zdolność pacjentów do przestrzegania zaleceń dotyczących innych terapii, takich jak DAPT. Pozostałe jednostki chorobowe w wywiadzie (przebyty zawał serca, przebyta angioplastyka wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, frakcja wyrzutowa, liczba implantowanych stentów) nie miały istotnego wpływu na adherence do inhibitorów P2Y₁₂.

Istotną rolę w przewidywaniu adherencji odgrywają wyniki skal oceny pacjentów, takich jak ACDS i FCIS.

Prostą i skuteczną metodą do oceny ryzyka braku adherence, możliwą do oceny w warunkach codziennej praktyki, jest skala ACDS [73, 77]. W przedstawionym badaniu wyniki ACDS na 2. wizycie miały ograniczony wpływ na adherencję, natomiast wyższe wyniki ACDS na 5. wizycie wiązały się z lepszą adherencją do tikagreloru w środkowej fazie badania. To sugeruje, że ocena adherencji na początku terapii może być mniej wiarygodna, a regularne monitorowanie pacjentów w późniejszych etapach leczenia może pomóc w lepszym przewidywaniu ryzyka przerwania terapii.

Istotnym czynnikiem wpływającym na adherence jest jakość funkcjonowania pacjentów w chorobie przewlekłej. Prostym narzędziem do oceny somatycznego i psychicznego funkcjonowania w chorobie jest skala FCIS [64]. Wynik ankiety przeprowadzonej na drugiej wizycie miał istotny wpływ na adherence zarówno dla tikagreloru, jak i kwasu acetylosalicylowego/placebo. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że wynik FCIS na drugiej wizycie jest niezależnym predyktorem rocznego adherence do tikagreloru. Pacjenci, którzy lepiej funkcjonują w chorobie, zarówno pod względem psychicznym, jak i fizycznym, są bardziej skłonni do utrzymania długoterminowej terapii. Biorąc pod uwagę powyższe dane, przeprowadzenie ankiety FCIS po około 3 miesiącach od hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego może pozwolić na identyfikację pacjentów, których należałoby objąć szczególnym nadzorem celem poprawy adherence.

Crisci i wsp. w badaniu PROGRESS, w którym oceniono adherence u 400 pacjentów leczonych z powodu ostrych zespołów wieńcowych za pomocą tikagreloru, porównali dwie strategie nadzoru i wizyt kontrolnych. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy – 200 pacjentów miało zaplanowane kontrole w poradni, a kolejnych 200 wizyty telefoniczne. Wykazano, że w grupie kontrolowanych poprzez teleporady istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych tymczasowo lub trwale przerwał stosowanie tikagreloru. Nie wykazano różnic w zakresie

zdarzeń niepożądanych pomiędzy obiema grupami [78]. Biorąc pod uwagę powyższe dane, należy zwrócić szczególną uwagę na planowanie indywidualnych, stacjonarnych wizyt kontrolnych, gdyż może mieć to istotny wpływ na poprawę adherence.

Istnieje przekonanie, że edukacja chorych na temat choroby może mieć istotny wpływ na zrozumienie sensu i konieczności przyjmowania leków oraz zmiany zachowań, co może mieć istotny wpływ na poprawę adherence [79, 80]. Celem wielopoziomowej interwencji obejmującej motywację i edukację chorych po przebytym zawale serca zaprojektowano projekt MEDMOTION (Multilevel EDucational and MOTivational intervention in patients after myocardial infarcTION). Jego głównym celem jest zwiększenie skuteczności profilaktyki wtórnej polegającej na kompleksowej edukacji i działaniach motywacyjnych, wykonywanych przez przeszkolony personel medyczny. Rozpoczyna się w trakcie hospitalizacji i jest kontynuowana po wypisie ze szpitala. Obejmuje wyjaśnienie patofizjologii i towarzyszących objawów chorobowych, zaplanowanie realnych do zrealizowania celów, przedstawienie potencjalnych korzyści wynikających z leczenia oraz ryzyka i skutków przedwczesnego zakończenia terapii. Projekt MEDMOTION obejmuje także interwencje ukierunkowane na postawę i wiedzę pielęgniarek oraz lekarzy zajmujących się chorym w warunkach szpitalnych oraz ambulatoryjnych [81]. W chwili obecnej trwa wieloośrodkowe, randomizowane badanie oceniające wpływ projektu MEDMOTION na skuteczność profilaktyki wtórnej u pacjentów leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego.

W przeprowadzonym przez Michaela Ho i wsp. badaniu oceniającym złożoną interwencję u chorych po przebytym ostrym zespole wieńcowym, składającą się między innymi z edukacji pacjenta, współpracy pacjenta z lekarzem pierwszego kontaktu i/lub kardiologiem, komunikatach przypominających o uzupełnieniu leków, wykazano, że w porównaniu ze standardową opieką chorzy w grupie badanej mieli istotnie wyższy adherence do inhibitora P2Y12 (89,3% vs. 73,9%) [82].

Niezwykle istotnym czynnikiem wpływającym na adherence do tikagreloru jest liczba przyjmowanych leków. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że ten czynnik jest niezależnym predyktorem rocznego adherence do tikagreloru. Złożoność farmakoterapii (liczba oraz częstość stosowania preparatów) może zniechęcać pacjentów do regularnego przyjmowania leków, zwłaszcza gdy pojawiają się skutki uboczne lub trudności logistyczne w ich codziennym stosowaniu. Terapia polypill, czyli stosowanie wieloskładnikowych preparatów, okazała się skutecznym rozwiązaniem w poprawie adherencji i kontroli czynników ryzyka

sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek. Lopez-Lopez i wsp. w metaanalizie 13 badań oceniających wpływ polypill na pierwotną i wtórną prewencję chorób sercowo-naczyniowych wykazali, że tabletki typu polypill poprawia ogólny adherence o 13% oraz zmniejsza liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych [83]. W kolejnej metaanalizie obejmującej 20 463 pacjentów leczonych za pomocą polypill stwierdzono, że oprócz istotnej poprawy adherence powyższa terapia skutkowała lepszą kontrolą czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak ciśnienie tętnicze oraz stężenie cholesterolu [84]. Biorąc pod uwagę powyższe dane, należy zwrócić szczególną uwagę na optymalizację farmakoterapii poprzez stosowanie preparatów złożonych. Ograniczeniem stosowania polypill w praktyce klinicznej jest duża różnorodność dawek, jakie stosują pacjenci.

Zdarzenia niepożądane mają istotny wpływ na adherence do kwasu acetylosalicylowego oraz tikagreloru. Adamski i wsp. wykazali, że interwencje pod postacią redukcji dawki tikagreloru mają istotny wpływ na redukcję liczby zdarzeń niepożądanych [43]. Badania TOPIC, TALOS-AMI, HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS, TWILIGHT, STOPDAPT-2 wykazały, że strategie deeskalacji wiążą się z istotnie niższym ryzykiem krwawienia, najczęstszego zdarzenia niepożądanego w przypadku stosowania inhibitorów P2Y12 [25, 27, 35, 36, 40]. Badanie PEGASUS-TIMI 54 wykazało, że redukcja dawki tikagreloru wpływała na zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym duszności [85].

