



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2026 r.



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Tomasz Białoszyński

Ewolucja leczenia antyagregacyjnego w ostrych zespołach wieńcowych –
analiza na podstawie Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów wieńcowych
PL-ACS

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

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

Bydgoszcz 2026

Streszczenie

Ostre zespoły wieńcowe (ACS) pozostają jedną z głównych przyczyn umieralności sercowo-naczyniowej. Skuteczność leczenia w istotnym stopniu zależy od podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT), w której kluczową rolę odgrywa wybór inhibitora receptora P2Y₁₂ — kłopidogrelu, prasugrelu lub tikagreloru. Wprowadzenie Czwartej Uniwersalnej Definicji Zawału Serca oraz kolejne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2020 i 2023 roku zmieniły zarówno strukturę rozpoznań, jak i rekomendacje terapeutyczne.

Celem pracy było przedstawienie ewolucji leczenia antyagregacyjnego u pacjentów z ACS w Polsce w latach 2009–2024 z uwzględnieniem zmian struktury rozpoznań, częstości stosowania poszczególnych inhibitorów P2Y₁₂ oraz porównania ich skuteczności i bezpieczeństwa w 12-miesięcznej obserwacji.

Dane do badania zostały zebrane prospektywnie w ramach Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego (PL-ACS). Włączono pacjentów hospitalizowanych z powodu STEMI, NSTEMI i niestabilnej dławicy piersiowej (UA), którzy otrzymali inhibitor receptora P2Y₁₂ i zostali wypisani z zaleceniem 12-miesięcznej DAPT. Analizowano strukturę rozpoznań, częstość stosowania kłopidogrelu, prasugrelu i tikagreloru w odniesieniu do zmian wytycznych ESC oraz 12-miesięczne wyniki kliniczne — skuteczność, bezpieczeństwo i efekt kliniczny netto.

Stwierdzono istotną reklasyfikację w obrębie NSTEMI-ACS — wzrost częstości rozpoznań NSTEMI oraz spadek częstości rozpoznań UA, bez istotnej zmiany częstości STEMI. Tikagrelor i prasugrel stopniowo zastępowały kłopidogrel, najwyraźniej w populacji STEMI, natomiast wdrażanie zaleceń ESC pozostawało wyraźnie niewystarczające u pacjentów z NSTEMI i UA. Prasugrel i tikagrelor wykazywały wyższą skuteczność niedokrwioną od kłopidogrelu, bez istotnych różnic skuteczności między sobą. Tikagrelor cechował korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz lepszy efekt kliniczny netto. Stosowanie kłopidogrelu zamiast prasugrelu lub tikagreloru wiązało się z istotną szacunkową utratą możliwych do osiągnięcia korzyści klinicznych.

Nadmiernie częste stosowanie kłopidogrelu zamiast prasugrelu i tikagreloru — wbrew zaleceniom ESC — prowadzi do istotnej redukcji możliwych do osiągnięcia korzyści klinicznych u pacjentów z ACS. Konieczna jest dalsza optymalizacja indywidualizacji terapii P2Y₁₂, zapewnienie równego dostępu do nowoczesnych leków oraz lepsze dostosowanie codziennej praktyki klinicznej do aktualnych dowodów naukowych.

Słowa kluczowe: *ostre zespoły wieńcowe, inhibitory P2Y₁₂, kłopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rejestr PL-ACS*

Summary

Acute coronary syndromes (ACS) remain a leading cause of cardiovascular mortality. Treatment outcomes critically depend on dual antiplatelet therapy (DAPT), in which the choice of P2Y₁₂ receptor inhibitor — clopidogrel, prasugrel or ticagrelor — plays a pivotal role. The Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction and the 2020 and 2023 ESC Guidelines have substantially modified the structure of diagnoses and therapeutic recommendations.

To assess the evolution of antiplatelet therapy in ACS patients in Poland between 2009 and 2024, including changes in the structure of diagnoses, the frequency of use of individual P2Y₁₂ inhibitors, and comparison of their efficacy and safety during 12-month follow-up.

A retrospective analysis of data collected prospectively within the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Patients hospitalised for STEMI, NSTEMI or unstable angina (UA) who received a P2Y₁₂ inhibitor and were discharged with a 12-month DAPT recommendation were included. The structure of diagnoses, the frequency of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor use relative to ESC guideline updates, and 12-month clinical outcomes — efficacy, safety and net clinical benefit — were analysed.

A significant reclassification within NSTEMI-ACS was observed — an increase in NSTEMI diagnoses and a decrease in UA, with no significant change in STEMI frequency. Ticagrelor and prasugrel progressively replaced clopidogrel, most clearly in the STEMI population, whereas implementation of ESC recommendations remained markedly insufficient in NSTEMI and UA patients. Prasugrel and ticagrelor showed superior ischaemic efficacy versus clopidogrel, with no clinically relevant differences between them. Ticagrelor demonstrated a more favourable safety profile and better net clinical outcome. Use of clopidogrel instead of prasugrel or ticagrelor was associated with a substantial estimated loss of achievable clinical benefit.

Excessive use of clopidogrel instead of prasugrel and ticagrelor — contrary to ESC recommendations — substantially reduces achievable clinical benefit in ACS patients. Further optimisation of individualised P2Y₁₂ therapy and better alignment of routine practice with current evidence are needed.

Keywords: *acute coronary syndromes, P2Y₁₂ inhibitors, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, PL-ACS registry*