Niezwykle istotnym programem dla poprawy jakości opieki nad chorymi po zawale serca w Polsce jest program KOS-zawał. Obejmuje on wizytę kontrolną w ciągu 14 dni od hospitalizacji, rehabilitację kardiologiczną oraz opiekę specjalistyczną przez rok od zawału mięśnia sercowego. Od października 2017 do grudnia 2022 z programu skorzystało 68 000 chorych. W badaniu oceniającym 2341 pacjentów wykazano, że w 3-miesięcznej obserwacji u pacjentów korzystających z programu KOS-zawał ryzyko MACE było niższe o 45% [86]. Ponadto chorzy objęci opieką programu mieli niższą śmiertelność w okresie rocznej obserwacji w porównaniu do chorych niewłączonych do KOS-zawał. W badaniu będącym przedmiotem tej pracy 68,7% chorych korzystało z opieki w ramach programu KOS-zawał. Biorąc pod uwagę powyższe dane, należy zwiększyć odsetek pacjentów korzystających z kompleksowej opieki po zawale mięśnia sercowego celem poprawy wyników leczenia.

Na podstawie wyników badania AMI 7 ocena adherence poprzez deklarację pacjentów jest metodą niewystarczającą. Istnieje duża dysproporcja pomiędzy adherence w badaniach klinicznych a tym z codziennego życia [65, 87]. Częste wizyty kontrolne

z obiektywną kontrolą i oceną realizacji planu terapeutycznego mogą przełożyć się na poprawę adherence. Efektem takich działań może być zmniejszenie liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, poprawa jakości życia oraz redukcja liczby zgonów.

Podsumowując, adherencja do terapii przeciwplatekowej jest kluczowym elementem w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. Wpływ na adherencję mają zarówno czynniki socjodemograficzne, jak i kliniczne, w tym wiek, obecność cukrzycy, liczba przyjmowanych leków oraz występowanie zdarzeń niepożądanych. Stosowanie strategii deeskalacji leczenia oraz preparatów polypill może przyczynić się do poprawy adherencji. Programy edukacyjne i kompleksowa opieka nad pacjentem, na przykład program KOS-zawał oraz MEDMOTION, odgrywają istotną rolę w poprawie jakości leczenia i zmniejszeniu ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów po zawale serca.

6. Ograniczenia pracy

Zaprezentowana analiza wpływu strategii leczenia przeciwplatekowego, czynników socjodemograficznych oraz klinicznych na adherence u pacjentów leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego ma pewne ograniczenia, o których należy wspomnieć. Głównym ograniczeniem jest brak danych dotyczących adherence u pacjentów w zależności od deeskalacji leczenia przeciwplatekowego. Wynika to z przedłużenia podwójnie zaślepionego badania, którego jestem współbadaczem. Przedłużenie jest spowodowane opóźnieniem w rozpoczęciu badania z powodu pandemii COVID-19. Kolejnym ograniczeniem są możliwe błędy w liczeniu zużytych przez pacjentów tabletek. Chorzy przynosili opakowania zarówno zużyte, jak i puste. Zdarzały się sytuacje, w których pacjenci nie przynosili części opakowań, co utrudniało ocenę adherencji. Ponadto nie było obiektywnej kontroli nad tym, czy pacjenci rzeczywiście stosują leki.

Kolejnym ograniczeniem jest brak długotrwałej obserwacji. Badanie zakładało 12-miesięczną obserwację. Skutkuje to brakiem pełnej oceny długoterminowych efektów deeskalacji, takich jak późniejsze incydenty sercowo-naczyniowe. Choć badanie obejmuje 5 wizyt kontrolnych, mogą one nie być wystarczające do uchwycenia dynamicznych zmian w adherencji. Rzadziej przeprowadzane wizyty mogą skutkować niedoszacowaniem okresowych wahań adherencji. W badaniu nie monitorowano oraz nie oceniano innych czynników, które mogą mieć istotny wpływ na adherencję, takich jak wsparcie rodziny, stan cywilny, różny dostęp do opieki zdrowotnej. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych u chorych i wyłączenie z tego powodu z obserwacji mogło nie uwzględnić w pełni wpływu tych zdarzeń na dalsze postępowanie pacjentów i ich adherencję. Pomimo określonych kryteriów włączenia oraz randomizacji widoczna jest losowość i heterogenność grup pacjentów, co może wpływać na wyniki badania. Pacjenci włączeni do badania otrzymywali bezpłatnie leki przeciwplatekowe, miało to więc istotny wpływ na niezwykle ważny czynnik dla adherence, jakim jest bariera ekonomiczna.

7. Wnioski

Analiza adherence dla tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo wskazuje na różne wzorce przestrzegania zaleceń przez pacjentów w trakcie rocznej obserwacji. Średni adherence dla tikagreloru wyniósł 90,85%, co jest niższym wynikiem w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego/placebo, dla którego adherence wyniósł 96,11%. Wyniki te sugerują, że pacjenci są bardziej skłonni przestrzegać zaleceń dotyczących przyjmowania kwasu acetylosalicylowego/placebo niż tikagreloru. W przypadku tikagreloru zaobserwowano spadek adherence w miarę upływu czasu, z wyraźnym obniżeniem wskaźników adherence na wizytach V4 i V5. To sugeruje, że długoterminowe przestrzeganie terapii tikagrelorem może być wyzwaniem, szczególnie na dalszym etapie obserwacji, kiedy rośnie liczba pacjentów z niskim odsetkiem przyjmowanego leku. Porównanie adherence między tikagrelorem a kwasem acetylosalicylowym/placebo wykazało istotne różnice statystyczne, szczególnie w późniejszych wizytach (V3, V4, V5), co może wskazywać na większe trudności pacjentów w utrzymaniu regularności przyjmowania tikagreloru w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego/placebo. Analiza korelacji pokazała, że pacjenci, którzy byli bardziej sumienni w przyjmowaniu jednego z leków, wykazywali podobną sumiennność w stosunku do drugiego leku. Wysokie współczynniki korelacji na każdej z wizyt sugerują, że adherence do jednej terapii może być wskaźnikiem ogólnego zachowania pacjenta wobec terapii lekowej.

Przeprowadzone badanie dostarczyło istotnych informacji na temat adherencji pacjentów do terapii tikagrelorem oraz kwasu acetylosalicylowego (ASA) lub placebo w kontekście różnych czynników klinicznych. W badanej populacji adherencja do tikagreloru była zróżnicowana w zależności od wielu czynników demograficznych i klinicznych. W szczególności pacjenci młodszy (18–64 lata) wykazywali wyższą adherencję do tikagreloru niż pacjenci starsi. Adherencja do ASA była w większości przypadków niezależna od wieku, co sugeruje większą akceptację tej terapii wśród starszych pacjentów. Cukrzyca okazała się kluczowym czynnikiem negatywnie wpływającym na adherencję do tikagreloru. Zdarzenia niepożądane, zwłaszcza te o ciężkim charakterze (SAE), miały istotny wpływ na obniżenie adherencji zarówno do tikagreloru, jak i ASA. Pacjenci doświadczający poważnych zdarzeń niepożądanych byli bardziej skłonni do przerwania lub zmniejszenia dawki leków. Płeć pacjentów oraz inne analizowane zmienne demograficzne, takie jak miejsce zamieszkania, poziom wykształcenia czy masa ciała, miały ograniczony wpływ na adherencję do terapii. W większości przypadków różnice w adherencji były nieistotne statystycznie, co sugeruje, że

czynniki te nie odgrywają decydującej roli w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych. Wyniki skali ACDS na piątej wizycie były istotnie skorelowane z lepszą adherencją do tikagreloru w środkowej fazie badania, szczególnie na wizytach V2, V3 i V4, co wskazuje na ich pozytywny wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w tej fazie leczenia. Natomiast wyniki na drugiej wizycie miały ograniczony wpływ na adherencję do obu leków. Wyniki skali FCIS na drugiej wizycie wykazały istotną, dodatnią korelację z roczną adherencją do tikagreloru oraz ASA/placebo, a także z adherencją do tikagreloru na pierwszej wizycie. Liczba przyjmowanych leków jest istotnym czynnikiem wpływającym negatywnie na adherencję do terapii, zarówno tikagrelorem, jak i ASA/placebo. Większa liczba przyjmowanych leków prowadzi do istotnego spadku adherencji, co zostało potwierdzone umiarkowanymi, ujemnymi korelacjami dla obu leków. Szczególnie znaczące spadki adherencji zaobserwowano na wizytach V2, V3 oraz V4.