Spis treści

Streszczenie.....	3
Summary	4
1. Wstęp.....	5
1.1. Informacje ogólne.....	5
1.2. Ostre zespoły wieńcowe jako problem kliniczny i epidemiologiczny.....	5
1.3. Uzasadnienie terapii antyagregacyjnej u pacjentów z ACS	6
1.3.1. Kłopidogrel	7
1.3.2. Prasugrel	8
1.3.3. Tikagrelor	10
1.3.4. Prasugrel czy tikagrelor	12
1.4. Rejestr PL-ACS	14
2. Cel.....	17
2.1. Cele częściowe	17
2.2. Hipotezy robocze	17
3. Materiał i metody.....	19
3.1. Informacje ogólne	19
3.2. Analiza struktury rozpoznań ACS oraz częstości stosowania inhibitorów receptora P2Y12 w poszczególnych typach ACS	20
3.2.1. Materiał - Analiza struktury rozpoznań ACS oraz częstości stosowania inhibitorów receptora P2Y12 w poszczególnych typach ACS.....	20
3.2.2. Metody - Analiza struktury rozpoznań ACS oraz częstości stosowania inhibitorów receptora P2Y12 w poszczególnych typach ACS.....	21
3.3. Analiza wyników 12-miesięcznej obserwacji klinicznej w zależności od stosowanego inhibitora receptora P2Y12	22
3.3.1. Materiał - Analiza wyników 12-miesięcznej obserwacji klinicznej w zależności od stosowanego inhibitora receptora P2Y12	22
3.3.2. Metody - Analiza wyników 12-miesięcznej obserwacji klinicznej w zależności od stosowanego inhibitora receptora P2Y12	23
4. Wyniki.....	26
4.1. Charakterystyka badanej populacji pacjentów z ACS w latach 2009–2024	26
4.1.1. Zmiany struktury rozpoznań ACS w czasie.....	26
4.1.2. Stosowanie inhibitorów P2Y12 w zależności od typu ACS	27
4.2. Badana populacja pacjentów z ACS w latach 2009–2022	36
4.2.1. Wyniki 12-miesięcznej obserwacji klinicznej	41
5. Dyskusja	54

5.1. Analiza struktury rozpoznań ACS oraz częstości stosowania inhibitorów receptora P2Y12 w poszczególnych typach ACS	54
5.1.1. Zmiany epidemiologii ACS w erze nowoczesnej diagnostyki.....	54
5.1.2. Ewolucja wdrażania zaleceń dotyczących inhibitorów P2Y12	55
5.1.3. Zróżnicowanie stosowania inhibitorów P2Y12 w zależności od podtypu ACS	56
5.1.4. Rozbieżności między dowodami naukowymi a praktyką kliniczną.....	56
5.2. Analiza wyników 12-miesięcznej obserwacji klinicznej w zależności od stosowanego inhibitora receptora P2Y12	57
5.3. Odniesienie wyników 12-miesięcznej obserwacji klinicznej do randomizowanych badań klinicznych	60
5.3.1. Dobór badań do porównania	60
5.3.2. Częstość występowania kluczowych punktów końcowych	61
5.3.3. Porównania wyników w zależności od stosowanego inhibitora receptora P2Y12	62
5.4. Szacowanie utraconych korzyści klinicznych z powodu decyzji terapeutycznych	69
5.5. Ograniczenia przeprowadzonych analiz.....	71
Podsumowanie i wnioski	73
Bibliografia	74
Spis tabel	86
Spis rycin.....	87
Oświadczenie	88

1. Wstęp

1.1. Informacje ogólne

Ostre zespoły wieńcowe (acute coronary syndromes, ACS) pozostają jedną z głównych przyczyn zachorowalności i umieralności sercowo-naczyniowej na świecie, pomimo istotnego postępu w diagnostyce, leczeniu inwazyjnym oraz farmakoterapii. Kluczowymi elementami współczesnego postępowania są szybkie rozpoznanie, wczesna strategia inwazyjna oraz skuteczna i bezpieczna terapia przeciwplatetkowa. Na przestrzeni ostatnich dwóch dekad kolejne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) systematycznie modyfikowały zalecenia dotyczące leczenia ACS, w szczególności w zakresie doboru inhibitorów receptora P2Y₁₂ oraz czasu trwania podwójnej terapii antyagregacyjnej (dual antiplatelet therapy, DAPT) [1-5].

Publikacja badania CURE oraz kolejnych badań randomizowanych doprowadziła do ugruntowania pozycji kłopidogrelu jako standardowego elementu DAPT [6-9]. Następnie wyniki badań TRITON-TIMI 38 [10-13] i PLATO [14-19] wykazały wyższość silniejszych inhibitorów P2Y₁₂ – prasugrelu i tikagreloru – nad kłopidogrelem, prowadząc do zasadniczej zmiany paradygmatu terapeutycznego. Badanie iSAR-REACT 5 [20-22] oraz kontrowersje z nim związane [23-29] miały wpływ na zalecenia ESC z 2020 i 2023 roku [1-3] i ponownie skierowały uwagę środowiska kardiologicznego na problem optymalnego wyboru inhibitora P2Y₁₂ w praktyce klinicznej. Pomimo jednoznacznych zaleceń wytycznych, dane z rejestrów wskazują na utrzymującą się dominację kłopidogrelu w leczeniu ACS, zwłaszcza w populacji pacjentów z NSTEMI i niestabilną dławicą piersiową. Ogólnokrajowy, prospektywny Rejestr Ostrych Zespołów wieńcowych (PL-ACS) dostarcza unikalnych informacji pozwalających na ocenę rzeczywistych wzorców leczenia, skuteczności klinicznej oraz skali niewykorzystanych korzyści wynikających z niepełnej implementacji zaleceń ESC.

1.2. Ostre zespoły wieńcowe jako problem kliniczny i epidemiologiczny

Pomimo istotnego postępu w leczeniu, ACS pozostają jedną z głównych przyczyn hospitalizacji kardiologicznych oraz zgonów sercowo-naczyniowych. Zmieniająca się struktura demograficzna populacji, starzenie się społeczeństw, narastająca częstość cukrzycy, otyłości i przewlekłej choroby nerek sprawiają, że populacja pacjentów z ACS jest coraz bardziej heterogenna i obciążona współistniejącymi schorzeniami.

ACS stanowią spektrum stanów klinicznych wynikających z nagłego zmniejszenia przepływu krwi w tętnicy wieńcowej, zwykle na skutek pęknięcia lub erozji blaszki miażdżycowej oraz wtórnej aktywacji płytek krwi i układu krzepnięcia. Do klasycznego podziału ACS zalicza się zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) oraz niestabilną dławicę piersiową (UA).

Uniwersalna definicja zawału serca (Universal Definition of Myocardial infarction, UDMI) została opracowana w celu ujednolicenia i zwiększenia precyzji rozpoznawania zawału mięśnia sercowego w praktyce klinicznej i badaniach naukowych [1]. Kluczowym elementem UDMI jest rozróżnienie pomiędzy uszkodzeniem mięśnia sercowego a zawałem serca, co ma fundamentalne znaczenie diagnostyczne, prognostyczne i terapeutyczne. Rozpoznanie uszkodzenia mięśnia sercowego opiera się na wykryciu nieprawidłowych stężeń biomarkerów sercowych, przede wszystkim troponiny sercowej (cTn), a w aktualnej, czwartej wersji UDMI – wysokoczułej troponiny (hs-cTn) [1]. Samo stwierdzenie podwyższonego stężenia troponiny nie jest jednak równoznaczne z rozpoznaniem zawału serca. Kluczowym warunkiem odróżniającym zawał od innych postaci uszkodzenia mięśnia sercowego jest udokumentowanie klinicznych cech niedokrwienia mięśnia sercowego, takich jak objawy kliniczne, zmiany w zapisie EKG, nowe zaburzenia kurczliwości lub obecność świeżych zmian niedokrwiennych w badaniach obrazowych [1].

Wprowadzenie UDMI, umożliwiając dokładniejsze określenie mechanizmu uszkodzenia mięśnia sercowego oraz rozróżnienie pomiędzy różnymi typami zawału serca i innymi przyczynami wzrostu troponiny. Należy także podkreślić, że w erze powszechnego stosowania wysokoczułych oznaczeń troponiny sercowej, diagnoza zawału jest bardziej precyzyjna, co może mieć poważne implikacje terapeutyczne [1-5].

Współczesne leczenie ACS opiera się na szybkim rozpoznaniu, wyborze strategii terapeutycznej adekwatnej do typu zawału i oraz indywidualnie ocenianego ryzyka. Strategia interwencji wieńcowa wymaga intensywnej farmakoterapii, w której kluczową rolę odgrywa leczenie przeciwplatek. To właśnie skuteczność hamowania aktywacji płytek krwi w największym stopniu determinuje ryzyko wczesnych i późnych zdarzeń zakrzepowych, takich jak ponowny zawał serca czy zakrzepica w stencie [3].

1.3. Uzasadnienie terapii antyagregacyjnej u pacjentów z ACS

Centralnym mechanizmem patofizjologicznym ACS jest destabilizacja blaszki miażdżycowej, prowadząca do ekspozycji struktur subendotelialnych i aktywacji płytek krwi.

Aktywowane płytki uwalniają liczne mediatory prozakrzepowe, w tym ADP, który poprzez receptor P2Y₁₂ wzmacnia i utrwała agregację płytek. Dlatego zablokowanie receptora P2Y₁₂ stało się jednym z najważniejszych celów farmakoterapii w ACS. Połączenie inhibitora P2Y₁₂ z aspiryną, hamującą cyklooksygenazę-1 i syntezę tromboksanu A₂, tworzy podstawę DAPT, która znacząco redukuje ryzyko powikłań zakrzepowych w porównaniu z monoterapią. Aktualnie dostępne są trzy doustne inhibitory płytkowego receptora P2Y₁₂ [1-5].

1.3.1. Kłopidogrel

Projekt badawczy CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) stanowił przełom w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (ACS) bez uniesienia odcinka ST, dostarczając jednoznacznych dowodów na skuteczność podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT) opartej na połączeniu kłopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym. Badania te ugruntowały współczesne podejście do farmakoterapii ACS i stały się podstawą późniejszych wytycznych międzynarodowych towarzystw naukowych [6-9].

Racjonalne przesłanki programu CURE opierały się na wynikach wcześniejszych randomizowanych badań z zastosowaniem tienopirydyn u chorych z miażdżycą. Metaanaliza obejmująca te badania wykazała istotne zmniejszenie ryzyka zdarzeń naczyniowych zarówno w porównaniu z placebo, jak i z samą aspiryną, a także wyraźną korzyść z terapii skojarzonej u pacjentów poddawanych implantacji stentów wieńcowych. Otwartą kwestią pozostawało jednak, czy podobne korzyści można uzyskać w dużej, heterogenicznej populacji chorych z ACS leczonych zachowawczo lub inwazyjnie [6].

Badanie CURE zaprojektowano jako międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z udziałem ponad 12 500 pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem serca bez uniesienia ST, włączanych w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów. Chorzy byli losowo przydzielani do leczenia kłopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, następnie 75 mg/dobę) lub placebo, zawsze w skojarzeniu z aspiryną, przez okres od 3 do 12 miesięcy. Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały złożone wskaźniki skuteczności: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar mózgu, a także rozszerzony punkt końcowy uwzględniający dodatkowo oporną niedokrwienność [6].

Wyniki badania wykazały, że dodanie kłopidogrelu do aspiryny prowadziło do istotnego, 20-procentowego względnego zmniejszenia ryzyka głównego punktu końcowego w porównaniu z samą aspiryną. Korzyści kliniczne obserwowano wcześniej po randomizacji i utrzymywały się przez cały okres obserwacji. Leczenie kłopidogrelem wiązało

się z umiarkowanym wzrostem częstości dużych krwawień, jednak bez istotnego zwiększenia ryzyka krwawień zagrażających życiu lub udarów krwotocznych [7]. Analiza podgrup według skali ryzyka TIMI potwierdziła, że korzyść z leczenia kłopidogrelem była spójna we wszystkich kategoriach ryzyka – od pacjentów niskiego do wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, bez istotnej heterogenności efektu. Wyniki te jednoznacznie uzasadniły stosowanie DAPT u wszystkich chorych z ACS bez uniesienia ST, niezależnie od początkowego profilu ryzyka [7,9].

Istotnym uzupełnieniem programu było badanie PCI-CURE, które wykazało, że w populacji pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej wcześniejsze zastosowanie kłopidogrelu oraz jego długotrwała kontynuacja po PCI znacząco redukowało ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca oraz pilnej rewaskularyzacji w porównaniu z krótkotrwałym leczeniem po zabiegu [8].

Podsumowując, projekt CURE dostarczył solidnych, wielowymiarowych dowodów na skuteczność i akceptowalne bezpieczeństwo kłopidogrelu stosowanego łącznie z aspiryną u pacjentów z ACS bez uniesienia ST. Wyniki tych badań zapoczątkowały erę rutynowego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej i stworzyły fundament dla dalszego rozwoju nowoczesnych inhibitorów receptora P2Y₁₂ [7-9].