Wyniki badania wskazują na potrzebę zindywidualizowanego podejścia do pacjentów w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych, zwłaszcza w kontekście starzejącej się populacji i rosnącej liczby przyjmowanych leków. Pacjenci, którzy uzyskali niższy wynik skali ACDS i FCIS, powinni zostać objęci wzmożonym nadzorem i wsparciem. Należy dążyć do optymalizacji terapii celem uzyskania mniejszego odsetka zdarzeń niepożądanych, co w konsekwencji doprowadzi do poprawy adherence.

8. Streszczenie

8.1. Wstęp

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów w Polsce. Leczenie ostrego zespołu wieńcowych stanowi duże wyzwanie dla zespołu prowadzącego leczenie. Opieka nad chorym po zawale mięśnia sercowego oprócz optymalnej farmakoterapii zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego obejmuje modyfikację stylu życia oraz edukację. Niezwykle istotnym elementem leczenia jest podwójna terapia przeciwplatek. Kluczowym elementem skuteczności leczenia jest adherence, czyli stopień realizacji planu terapeutycznego będącego wynikiem porozumienia pacjenta z lekarzem. Na adherence wpływa wiele czynników, między innymi występowanie objawów ubocznych oraz zdarzeń niepożądanych. We wcześniejszych badaniach wykazano wpływ deeskalacji leczenia przeciwplatekowego na redukcję zdarzeń niepożądanych oraz objawów ubocznych przy podobnej skuteczności terapeutycznej. W związku z powyższym uzasadnione jest przeprowadzenie badań oceniających wpływ deeskalacji leczenia przeciwplatekowego na adherence.

8.2. Cel pracy

Głównym celem Pracy Doktorskiej jest ocena tego, czy deeskalacja leczenia przeciwplatekowego wpływa na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Praca miała również na celu szczegółową analizę, jak na adherence oddziałują czynniki socjodemograficzne oraz kliniczne.

8.3. Materiały i metody

Badanie przeprowadzone w ramach Projektu Doktorskiego zakładało 12-miesięczną obserwację 100 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Chorych zakwalifikowanych na podstawie ściśle określonych kryteriów włączono w ciąg pierwszych dni od przyjęcia do szpitala po uzyskaniu świadomej ich zgody. Do badania zakwalifikowano osoby z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz dusznicą bolesną. Pacjenci zostali losowo podzieleni na dwie grupy: kontrolną, która przez cały okres obserwacji stosowała standardową terapię przeciwplatekową, oraz badaną, u której stosowano dwie strategie deeskalacji leczenia przeciwplatekowego (redukcja dawki tikagreloru i/lub zamiana

kwasu acetylosalicylowego na placebo). W trakcie badania przeprowadzono wizyty kontrolne w 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącu od hospitalizacji. Na każdej wizycie oceniano liczbę przyjętych tabletek, wykonywano badanie przedmiotowe oraz zbierano wywiad ze szczególnym uwzględnieniem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Na wybranych wizytach (2 i 5) pacjenci uzupełniali kwestionariusze ACDS (ocena adherence) oraz FCIS (ocena funkcjonowania w chorobie przewlekłej).

8.4. Wyniki

Analiza adherence dla tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego(ASA)/placebo wskazuje na różne wzorce przestrzegania zaleceń przez pacjentów w trakcie rocznej obserwacji. Średni adherence dla tikagreloru wyniósł 90,85%, co jest niższym wynikiem w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego/placebo, dla którego adherence wyniósł 96,11%. Wyniki te sugerują, że pacjenci są bardziej skłonni przestrzegać zaleceń dotyczących przyjmowania kwasu acetylosalicylowego/placebo niż tikagreloru. W przypadku tikagreloru zaobserwowano spadek adherence w miarę upływu czasu, z wyraźnym obniżeniem wskaźników adherence na wizytach V4 i V5. To sugeruje, że długoterminowe przestrzeganie terapii tikagrelorem może być wyzwaniem, szczególnie na dalszym etapie obserwacji, kiedy rośnie liczba pacjentów z niskim odsetkiem przyjmowanego leku. Porównanie adherence między tikagrelorem a kwasem acetylosalicylowym/placebo wykazało istotne różnice statystyczne, szczególnie w późniejszych wizytach (V3, V4, V5), co może wskazywać na większe trudności pacjentów w utrzymaniu regularności przyjmowania tikagreloru w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego/placebo. Analiza korelacji pokazała, że pacjenci, którzy byli bardziej sumienni w przyjmowaniu jednego z leków, wykazywali podobną sumienność w stosunku do drugiego leku. Wysokie współczynniki korelacji na każdej z wizyt sugerują, że adherence do jednej terapii może być wskaźnikiem ogólnego zachowania pacjenta wobec terapii lekowej.

Przeprowadzone badanie dostarczyło istotnych informacji na temat adherencji pacjentów do terapii tikagrelorem oraz kwasu acetylosalicylowego lub placebo w kontekście różnych czynników klinicznych. W badanej populacji adherencja do tikagreloru była zróżnicowana w zależności od wielu czynników demograficznych i klinicznych. W szczególności pacjenci młodszy (18–64 lata) wykazywali wyższą adherencję do tikagreloru niż pacjenci starsi. Adherencja do ASA była w większości przypadków niezależna od wieku,

co sugeruje większą akceptację tej terapii wśród starszych pacjentów. Cukrzyca okazała się kluczowym czynnikiem negatywnie wpływającym na adherencję do tikagreloru. Zdarzenia niepożądane, zwłaszcza te o ciężkim charakterze (SAE), miały istotny wpływ na obniżenie adherencji zarówno do tikagreloru, jak i ASA. Pacjenci doświadczający poważnych zdarzeń niepożądanych byli bardziej skłonni do przerywania lub zmniejszenia dawki leków. Płeć pacjentów oraz inne analizowane zmienne demograficzne, takie jak miejsce zamieszkania, poziom wykształcenia czy masa ciała, miały ograniczony wpływ na adherencję do terapii. W większości przypadków różnice w adherencji były nieistotne statystycznie, co sugeruje, że czynniki te nie odgrywają decydującej roli w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych. Wyniki skali ACDS na piątej wizycie były istotnie skorelowane z lepszą adherencją do tikagreloru w środkowej fazie badania, szczególnie na wizytach V2, V3 i V4, co wskazuje na ich pozytywny wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w tej fazie leczenia. Natomiast wyniki na drugiej wizycie miały ograniczony wpływ na adherencję do obu leków. Wyniki skali FCIS na drugiej wizycie wykazały istotną, dodatnią korelację z roczną adherencją do tikagreloru oraz ASA/placebo, a także z adherencją do tikagreloru na pierwszej wizycie. Liczba przyjmowanych leków jest istotnym czynnikiem wpływającym negatywnie na adherencję do terapii, zarówno tikagrelorem, jak i ASA/placebo. Większa liczba przyjmowanych leków prowadzi do istotnego spadku adherencji, co zostało potwierdzone umiarkowanymi, ujemnymi korelacjami dla obu leków. Szczególnie znaczące spadki adherencji zaobserwowano na wizytach V2, V3 oraz V4.