1.3.2. Prasugrel

Przez wiele lat standardem leczenia był kłopidogrel, jednak jego zmienna odpowiedź przeciwplatekowa, opóźniony początek działania oraz zjawisko oporności farmakodynamicznej stanowiły istotne ograniczenia kliniczne. W tym kontekście opracowanie prasugrelu – silniejszej i szybciej działającej tienopirydyny – stało się podstawą do przeprowadzenia programu badawczego TRITON-TIMI 38. Badanie TRITON-TIMI 38 było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym, do którego włączono 13 608 pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi o umiarkowanym lub wysokim ryzyku, kwalifikowanych do leczenia inwazyjnego z planowaną PCI. Chorzy byli losowo przydzielani do leczenia prasugrelem (dawka nasycająca 60 mg, następnie 10 mg/dobę) lub kłopidogrelem (300 mg dawki nasycającej, następnie 75 mg/dobę), zawsze w skojarzeniu z aspiryną. Terapia była prowadzona przez okres od 6 do 15 miesięcy. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był złożony wskaźnik obejmujący zgon sercowo-naczyniowy, niezakończony zgonem zawału serca lub udar mózgu, natomiast kluczowym punktem końcowym bezpieczeństwa były poważne krwawienia [10-13].

Wyniki głównej analizy wykazały istotną przewagę prasugrelu nad kłopidogrelem w zakresie redukcji zdarzeń niedokrwiennych. Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 9,9% pacjentów leczonych prasugrelem w porównaniu z 12,1% w grupie kłopidogrelu, co odpowiadało 19-procentowej względnej redukcji ryzyka. Szczególnie wyraźne korzyści dotyczyły częstości zawału serca, pilnej rewaskularyzacji naczynia odpowiedzialnego za niedokrwienie oraz zakrzepicy w stencie. Redukcja zakrzepicy w stencie miała duże znaczenie kliniczne, ponieważ zdarzenie to w zdecydowanej większości przypadków prowadziło do zgonu lub zawału serca [10]. Zwiększona skuteczność prasugrelu była jednak okupiona większym ryzykiem powikłań krwotocznych. Poważne krwawienia występowały częściej w grupie prasugrelu niż kłopidogrelu, w tym także krwawienia zagrażające życiu oraz krwawienia śmiertelne. Pomimo tego, całkowita śmiertelność nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Analizy podgrup ujawniły jednak istnienie populacji pacjentów, u których bilans korzyści i ryzyka był niekorzystny dla prasugrelu – dotyczyło to szczególnie chorych po przebytym udarze lub przemijającym napadzie niedokrwiennym, pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz osób z masą ciała < 60 kg [10].

Istotnym uzupełnieniem programu TRITON-TIMI 38 były badania farmakodynamiczne, które wykazały, że prasugrel zapewnia silniejsze, szybsze i bardziej jednorodne hamowanie agregacji płytek krwi niż kłopidogrel. Oceniano zahamowanie sygnału ADP metodą fosforylacji VASP oraz agregację płytek indukowaną ADP. Prasugrel wiązał się z istotnie niższą reaktywnością płytek zarówno we wczesnym okresie po podaniu dawki nasycającej, jak i w trakcie długoterminowego leczenia. Zjawisko niedostatecznego efektu antyagregacyjnego na leczenie było zdecydowanie częstsze w grupie kłopidogrelu, co stanowiło farmakodynamiczne wyjaśnienie obserwowanej różnicy w częstości zdarzeń klinicznych [11].

Kolejne analizy programu TRITON-TIMI 38 koncentrowały się na pacjentach poddawanych implantacji stentów wieńcowych. Wykazano, że przewaga prasugrelu nad kłopidogrelem w redukcji złożonego punktu końcowego oraz zakrzepicy w stencie była spójna niezależnie od rodzaju zastosowanego stentu – zarówno w przypadku stentów metalowych, jak i uwalniających lek. Co istotne, redukcja zakrzepicy w stencie przekładała się na zmniejszenie liczby ciężkich zdarzeń klinicznych, w tym zgonów i zawałów serca [12].

Szczególną grupą pacjentów ocenianą w ramach TRITON-TIMI 38 byli chorzy z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) leczeni pierwotną PCI. W tej populacji prasugrel wykazał wyraźną przewagę nad kłopidogrelem już w pierwszych 30 dniach obserwacji, a efekt ten utrzymywał się do 15 miesięcy. W przeciwieństwie do populacji ogólnej ACS, u chorych ze

STEMI nie obserwowano istotnego wzrostu częstości poważnych krwawień niezwiązanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym, co dodatkowo wzmacniało korzystny bilans kliniczny prasugrelu w tej grupie [13].

Podsumowując, program TRITON-TIMI 38 jednoznacznie wykazał, że prasugrel jest skuteczniejszy od kłopidogrelu w redukcji zdarzeń niedokrwiennych u pacjentów z ACS poddawanych PCI, w tym w szczególności w zapobieganiu zakrzepicy w stencie. Zwiększona skuteczność wiąże się jednak z wyższym ryzykiem krwawień, co podkreśla konieczność starannej selekcji pacjentów. Wyniki TRITON-TIMI 38 odegrały kluczową rolę w ewolucji zaleceń dotyczących leczenia przeciwplatekowego w ACS i ugruntowały pozycję prasugrelu jako preferowanego inhibitora P2Y₁₂ u wybranych chorych o wysokim ryzyku niedokrwiennym i akceptowalnym ryzyku krwawienia [10-13].

1.3.3. Tikagrelor

Tikagrelor jest pierwszym doustnym, bezpośrednio działającym i odwracalnym antagonistą receptora P2Y₁₂, zapewniającym szybkie, silne i bardziej przewidywalne zahamowanie funkcji płytek. Program PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) zaprojektowano w celu oceny, czy intensywniejsza i bardziej stabilna inhibicja P2Y₁₂ przekłada się na poprawę twardych punktów końcowych w szerokiej, nieselekcjonowanej populacji pacjentów z ACS. PLATO było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym obejmującym 18 624 pacjentów hospitalizowanych z powodu ACS, zarówno z uniesieniem odcinka ST (STE-ACS), jak i bez uniesienia ST (NSTEMI-ACS). Chorzy byli losowo przydzielani do leczenia tikagrelorem (180 mg dawki nasycającej, następnie 90 mg dwa razy dziennie) lub kłopidogrelem (300–600 mg dawki nasycającej, następnie 75 mg raz dziennie), zawsze w skojarzeniu z aspiryną. Badanie charakteryzowało się szerokimi kryteriami włączenia, odzwierciedlającymi realną praktykę kliniczną, oraz obejmowało pacjentów leczonych zachowawczo, jak i inwazyjnie, w tym poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI). Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar mózgu, natomiast bezpieczeństwo oceniano głównie na podstawie częstości dużych krwawień. W obserwacji 12-miesięcznej tikagrelor istotnie redukował częstość głównego złożonego punktu końcowego w porównaniu z kłopidogrelem (9,8% vs 11,7%; HR 0,84). Korzyści obejmowały zarówno zmniejszenie częstości zawału serca, jak i redukcję zgonów sercowo-naczyniowych. Szczególnie istotnym klinicznie wynikiem była redukcja śmiertelności całkowitej, rzadko

obserwowana w badaniach porównujących inhibitory P2Y₁₂ [14]. Efekt tikagreloru był spójny w kluczowych podgrupach klinicznych, niezależnie od strategii leczenia (zachowawczej lub inwazyjnej), typu ACS oraz regionu geograficznego. Dla udaru mózgu jako zdarzenia izolowanego nie wykazano istotnej różnicy między grupami, co sugeruje, że obserwowana poprawa rokowania wynika głównie z redukcji zawałów serca i zgonów naczyniowych [14]. Ogólna częstość dużych krwawień w PLATO była porównywalna pomiędzy tikagrelorem a kłopidogrelem. Jednocześnie tikagrelor wiązał się z większą częstością dużych krwawień niezwiązanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG). Profil krwawień śmiertelnych różnił się jakościowo pomiędzy strategiami, z nieco w większą liczbą krwawień śródczaszkowych w grupie tikagreloru, ale mniejszą liczbą innych krwawień śmiertelnych. Do charakterystycznych działań niepożądanych tikagreloru należała duszność, która występowała częściej niż w grupie kłopidogrelu, lecz rzadko prowadziła do trwałego odstawienia leczenia. Objaw ten ma szczególne znaczenie kliniczne u pacjentów z chorobami układu oddechowego i wymaga odpowiedniej komunikacji z chorym oraz monitorowania tolerancji terapii [14].

Reanalizy PLATO wykorzystujące miary czasowe efektu leczenia wykazały, że tikagrelor nie tylko zmniejsza ryzyko niekorzystnych zdarzeń, ale także istotnie opóźnia ich wystąpienie w czasie. w horyzoncie około 400 dni obserwacji opóźnienie zdarzeń sięgało kilkunastu tygodni, a dodatkowa analiza wykazała narastanie korzyści wraz z czasem trwania terapii [15].

Analizy obejmujące całkowitą liczbę zdarzeń (pierwszych i nawrotowych) wykazały, że tikagrelor zmniejsza nie tylko ryzyko pierwszego epizodu, lecz także ogranicza częstość kolejnych zdarzeń niedokrwiennych. Podejście to lepiej odzwierciedla rzeczywiste obciążenie kliniczne pacjentów po ACS i wskazuje na większą bezwzględną korzyść z intensywnej inhibicji P2Y₁₂ [16].

Centralna analiza i redefiniowanie zawałów serca przez niezależny komitet zdarzeń klinicznych (CEC) pozwoliła na bardziej precyzyjną identyfikację epizodów MI niż raportowanie ośrodkowe. Mimo różnic metodologicznych kierunek efektu pozostawał spójny – tikagrelor redukował częstość MI ogółem, co wzmacnia wiarygodność wyników badania [17].

W analizach podgrup pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stanowili populację szczególnie wysokiego ryzyka. w tej grupie tikagrelor przynosił istotną bezwzględną redukcję zdarzeń niedokrwiennych w porównaniu z kłopidogrelem, bez zwiększenia ogólnej częstości dużych krwawień. Jednocześnie duszność występowała częściej, co wymaga indywidualnej oceny tolerancji leczenia [18].

W podgrupie pacjentów z STE-ACS przeznaczonych do pierwotnej PCI efekty tikagreloru były zasadniczo zgodne z wynikami populacji ogólnej PLATO. Uzyskano redukcję wybranych punktów wtórnych, w tym zawału serca i zakrzepicy w stencie, przy porównywalnym ryzyku dużych krwawień. Wyniki te wspierają stosowanie tikagreloru w całym spektrum ACS, także w ostrym zawałe z uniesieniem ST [19].

Podsumowując badanie PLATO wykazało, że tikagrelor skuteczniej niż kłopidogrel redukuje zgon naczyniowy, zawał serca oraz śmiertelność całkowitą. Korzyści kliniczne narastają w czasie i obejmują również redukcję zdarzeń nawrotowych. Profil bezpieczeństwa wymaga indywidualnej oceny ryzyka krwawienia oraz tolerancji duszności. Wyniki PLATO stały się podstawą rekomendacji w wytycznych leczenia pacjentów z ACS [14-19].

1.3.4. Prasugrel czy tikagrelor

Po zatwierdzeniu prasugrelu i tikagreloru w Unii Europejskiej, kolejne aktualizacje wytycznych ESC zaczęły jednoznacznie preferować te leki nad kłopidogrelem u pacjentów z ACS, o ile nie występują przeciwwskazania. Wytyczne z 2017 roku dotyczące leczenia STEMI oraz aktualizacja ESC/EACTS dotycząca DAPT ugruntowały zasadę 12-miesięcznej DAPT jako standardu postępowania [2,3]. Jednocześnie wprowadzono koncepcję indywidualizacji czasu trwania DAPT w zależności od ryzyka krwawienia i ryzyka zakrzepowego, co zapoczątkowało bardziej spersonalizowane podejście do leczenia [5].