8.5. Wnioski

1. Adherencja pacjentów do tikagreloru była niższa niż do kwasu acetylosalicylowego/placebo, co wskazuje na większe trudności w regularnym przyjmowaniu tikagreloru w dłuższym okresie terapii.
2. Spadek adherencji do tikagreloru w czasie obserwacji, szczególnie na późniejszych wizytach (V4, V5), sugeruje, że długoterminowe utrzymanie terapii tym lekiem jest wyzwaniem dla pacjentów.
3. Młodszy pacjenci lepiej przestrzegali zaleceń dotyczących tikagreloru, podczas gdy wiek nie wpływał na adherencję do kwasu acetylosalicylowego/placebo. Pozostałe czynniki

- socjodemograficzne, takie jak miejsce zamieszkania oraz BMI, nie mają istotnego wpływu na adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo.
4. Chorzy z cukrzycą mieli niższą adherencję do tikagreloru, co wskazuje na potrzebę specjalnego wsparcia dla tej grupy pacjentów w zarządzaniu wieloma terapiami.
 5. Zdarzenia niepożądane, szczególnie ciężkie, były istotnym czynnikiem obniżającym adherencję zarówno do tikagreloru, jak i ASA/placebo, co podkreśla znaczenie minimalizacji liczby działań niepożądanych w leczeniu.
 6. Adherencja była skorelowana między różnymi terapiami. Pacjenci sumiennie przyjmujący tikagrelor wykazywali podobną regularność w stosowaniu ASA/placebo.
 7. Liczba przyjmowanych leków wpływała negatywnie na adherence. Większa liczba leków prowadziła do spadku regularności w przyjmowaniu tikagreloru i ASA/placebo, zwłaszcza w środkowej fazie leczenia.
 8. Wyniki skal ACDS i FCIS korelowały z lepszą adherencją, szczególnie w środkowej fazie leczenia, co podkreśla ich przydatność w ocenie przestrzegania zaleceń. Istnieje potrzeba objęcia specjalnym nadzorem pacjentów, którzy uzyskali niższe wyniki w powyższych skalach.
 9. Indywidualizacja podejścia do pacjentów oraz optymalizacja terapii w celu minimalizacji zdarzeń niepożądanych i uproszczenia schematów leczenia mogą istotnie poprawić adherencję, szczególnie u pacjentów starszych i tych przyjmujących wiele leków.

9. Summary

9.1. Introduction

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in Poland. The treatment of acute coronary syndromes (ACS) presents a major challenge for the medical team. The treatment of patients after myocardial infarction (MI) includes optimal pharmacotherapy according to the guidelines of the European Society of Cardiology, lifestyle modifications, and education. A crucial aspect of the treatment is dual antiplatelet therapy. The effectiveness of treatment depends significantly on adherence, which is the extent to which a patient follows the therapeutic plan agreed upon with their doctor. Adherence is influenced by several factors, including side effects and adverse events. Previous studies have shown that de-escalation of antiplatelet therapy can reduce adverse events and side effects while maintaining similar therapeutic efficacy. Therefore, it is justified to conduct studies evaluating the impact of antiplatelet therapy de-escalation on treatment adherence.

9.2. Aim of the study

The main aim of this doctoral thesis is to assess whether the de-escalation of antiplatelet therapy influences adherence to therapeutic recommendations in patients after myocardial infarction. The thesis also aims to analyze in detail how sociodemographic and clinical factors affect adherence.

9.3. Materials and Methods

The study included a 12-month observation of 100 patients hospitalized at the Department of Cardiology and Internal Diseases at the University Hospital No. 1 in Bydgoszcz due to ACS. Patients who met the inclusion criteria were enrolled within the first few days after admission, after giving their informed consent. Patients with STEMI, NSTEMI, and unstable angina were included. Participants were randomly assigned to a control group, which followed standard antiplatelet therapy throughout the observation period, and a study group, where two de-escalation strategies were applied (dose reduction of ticagrelor and/or replacement of acetylsalicylic acid with placebo). Follow-up visits were conducted at 1, 3, 6, 9, and 12 months post-hospitalization. During each visit, tablet intake was assessed, physical

examinations were performed, and medical history was collected with a focus on adverse events. At selected visits (2 and 5), patients completed ACDS and FCIS questionnaires.

9.4. Results

The analysis of treatment adherence for ticagrelor and acetylsalicylic acid(ASA)/placebo revealed different patterns of adherence during the 12-month observation. The mean adherence for ticagrelor was 90.85%, which was lower than for acetylsalicylic acid/placebo, which had an adherence rate of 96.11%. These results suggest that patients are more likely to adhere to acetylsalicylic acid/placebo therapy than ticagrelor. A decline in adherence to ticagrelor was observed over time, with significant reductions in adherence during visits V4 and V5. This indicates that long-term adherence to ticagrelor therapy may be challenging, especially in later stages, when the proportion of patients with low drug intake increases. Comparison of adherence between ticagrelor and acetylsalicylic acid/placebo revealed significant statistical differences, particularly in the later visits (V3, V4, V5), suggesting that patients have more difficulty maintaining ticagrelor therapy compared to acetylsalicylic acid/placebo. The correlation analysis showed that patients who were more consistent in taking one medication tended to be similarly consistent with the other. High correlation coefficients at each visit suggest that adherence to one therapy may be an indicator of the patient's overall approach to medication adherence. The study provided valuable insights into patient adherence to ticagrelor and acetylsalicylic acid/placebo therapy in the context of various clinical factors. In the studied population, adherence to ticagrelor varied depending on several demographic and clinical factors. Younger patients (18–64 years) presented higher adherence to ticagrelor than older patients. Adherence to ASA was mostly independent of age, suggesting better acceptance of this therapy in older patients. Diabetes was a key factor negatively affecting ticagrelor adherence, possibly due to the challenges of managing multiple medications simultaneously or other health issues. Adverse events, especially serious ones (SAEs), had a significant impact on reducing adherence to both ticagrelor and ASA. Patients experiencing severe adverse events were more likely to discontinue or reduce their medication dose. Gender and other demographic variables, such as residence, education level, or body mass index (BMI), had a limited impact on adherence to therapy. In most cases, adherence differences were not statistically significant, suggesting

that these factors do not play a decisive role in following therapeutic recommendations. ACDS scores at the fifth visit were significantly correlated with better adherence to ticagrelor during the middle phase of the study, particularly at visits V2, V3, and V4, suggesting a positive impact on adherence during this phase of treatment. However, the results of the second visit had limited impact on adherence to both drugs. FCIS scores at the second visit showed a significant positive correlation with annual adherence to both ticagrelor and ASA/placebo, as well as adherence to ticagrelor at the first visit, suggesting that a higher level of functioning in chronic illness promotes better adherence. However, by the fifth visit, the influence of these scores was less pronounced and did not reach statistical significance. The number of medications taken was a significant factor negatively affecting adherence to both ticagrelor and ASA/placebo. A greater number of medications led to a significant decrease in adherence, as confirmed by moderately negative correlations for both drugs. A particularly significant decrease in adherence was observed at visits V2, V3, and V4.