Publikacja badania iSAR-REACT 5 w 2019 roku ponownie zmieniła dynamikę debaty dotyczącej wyboru inhibitora P2Y₁₂. Jest to pierwsze randomizowane badanie kliniczne, które bezpośrednio porównało tikagrelor i prasugrel u pacjentów z ACS planowanych do strategii inwazyjnej [20].

iSAR-REACT 5 było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym o otwartej etykiecie, z zaślepioną oceną punktów końcowych. Do badania włączono 4018 pacjentów z ACS (zarówno z uniesieniem odcinka ST, jak i bez uniesienia ST), u których planowano diagnostykę i leczenie inwazyjne. Chorzy byli losowo przydzielani do leczenia tikagrelorem lub prasugrelem, zgodnie z aktualnymi charakterystykami produktów leczniczych i zaleceniami klinicznymi. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był złożony wskaźnik obejmujący zgon, zawał serca lub udar mózgu w ciągu 12 miesięcy, natomiast głównym punktem końcowym bezpieczeństwa były duże krwawienia. Wyniki iSAR-REACT 5 wykazały istotną przewagę prasugrelu nad tikagrelorem w zakresie głównego złożonego punktu końcowego. Zdarzenie pierwotne wystąpiło u 9,3% pacjentów leczonych tikagrelorem

oraz u 6,9% pacjentów otrzymujących prasugrel, co odpowiadało 36% względnemu wzrostowi ryzyka w grupie tikagreloru. Różnica ta była powodowana głównie przez większą częstość zawałów serca, a w mniejszym stopniu przez różnice w śmiertelności i udarach mózgu. Istotnym i zaskakującym klinicznie wynikiem był brak istotnych różnic w częstości dużych krwawień pomiędzy grupami tikagreloru i prasugrelu [20].

Jedna z analiz pochodnych iSAR-REACT 5 oceniała, czy pora przyjęcia do szpitala (godziny dzienne vs nocne/weekendowe) wpływa na względną skuteczność i bezpieczeństwo tikagreloru i prasugrelu. Wykazano, że pacjenci zgłaszający się w godzinach „off-hours” mieli ogólnie gorsze rokowanie, jednak przewaga prasugrelu nad tikagrelorem była zachowana niezależnie od czasu przyjęcia [21].

Kolejna analiza dotyczyła wpływu wcześniejszego stosowania aspiryny i/lub kłopidogrelu przed hospitalizacją na skuteczność i bezpieczeństwo obu leków. Pacjenci przyjmujący leki przeciwplatekcyjne przed przyjęciem do szpitala charakteryzowali się wyższym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, jednak wcześniejsze leczenie nie modyfikowało względnej przewagi prasugrelu nad tikagrelorem [22].

Podsumowując, badanie iSAR-REACT 5 istotnie wpłynęło na postrzeganie względnej wartości tikagreloru i prasugrelu w leczeniu pacjentów ACS [20-22]. W przeciwieństwie do wcześniejszego przekonania o równoważności obu leków, badanie to wykazało przewagę prasugrelu w redukcji twardych punktów końcowych, bez wzrostu ryzyka poważnych krwawień. Wyniki te znalazły odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych ESC, które preferują prasugrel u pacjentów z ACS poddawanych PCI, o ile nie występują przeciwwskazania.

Jednocześnie analizy pochodne wskazują, że przewaga prasugrelu jest spójna w różnych sytuacjach klinicznych, niezależnie od czasu przyjęcia, wcześniejszego leczenia przeciwplatekcyjnego czy stopnia złożoności interwencji wieńcowej. Podkreśla to konieczność indywidualizacji terapii, z uwzględnieniem zarówno ryzyka niedokrwiennego, jak i krwawienia, ale także potwierdza, że w populacji pacjentów planowanych do strategii inwazyjnej prasugrel powinien być traktowany jako lek pierwszego wyboru [20-22].

Należy jednak pamiętać, że iSAR-REACT 5 ma szereg poważnych ograniczeń. Choć analiza zgodna z zasadą intention-to-treat (ITT) jest standardem w randomizowanych badaniach klinicznych, w to przypadku iSAR-REACT 5 jej zastosowanie może prowadzić do istotnego zniekształcenia wyników. Znaczna część pacjentów nie otrzymywała przypisanego leczenia już w momencie wypisu ze szpitala lub przerywała terapię w trakcie obserwacji. Łącznie ponad 30% uczestników uwzględnionych w analizie końcowej nie było faktycznie

leczonych zgodnie z randomizacją [24]. Natomiast w analizie „on-treatment”, obejmującej wyłącznie pacjentów rzeczywiście przyjmujących przypisany lek po wypisie, różnica pomiędzy ramionami przestała być istotna statystycznie. Ponadto w analizie bezpieczeństwa wykluczono znaczną liczbę pacjentów – w sposób nierównomierny pomiędzy ramionami badania i bez jednoznacznego uzasadnienia metodologicznego. W efekcie interpretacja podobnej częstości dużych krwawień w obu grupach jest utrudniona, a wiarygodność wyników tego badania pozostaje przedmiotem dyskusji [20,23-25].

Istotnym głosem w dyskusji nad wyborem pomiędzy prasugrelem a tikagrelorem u pacjentów z ACS jest metaanaliza sieciowa opublikowana w 2020 roku, która uwzględnia wyniki badania iSAR-REACT 5 [26]. Jej celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych inhibitorów receptora P2Y12 – kłopidogrelu, tikagreloru oraz prasugrelu – u pacjentów z ACS. Analiza objęła łącznie 12 badań randomizowanych z udziałem 52 816 chorych, co czyni ją jednym z największych i najbardziej kompletnych zestawień dowodów dotyczących nowoczesnej terapii przeciwplatekowej w ACS. Autorzy metaanalizy konkludują, że zarówno prasugrel, jak i tikagrelor zapewniają lepszą ochronę przed zdarzeniami niedokrwinnymi niż kłopidogrel, kosztem zwiększonego ryzyka krwawień. Jednocześnie jedynie tikagrelor wykazał istotną redukcję śmiertelności w porównaniu z kłopidogrelem, podczas gdy pomiędzy prasugrelem i tikagrelorem nie stwierdzono istotnych różnic ani w zakresie skuteczności, ani bezpieczeństwa w analizie sieciowej [26]. Wyniki te podkreśliły niespójność dostępnych danych i konieczność ostrożnej interpretacji wyników pojedynczych badań [27-29].

Pomimo kontrowersji, wytyczne ESC z 2020 roku dotyczące NSTEMI-ACS oraz kompleksowe wytyczne z 2023 roku uwzględniły wyniki iSAR-REACT 5, rekomendując rozważenie prasugrelu w preferencji do tikagreloru u pacjentów kwalifikowanych do PCI. Jednocześnie utrzymano zasadę ogólną preferowania silnych inhibitorów P2Y12 nad kłopidogrelem [2-5].

Ważnym źródłem informacji naukowej są duże rejestry, które weryfikują wyniki randomizowanych badań klinicznych w praktyce klinicznej. Jednym z największych, rozpoznawalnych na świecie rejestrów ostrych zespołów wieńcowych jest polski rejestr PL-ACS.