9.5. Conclusions

1. Patient adherence to ticagrelor was lower than to acetylsalicylic acid/placebo, indicating greater difficulty in maintaining regular ticagrelor intake over a longer treatment period.
2. Adherence to ticagrelor declined over time, particularly at later visits (V4, V5), suggesting that long-term adherence to this medication is challenging for patients.
3. Younger patients adhered better to ticagrelor therapy, while age had no significant impact on adherence to acetylsalicylic acid/placebo. Other sociodemographic factors such as place of residence and BMI had no significant effect on adherence to either medication.
4. Patients with diabetes had lower adherence to ticagrelor, suggesting that this group may need additional support in managing multiple therapies.
5. Adverse events, especially serious ones, significantly reduced adherence to both ticagrelor and ASA/placebo, emphasizing the importance of minimizing adverse events during treatment.

6. Adherence correlated across different therapies. Patients who adhered to ticagrelor also demonstrated similar adherence to ASA/placebo.
7. The number of medications taken negatively impacted adherence, with more medications leading to decreased regularity in taking both ticagrelor and ASA/placebo, especially in the middle phase of treatment.
8. ACDS and FCIS scores correlated with better adherence, particularly in the middle phase of treatment, highlighting their usefulness in assessing adherence. Patients with lower scores on these scales require special monitoring and support.
9. Individualizing patient care and optimizing therapy to minimize adverse events and simplify treatment regimens can significantly improve adherence, particularly among older patients and those taking multiple medications.

10. Wykaz stosowanych skrótów

ACDS – Skala adherence w chorobach przewlekłych (ang. Adherence in Chronic Diseases Scale)

ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors)

ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. Acute Coronary Syndrome)

ASA – kwas acetylosalicylowy

B-bloker – beta-blokery

BMI – wskaźnik body mass index

CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. Coronary Artery Bypass Grafting)

CTCAE – wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)

DAPT – podwójna terapia przeciwplatetkowa (ang. Dual Antiplatelet Therapy)

ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

FCIS – Skala funkcjonowania w chorobie przewlekłej (ang. The Functioning in the Chronic Illness Scale)

MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. Major Adverse Cardiovascular Events)

NSTEMI – zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (ang. Non-ST-Elevation Myocardial Infarction)

OZW – ostry zespół wieńcowy

PCI – przezskórna interwencja wieńcowa (ang. Percutaneous Coronary Intervention)

STEMI – zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (ang. ST-segment Elevation Myocardial Infarction)

UA – niestabilna dusznica bolesna (ang. Unstable Angina)

11. Bibliografia

- [1] Umieralność w 2021 roku. Zgony według przyczyn – dane wstępne. 2022.
- [2] Wojtyniak B, Goryński P, Ministerstwo Zdrowia (Polska), editors. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2022. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy; 2022.
- [3] Lackowski P, Piasecki M, Kasprzak M, Kryś J, Niezgoda P, Kubica J. COVID-19 pandemic year in the cardiology department. *Medical Research Journal* 2021;6:40–6. <https://doi.org/10.5603/MRJ.a2021.0009>.
- [4] Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2023;44:3720–826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>.
- [5] Kubica A, Kosobucka A, Michalski P, Pietrzykowski Ł, Jurek A, Wawrzyniak M, et al. The Adherence in Chronic Diseases Scale — a new tool to monitor implementation of a treatment plan. *Folia Cardiologica* 2017;12.
- [6] Kosobucka A, Michalski P, Pietrzykowski Ł, Kasprzak M, Obońska K, Fabiszak T, et al. Adherence to treatment assessed with the Adherence in Chronic Diseases Scale in patients after myocardial infarction. *PPA* 2018; 12:333–40. <https://doi.org/10.2147/PPA.S150435>.
- [7] Bahit MC, Korjian S, Daaboul Y, Baron S, Bhatt DL, Kalayci A, et al. Patient Adherence to Secondary Prevention Therapies After an Acute Coronary Syndrome: A Scoping Review. *Clinical Therapeutics* 2023;45:1119–26. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.08.011>.
- [8] Silverio A, Cancro FP, Esposito L, Bellino M, D’Elia D, Verdoia M, et al. Secondary Cardiovascular Prevention after Acute Coronary Syndrome: Emerging Risk Factors and Novel Therapeutic Targets. *JCM* 2023;12:2161. <https://doi.org/10.3390/jcm12062161>.
- [9] Sidhu MS, Lyubarova R, Bangalore S, Bonaca MP. Challenges of long-term dual antiplatelet therapy use following acute coronary syndromes. *American Heart Journal* 2022;246:44–64. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.12.005>.
- [10] Chan Pin Yin DRPP, Ten Berg JM. Long-term residual cardiovascular risk after acute coronary syndrome: antithrombotic treatment options. *Neth Heart J* 2022;30:38–46. <https://doi.org/10.1007/s12471-021-01604-4>.

- [11] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>.
- [12] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>.
- [13] Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>.
- [14] Ostrowska M, Adamski P, Kubica J. ISAR-REACT 5 – czy to badanie powinno zmienić praktykę kliniczną? *Folia Cardiologica* 2019.
- [15] Kubica J, Jaguszewski M. ISAR-REACT 5 – What have we learned? *Cardiol J* 2019;26:427–8. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2019.0090>.
- [16] Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van De Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.38985.646481.55>.
- [17] Gawaz M, Neumann F-J, Ott I, Schiessler A, Schömig A. Platelet Function in Acute Myocardial Infarction Treated With Direct Angioplasty. *Circulation* 1996;93:229–37. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.2.229>.
- [18] Hudzik B, Błachut A, Lesiak M, Kubica J, Wojakowski W, Gąsior M. Summary of the European Society of Cardiology guidelines on dual antiplatelet therapy in patients after percutaneous coronary interventions. *Kardiol Pol* 2022;80:974–89. <https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0198>.
- [19] Di Somma S, Gajda R, Kochman W. Antiplatelet therapy in elderly patients after acute coronary syndrome. *Medical Research Journal* 2023;1:95–6. <https://doi.org/10.5603/MRJ.a2023.0014>.
- [20] Claassens DM, Sibbing D. De-Escalation of Antiplatelet Treatment in Patients with Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention: A Review of the Current Literature. *JCM* 2020;9:2983. <https://doi.org/10.3390/jcm9092983>.
- [21] Adamski P, Adamska U, Ostrowska M, Koziński M, Kubica J. New directions for pharmacotherapy in the treatment of acute coronary syndrome. *Expert Opinion on*

- Pharmacotherapy 2016;17:2291–306.
<https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1241234>.
- [22] Kang J, Rizas KD, Park KW, Chung J, Van Den Broek W, Claassens DMF, et al. Dual antiplatelet therapy de-escalation in acute coronary syndrome: an individual patient meta-analysis. *European Heart Journal* 2023;44:1360–70.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac829>.
- [23] Kubica J, Adamski P, Niezgodą P, Alexopoulos D, Badariceni J, Budaj A, et al. Prolonged antithrombotic therapy in patients after acute coronary syndrome: A critical appraisal of current European Society of Cardiology guidelines. *Cardiol J* 2020;27:661–76.
<https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0132>.
- [24] Capodanno D, Mehran R, Krucoff MW, Baber U, Bhatt DL, Capranzano P, et al. Defining Strategies of Modulation of Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Consensus Document from the Academic Research Consortium. *Circulation* 2023;147:1933–44. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064473>.
- [25] Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *European Heart Journal* 2017;38:3070–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx175>.
- [26] Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *The Lancet* 2017;390:1747–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4).
- [27] Kim CJ, Park M-W, Kim MC, Choo E-H, Hwang B-H, Lee KY, et al. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet* 2021;398:1305–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01445-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01445-8).
- [28] Kubica A, Kozinski M, Grzesk G, Fabiszak T, Navarese EP, Goch A. Genetic determinants of platelet response to clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32:459–66.
<https://doi.org/10.1007/s11239-011-0611-8>.

- [29] Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *The Lancet* 2010;376:1320–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61274-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61274-3).
- [30] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 Genetic Polymorphisms and the Response to Prasugrel: Relationship to Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Outcomes. *Circulation* 2009;119:2553–60. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.851949>.
- [31] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON–TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *The Lancet* 2010;376:1312–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61273-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61273-1).
- [32] Ostrowska M, Kubica J, Adamski P, Kubica A, Eyileten C, Postula M, et al. Stratified Approaches to Antiplatelet Therapies Based on Platelet Reactivity Testing. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:176. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00176>.
- [33] Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, Van 'T Hof AWJ, Van Der Harst P, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med* 2019;381:1621–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096>.
- [34] Levine GN, Jeong Y-H, Goto S, Anderson JL, Huo Y, Mega JL, et al. World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:597–606. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.104>.
- [35] Kim H-S, Kang J, Hwang D, Han J-K, Yang H-M, Kang H-J, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial. *The Lancet* 2020;396:1079–89. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31791-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31791-8).
- [36] Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419>.

- [37] Kim B-K, Hong S-J, Cho Y-H, Yun KH, Kim YH, Suh Y, et al. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323:2407. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7580>.
- [38] Hahn J-Y, Song YB, Oh J-H, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:2428. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8146>.
- [39] Roh JW, Hahn J-Y, Oh J-H, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy in complex percutaneous coronary intervention: A post-hoc analysis of SMART-CHOICE randomized clinical trial. *Cardiol J* 2021;28:855–63. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0101>.
- [40] Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:2414. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8145>.
- [41] Kubica J, Adamski P, Buszko K, Barańska M, Sikora J, Marszał MP, et al. Platelet inhibition with standard vs. lower maintenance dose of ticagrelor early after myocardial infarction (ELECTRA): a randomized, open-label, active-controlled pharmacodynamic and pharmacokinetic study. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy* 2019;5:139–48. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz004>.
- [42] Kubica J, Adamski P, Buszko K, Kubica A, Kuliczowski W, Fabiszak T, et al. Rationale and Design of the Effectiveness of LowEr maintenAnCe dose of TicagRelor early After myocardial infarction (ELECTRA) pilot study. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy* 2018;4:152–7. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx032>.
- [43] Adamski P, Ostrowska M, Navarese EP, Kubica J. Pharmacodynamic and clinical efficacy of reduced ticagrelor maintenance doses in patients with coronary artery disease. *Current Medical Research and Opinion* 2021;37:195–206. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1854207>.
- [44] Kubica A, Adamski P, Bączkowska A, Czarnecki D, Derewiecki T, Donderski R, et al. The rationale for Multilevel Educational and Motivational Intervention in Patients after

- Myocardial Infarction (MEDMOTION) project is to support multicentre randomized clinical trial Evaluating Safety and Efficacy of Two Ticagrelor-based De-escalation Antiplatelet Strategies in Acute Coronary Syndrome (ELECTRA – SIRIO 2). *Medical Research Journal* 2020;5:244–9. <https://doi.org/10.5603/MRJ.a2020.0043>.
- [45] Kubica J, Adamski P, Gorog DA, Kubica A, Jilma B, Budaj A, et al. Low-dose ticagrelor with or without acetylsalicylic acid in patients with acute coronary syndrome: Rationale and design of the ELECTRA-SIRIO 2 trial. *Cardiol J* 2022;29:148–53. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0118>.
- [46] Kubica J, Adamski P, Niezgoda P, Kubica A, Podhajski P, Barańska M, et al. A new approach to ticagrelor-based de-escalation of antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. A rationale for a randomized, double-blind, placebo-controlled, investigator-initiated, multicenter clinical study. *Cardiol J* 2021;28:607–14. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0056>.
- [47] Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to Drugs That Prevent Cardiovascular Disease: Meta-analysis on 376,162 Patients. *The American Journal of Medicine* 2012;125:882–887.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.013>.
- [48] Tang L, Patao C, Chuang J, Wong ND. Cardiovascular Risk Factor Control and Adherence to Recommended Lifestyle and Medical Therapies in Persons With Coronary Heart Disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2010). *The American Journal of Cardiology* 2013;112:1126–32. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.064>.
- [49] Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34:2940–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd295>.
- [50] Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15. <https://doi.org/10.1136/bmj.38875.675486.55>.
- [51] Kubica A. Problemy długotrwałej terapii przeciwplatekowej po implantacji stentu do tętnicy wieńcowej. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej* n.d.
- [52] Kubica A, Grzešek G, Sinkiewicz W, Koziński M, Grzešek E, Goch A. Compliance, concordance, adherence w przewlekłej terapii n.d.

- [53] Kubica A. Współpraca z pacjentem – podstawowy warunek skuteczności terapii w chorobie wieńcowej. *Choroby Serca i Naczyn* 2009;6:131–4.
- [54] Rycombel A, Lomper K, Uchamnowicz I. Adherence i compliance w leczeniu nadciśnienia tętniczego. *Arterial Hypertension* 2014;18:151–8.
- [55] Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *American Heart Journal* 2004;147:293–300. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.07.011>.
- [56] Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4>.
- [57] Austin RP. Polypharmacy as a Risk Factor in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectrum* 2006;19:13–6. <https://doi.org/10.2337/diaspect.19.1.13>.
- [58] Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010, p. CD004371.pub3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004371.pub3>.
- [59] Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;2010. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004804>.
- [60] Gold DT, Alexander IM, Ettinger MP. How Can Osteoporosis Patients Benefit More from Their Therapy? Adherence Issues with Bisphosphonate Therapy. *Ann Pharmacother* 2006;40:1143–50. <https://doi.org/10.1345/aph.1G534>.
- [61] Gallant MP. The Influence of Social Support on Chronic Illness Self-Management: A Review and Directions for Research. *Health Educ Behav* 2003;30:170–95. <https://doi.org/10.1177/1090198102251030>.
- [62] Ratajska A, Kubica A. Co leży u podłoża złej współpracy lekarz–pacjent? – spojrzenie psychologa n.d.
- [63] Kubiela G, Diakowska D, Uchmanowicz I. Survival analysis of patients with acute coronary syndrome receiving comprehensive coordinated care after myocardial infarction (KOS-Zawał). *Kardiologia Polska* 2022;80:415–321. <https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0035>.