1.4. Rejestr PL-ACS

Rejestr PL-ACS został zainicjowany w 2003 roku jako krajowy, prospektywny, wieloośrodkowy rejestr obejmujący pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrych zespołów

wieńcowych (ACS —*acute coronary syndromes*) w Polsce, prowadzony we współpracy Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dane są wprowadzane bezpośrednio przez lekarzy prowadzących na formularzach elektronicznych, a protokół badań jest zgodny z międzynarodowymi standardami danych rejestrowych (European Cardiology Audit and Registration Data Standards) [30]. Do grudnia 2024 roku zarejestrowano ponad 867 000 przypadków ostrych zespołów wieńcowych, co plasuje PL-ACS wśród największych tego typu baz europejskich. Rejestr jest prowadzony od 2003 r. w niemal wszystkich ośrodkach leczenia ACS w Polsce, z udziałem setek szpitali, co gwarantuje reprezentatywność i kompleksowość danych klinicznych [30].

Celem rejestru jest usprawnianie jakości leczenia chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi poprzez:

- Identyfikację i charakterystykę kliniczną pacjentów z ACS w całej Polsce.
- Ocena dostępności i wdrażania najnowocześniejszych strategii leczenia, m.in. inwazyjnych metod reperfuzji.
- Analizę determinantów wyboru terapii i opóźnień w dostępie do leczenia interwencyjnego.
- Monitorowanie zgodności z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz wytycznymi ESC i ACC/AHA.
- Oszacowanie śmiertelności wczesnej i odległej, oraz częstości powikłań po ACS w ujęciu regionalnym i ogólnokrajowym [31,32,33,34].

Ostatecznym celem jest zmniejszenie śmiertelności oraz poprawa rokowania chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi w Polsce poprzez identyfikację obszarów wymagających interwencji klinicznych i systemowych.

Rejestr PL-ACS realizuje swoje cele poprzez:

- Monitorowanie charakterystyki klinicznej, strategii leczenia i wyników klinicznych pacjentów z ACS w podziale na regiony Polski.
- Analizę trendów czasowych dotyczących leczenia, śmiertelności i powikłań.
- Porównania z innymi międzynarodowymi rejestrami, takimi jak: CRUSADE i NRM (USA), MINAP (Wielka Brytania), RIKS-HIA (Szwecja).

Dane z PL-ACS obejmują nie tylko informacje demograficzne i kliniczne, lecz także szczegółowe procedury terapeutyczne, czasy opóźnień, zastosowaną farmakoterapię oraz wyniki leczenia — co umożliwia kompleksowe analizy epidemiologiczne i jakościowe [35,36,37,38,39,40,41].

Wyniki analiz PL-ACS mają realny wpływ na funkcjonowanie systemu opieki zdrowotnej w Polsce. Między innymi:

- Pomogły określić rzeczywistą liczbę pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi w Polsce oraz regionalne różnice w dostępności leczenia.
- Monitorowały postęp nowoczesnej kardiologii interwencyjnej i farmakoterapii w Polsce— w tym dostępność PCI, czas do reperfuzji i zgodność z wytycznymi.
- Umożliwiły identyfikację barier w opiece nad pacjentami z NSTEMI i STEMI, m.in. niedostateczne użycie strategii inwazyjnych w określonych podgrupach priorytetowych.

Rejestr przyczynił się do poprawy systemowych strategii leczenia, w tym:

- Strategii transportowych do ośrodków PCI.
- Optymalizacji procesów logistycznych ratownictwa medycznego.
- Wdrażania najlepszych praktyk farmakologicznych zgodnych z wytycznymi ESC i ACC/AHA.
- Analizy danych PL-ACS zaowocowały licznymi publikacjami naukowymi, które poza międzynarodową rozpoznawalnością naukową istotnie przyczyniają się do poszerzania wiedzy na temat diagnostyki, terapii oraz wyników odległych pacjentów z ACS w praktyce klinicznej w Polsce [42,43,44,45,46,47,48,49,50,51]. Unikalność PL-ACS w skali Polski i Europy wynika z ciągłości zbierania danych od 2003 r. (co stanowi jeden z najdłuższych okresów rejestrowania ACS w Europie) oraz aktualizowanego zakresu danych, dostosowywanego do nowych standardów i procedur terapeutycznych bez utraty możliwości monitorowania trendów.

Podsumowując, Rejestr PL-ACS jest kluczowym narzędziem epidemiologicznym i jakościowym w ocenie ostrego zespołu wieńcowego w Polsce. Jego ogromna baza danych, długotrwałe prowadzenie oraz wysoka jakość informacji:

- umożliwiają dogłębną analizę leczenia i rokowania w ACS,
- wspierają wdrażanie i ocenę wytycznych klinicznych,
- przyczyniają się do globalnej wiedzy na temat najlepszych praktyk w opiece nad pacjentami z ostrymi zespołami wieńcowymi.

2. Cel

Głównym celem tego opracowania jest kompleksowa ocena leczenia inhibitorami receptora P2Y₁₂ pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym w Polsce w okresie od początku 2009 roku do końca 2024 w oparciu o dane z rejestru PL-ACS.

2.1. Cele cząstkowe

Główny cel będzie realizowany poprzez realizację celów cząstkowych:

1. Ocena struktury rozpoznań ACS z podziałem na STEMI, NSTEMI i UA
2. Analiza zmian częstości stosowania inhibitorów P2Y₁₂ w odniesieniu do zmian wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego
3. Porównanie odległej skuteczności, bezpieczeństwa oraz wyniku klinicznego netto stosowania kłopidogrelu, prasugrelu i tikagreloru u pacjentów z ACS
4. Szacowanie wpływu stosowania kłopidogrelu zamiast prasugrelu i tikagreloru na wielkość utraconych korzyści klinicznych u pacjentów z ACS
5. Porównanie prasugrelu i tikagreloru pod kątem szacowanej wielkości korzyści klinicznych u pacjentów z ACS

2.2. Hipotezy robocze

Należy oczekiwać, że wprowadzenie 4-tej uniwersalnej definicji zawału serca spowodowało zmianę struktury rozpoznań polegającą na wzroście częstości rozpoznawania NSTEMI, spadku częstości rozpoznawania UA, bez zmian częstości rozpoznawania STEMI

Zmiany wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego prawdopodobnie znajdują odzwierciedlenie w praktyce klinicznej powodując zmniejszenie częstości stosowania kłopidogrelu na korzyść prasugrelu oraz tikagreloru oraz preferowania wyboru prasugrelu ponad tikagrelorem.