- [64] Buszko K, Pietrzykowski Ł, Michalski P, Kosobucka A, Stolarek W, Fabiszak T, et al. Validation of the Functioning in Chronic Illness Scale (FCIS). *Medical Research Journal* 2018;3:63–9. <https://doi.org/10.5603/MRJ.2018.0011>.
- [65] Kubica A. Edukacja zdrowotna na tle wybranych czynników a skuteczność terapii antyagregacyjnej u pacjentów po zawale serca. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Mikołaja Kopernika; 2012.
- [66] Zeymer U, Cully M, Hochadel M. Adherence to dual antiplatelet therapy with ticagrelor in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention in real life. Results of the REAL-TICA registry. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy* 2018;4:205–10. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy018>.
- [67] Hudzik B, Gąsior M. Komentarz. Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa prasugrelu i tikagreloru w ostrych zespołach wieńcowych – dlaczego potrzebne są dalsze analizy? *Choroby Serca i Naczyń* 2019;16:244–7. <https://doi.org/10.5603/ChSiN.2019.0037>.
- [68] Fiocca L, Rossini R, Carioli G, Carobbio A, Piazza I, Collaku E, et al. Adherence of ticagrelor in real world patients with acute coronary syndrome: The AD-HOC study. *IJC Heart & Vasculture* 2022;42:101092. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101092>.
- [69] Vora P, Soriano-Gabarró M, Russell B, Morgan Stewart H. Long-Term Adherence and Persistence to Low-Dose Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Population-Based Cohort Study. *International Journal of Clinical Practice* 2022;2022:1–9. <https://doi.org/10.1155/2022/7786174>.
- [70] Shore S, Jones PG, Maddox TM, Bradley SM, Stolker JM, Arnold SV, et al. Longitudinal persistence with secondary prevention therapies relative to patient risk after myocardial infarction. *Heart* 2015;101:800–7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306754>.
- [71] Pietrzykowski Ł, Michalski P, Kosobucka A, Kasprzak M, Fabiszak T, Stolarek W, et al. Medication adherence and its determinants in patients after myocardial infarction. *Sci Rep* 2020;10:12028. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68915-1>.
- [72] Thim T, Johansen MB, Chisholm GE, Schmidt M, Kaltoft A, Sørensen HT, et al. Clopidogrel discontinuation within the first year after coronary drug-eluting stent

- implantation: an observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:100.
<https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-100>.
- [73] Kubica A, Kosobucka A, Michalski P, Pietrzykowski Ł, Jurek A, Wawrzyniak M, et al. The Adherence in Chronic Diseases Scale – a new tool to monitor implementation of a treatment plan. *Folia Cardiologica* 2017;12.
- [74] Zhu B, Zhao Z, McCollam P, Anderson J, Bae JP, Fu H, et al. Factors associated with clopidogrel use, adherence, and persistence in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Current Medical Research and Opinion* 2011;27:633–41. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.551657>.
- [75] Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. Impact of Medication Therapy Discontinuation on Mortality After Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2006;166:1842. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1842>.
- [76] Crowley MJ, Zullig LL, Shah BR, Shaw RJ, Lindquist JH, Peterson ED, et al. Medication Non-Adherence After Myocardial Infarction: An Exploration of Modifying Factors. *J GEN INTERN MED* 2015;30:83–90. <https://doi.org/10.1007/s11606-014-3072-x>.
- [77] Buszko K, Obońska K, Michalski P, Kosobucka A, Jurek A, Wawrzyniak M, et al. The Adherence Scale in Chronic Diseases (ASCD). The power of knowledge: the key to successful patient – health care provider cooperation. *Medical Research Journal* 2016;1:37–42. <https://doi.org/10.5603/MRJ.2016.0006>.
- [78] Crisci M, Gragnano F, Di Maio M, Diana V, Moscarella E, Pariggiano I, et al. Improving Adherence to Ticagrelor in Patients After Acute Coronary Syndrome: Results from the PROGRESS Trial. *CVP* 2020;18:294–301.
<https://doi.org/10.2174/1570161117666190524123225>.
- [79] Kubica A, Andruszkiewicz A, Grzešek G, Koziński M, Sinkiewicz W, Bronisz A, et al. Edukacja zdrowotna jako metoda poprawy realizacji programu terapeutycznego. *Folia Cardiologica Excerpta* 2010;tom 5:93–9.
- [80] Duryée R. The efficacy of inpatient education after myocardial infarction. *Heart Lung* 1992;21:217–25.
- [81] Kubica A, Bączkowska A. Uzasadnienie interwencji motywacyjnych jako kluczowego elementu projektu wielopoziomowej edukacji i motywacji u pacjentów z zawałem serca (MEDMOTION). *Folia Cardiologica* 2020;15:6–10.
<https://doi.org/10.5603/FC.2020.0003>.

- [82] Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey EP, Fahdi IE, Bryson CL, Melnyk SD, et al. Multifaceted Intervention to Improve Medication Adherence and Secondary Prevention Measures After Acute Coronary Syndrome Hospital Discharge: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:186.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12944>.
- [83] Lopez-Lopez JP, Gonzalez AM, Lanza P, Lopez-Jaramillo P. Benefits of the Polypill on Medication Adherence in the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *VHRM* 2023;19:605–15.
<https://doi.org/10.2147/VHRM.S421024>.
- [84] Hennawi HA, Ashraf MT, Zohaib M, Khan MK, Khan IA, Muhammadzai HZU, et al. Polypill Therapy in Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Current Problems in Cardiology* 2023;48:101735.
<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101735>.
- [85] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>.
- [86] Wita K, Kułach A, Wita M, Wybraniec M, Wilkosz K, Polak M, et al. Managed Care after Acute Myocardial Infarction (KOS-zawał) reduces major adverse cardiovascular events by 45% in 3-month follow-up – single-center results of Poland’s National Health Fund program of comprehensive post-myocardial infarction care. *Aoms* 2020;16:551–8.
<https://doi.org/10.5114/aoms.2019.85649>.
- [87] Davidson MH. Differences between clinical trial efficacy and real-world effectiveness. *Am J Manag Care* 2006;12:S405-411.

Spis rycin

Ryc. 1. Rozkład przyczyn zakończenia obserwacji w badaniu	17
Ryc. 2. Liczba uczestników badania na poszczególnych wizytach.....	18
Ryc. 3. Częstość współistniejących chorób u pacjentów włączonych do badania	18
Ryc. 4. Adherence dla tikagreloru na poszczególnych wizytach	20
Ryc. 5. Adherence dla ASA/placebo na poszczególnych wizytach	23
Ryc. 6. Adherence dla tikagreloru w zależności od statusu badania	27
Ryc. 7. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od statusu badania ..	28
Ryc. 8. Adherence dla tikagreloru w zależności od wieku pacjenta	29
Ryc. 9. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od wieku pacjenta ..	30
Ryc. 10. Adherence dla tikagreloru w zależności od płci pacjenta	32
Ryc. 11. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od płci pacjenta ...	33
Ryc. 12. Adherence dla tikagreloru w zależności od miejsca zamieszkania pacjenta.....	34
Ryc. 13. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od miejsca zamieszkania pacjenta	35
Ryc. 14. Adherence dla tikagreloru w zależności od wykształcenia pacjenta.....	36
Ryc. 15. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od wykształcenia pacjenta	37
Ryc. 16. Adherence dla tikagreloru w zależności od BMI pacjenta	38
Ryc. 17. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od BMI pacjenta ..	39
Ryc. 18. Adherence dla tikagreloru w zależności od współwystępowania nadciśnienia tętniczego	41
Ryc. 19. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od współwystępowania nadciśnienia tętniczego	42
Ryc. 20. Adherence dla tikagreloru w zależności od współwystępowania cukrzycy	43
Ryc. 21. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od współwystępowania cukrzycy.....	44
Ryc. 22. Adherence dla tikagreloru w zależności od przebytego zawału serca w wywiadzie ..	45
Ryc. 23. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od przebytego zawału serca w wywiadzie	46
Ryc. 24. Adherence dla tikagreloru w zależności od przebytej angioplastyki wieńcowej w wywiadzie	47
Ryc. 25. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od przebytej angioplastyki wieńcowej w wywiadzie	48
Ryc. 26. Adherence dla tikagreloru w zależności od przebytego CABG w wywiadzie	49
Ryc. 27. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od przebytego CABG w wywiadzie	50
Ryc. 28. Adherence dla tikagreloru w zależności od współwystępowania nikotynizmu	51
Ryc. 29. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od współwystępowania nikotynizmu	52
Ryc. 30. Adherence dla tikagreloru w zależności od współwystępowania hipercholesterolemii	53

Ryc. 31. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od współwystępowania hipercholesterolemii	54
Ryc. 32. Adherence dla tikagreloru w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory	55
Ryc. 33. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory	56
Ryc. 34. Adherence dla tikagreloru w zależności od liczby zgłoszonych zdarzeń niepożądanych	58
Ryc. 35. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od liczby zgłoszonych zdarzeń niepożądanych	59
Ryc. 36. Adherence dla tikagreloru w zależności od występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	60
Ryc. 37. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	61
Ryc. 38. Adherence dla tikagreloru w zależności od wyniku skali ACDS na drugiej wizycie (V2)	62
Ryc. 39. Adherence dla tikagreloru w zależności od wyniku skali ACDS na piątej wizycie (V5)	63
Ryc. 40. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od wyniku skali ACDS na drugiej wizycie (V2)	64
Ryc. 41. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od wyniku skali ACDS na piątej wizycie (V5)	65
Ryc. 42. Adherence dla tikagreloru w zależności od wyniku skali FCIS na drugiej wizycie (V2)	68
Ryc. 43. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od wyniku skali FCIS na drugiej wizycie (V2)	69
Ryc. 44. Adherence dla tikagreloru w zależności od wyniku skali FCIS na piątej wizycie (V5)	70
Ryc. 45. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od wyniku skali FCIS na piątej wizycie (V5)	71
Ryc. 46. Adherence dla tikagreloru w zależności od liczby implantowanych stentów	73
Ryc. 47. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od liczby implantowanych stentów	74
Ryc. 48. Adherence dla tikagreloru w zależności od liczby przyjmowanych leków	76
Ryc. 49. Adherence dla kwasu acetylosalicylowego/placebo w zależności od liczby przyjmowanych leków	77

Spis tabel

Tab. 1. Adherence dla tikagreloru na poszczególnych wizytach	19
Tab. 2. Porównanie poszczególnych par punktów czasowych dla tikagreloru	20
Tab. 3. Korelacja nieparametryczna adherence do tikagreloru pomiędzy poszczególnymi wizytami.....	21
Tab. 4. Adherence dla ASA/placebo na poszczególnych wizytach.....	22
Tab. 5. Porównanie poszczególnych par punktów czasowych dla kwasu acetylosalicylowego/placebo	24
Tab. 6. Korelacja nieparametryczna adherence ASA/placebo pomiędzy poszczególnymi wizytami.....	24
Tab. 7. Wyniki Testu Kolejności Par Wilkoxona – adherence ASA/placebo vs. tikagrelor	25
Tab. 8. Korelacja nieparametryczna adherence tikagrelor vs. ASA/placebo na poszczególnych wizytach.....	26
Tab. 9. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – wiek a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo	31
Tab. 10. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – BMI a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo	40
Tab. 11. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – frakcji wyrzutowej lewej komory a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo	57
Tab. 12. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – wyniku ACDS na 2. wizycie a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo	66
Tab. 13. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – wyniku ACDS na 5. wizycie a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo	66
Tab. 14. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – wyniku FCIS na 2. wizycie a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo	72
Tab. 15. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – wyniku FCIS na 5. wizycie a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo	72
Tab. 16. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – liczby implantowanych stentów a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo	75
Tab. 17. Korelacje nieparametryczne zmiennej ciągłej – liczby przyjmowanych leków a adherence do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo	78

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy

KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 379/2020

Bydgoszcz, 19.08.2020 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP.

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **19.08.2020 r.** przeanalizowała wniosek, który złożyła kierownik badania:

prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

z zespołem w składzie

- prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica, prof. dr hab. n. o zdr. Aldona Kubica,
dr hab. n. med. Piotr Adamski, prof. UMK, dr hab. n. med. Buszko Katarzyna, prof.
UMK, lek. med. Piotr Niezgoda, dr n. med. Małgorzata Ostrowska,

w sprawie badania:

„Ocena bezpieczeństwa i skuteczności dwóch opartych na tikagrelorze strategii deeskalacji leczenia przeciwplatekowego w ostrym zespole wieńcowym - randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania tajnego Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- zawarcia umowy ubezpieczeniowej od odpowiedzialności cywilnej w związku z prowadzonym badaniem zgodnie z warunkami zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora,
- poinformowania na piśmie uczestników badania o celu oraz zakresie badań i uzyskania od każdego z nich osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej pozytywnej opinii o badaniu ;
- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych uczestników badania, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach
- zapewnienia, że osoby uczestniczące w eksperymencie badawczym nie są ubezwłasnowolnione, nie są żołnierzami służby zasadniczej, nie są osobami pozbawionymi wolności, nie pozostają w zależności służbowej, dydaktycznej lub innej z prowadzącym badanie;

- sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu w ramach jednego dokumentu.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; adres zamieszkania lub PESEL, lub nr historii choroby pacjenta (L.k.s.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i podpis badanej osoby, a także klauzulę, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, zgodnie z obowiązującym prawem (RODO).

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (19.08.2020 r.) do końca 2024 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.

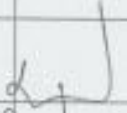
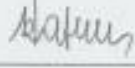
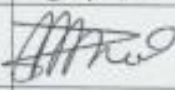
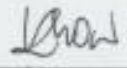
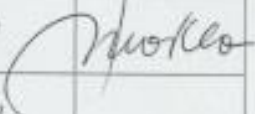
Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:

prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 19.08.2020 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	Przewodniczący medycyna sądowa	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	Z – ca przewodniczącego prawnicza	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca	
4.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń	pediatria, nefrologia	
5.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	położnictwo, ginekologia onkologiczna	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pawluk-Osińska, prof. UMK	organizacja ochrony zdrowia, otolaryngologia	
8.	Dr hab. n. med. Maria Kłopotcka, prof. UMK	choroby wewnętrzne, gastroenterologia	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	duchowy	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	pediatria, choroby płuc	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	prawnicza	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	farmaceutka	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	pielęgniarska	