Oczekiwana skuteczność prasugrelu i tikagreloru jest wyższa niż kłopidogrelu, natomiast kłopidogrel przewyższa prasugrel i tikagrelor pod kątem bezpieczeństwa u pacjentów z ACS. Prasugrel i tikagrelor zapewne nie różnią się pomiędzy sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Najlepszy wynik pod względem oceny efektu klinicznego netto jest spodziewany dla prasugrelu i tikagreloru, a najmniejszy dla kłopidogrelu u pacjentów z ACS.

Prawdopodobnie stosowanie kłopidogrelu zamiast prasugrelu i tikagreloru wiąże się z istotną szacunkową utratą korzyści klinicznych u pacjentów z ACS. Można oczekiwać, że szacowana wielkość korzyści klinicznych nie różni się pomiędzy prasugrelem i tikagrelorem.

3. Materiał i metody

3.1. Informacje ogólne

Badanie stanowi retrospektywną analizę danych zebranych prospektywnie w ramach ogólnopolskiego rejestru PL-ACS. Rejestr PL-ACS gromadzi szczegółowe informacje dotyczące diagnostyki, leczenia szpitalnego oraz długoterminowych wyników klinicznych pacjentów hospitalizowanych z powodu ACS w Polsce. Jest to oficjalny rejestr zlecony przez Ministerstwo Zdrowia, powiązany z systemem rozliczeniowym Narodowy Fundusz Zdrowia, będącego jedynym publicznym płatnikiem świadczeń opieki zdrowotnej w Polsce.

Dane do analiz zostały udostępnione przez prof. Mariusza Gąsiora ze Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu, który kieruje Rejestrem oraz prof. Przemysław Trzeciaka, który jest koordynatorem Rejestru. Dane opracowano we współpracy z prof. Michałem Skrzypkiem z wydziału Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w ramach projektu realizowanego przez dr. med. Julię Umińską z Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernia w Toruniu.

Do analizy włączono pacjentów hospitalizowanych z powodu ACS, którzy w trakcie hospitalizacji otrzymywali inhibitor receptora P2Y₁₂ oraz zostali wypisani ze szpitala z zaleceniem 12-miesięcznej podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT), obejmującej kwas acetylosalicylowy w małej dawce (75–100 mg raz dziennie) oraz jeden z inhibitorów P2Y₁₂: kłopidogrel (75 mg raz dziennie), prasugrel (10 mg raz dziennie) lub tikagrelor (90 mg dwa razy dziennie). Z analizy wykluczono pacjentów z niekompletnymi danymi dotyczącymi leczenia przeciwplatekowego w okresie hospitalizacji lub po wypisie.

Aby zachować spójność badań w obu analizowanych przedziałach czasowych do analizy włączono wyłącznie pacjentów, którzy w trakcie hospitalizacji otrzymywali ten sam inhibitor receptora P2Y₁₂, co przy wypisie, co stanowi niemal 90% pacjentów włączonych do rejestru PL-ACS, natomiast zgon w trakcie hospitalizacji oraz stosowanie doustnych antykoagulantów stanowiły kryteria wyłączenia z badania.

Początek okresu poddanego analizie ustalono na rok 2009, co było uzasadnione faktem dopuszczenia prasugrelu (jako pierwszej alternatywy dla kłopidogrelu) do stosowania na terenie Unii Europejskiej, w tym także w Polsce, do leczenia pacjentów z ACS.

Badanie przeprowadzono w dwóch okresach czasowych:

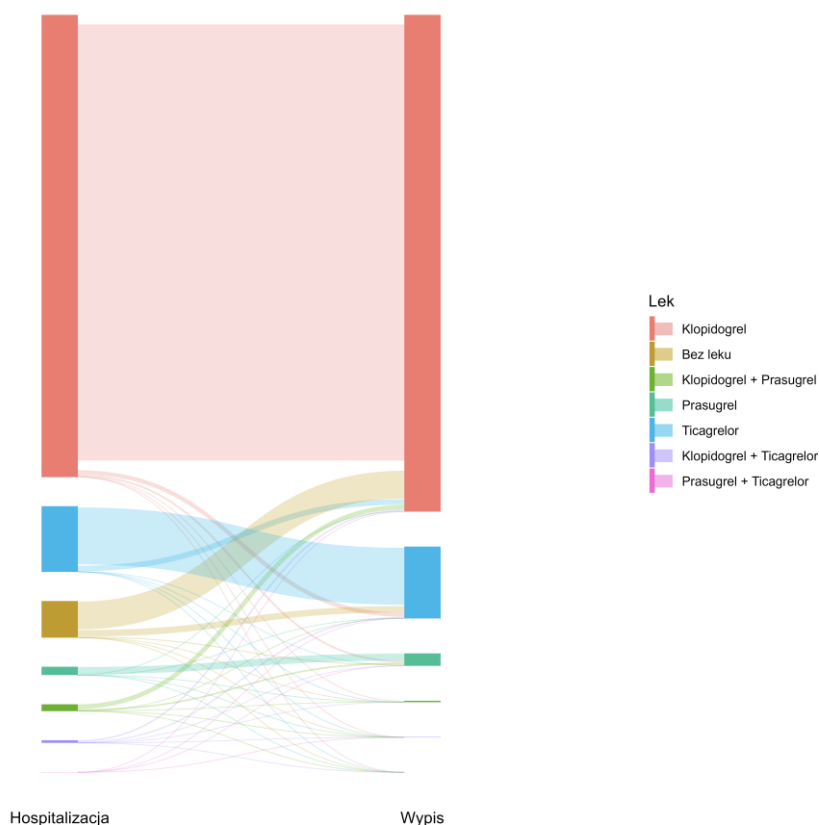
- I. Od 1 stycznia 2009 r. do 31 grudnia 2024 r. – do analiz niewymagających obserwacji odległej;

II. Od 1 stycznia 2009 r. do 31 grudnia 2022 r. – do analiz wymagających obserwacji odległej.

3.2. Analiza struktury rozpoznań ACS oraz częstości stosowania inhibitorów receptora P2Y12 w poszczególnych typach ACS

3.2.1. Materiał - Analiza struktury rozpoznań ACS oraz częstości stosowania inhibitorów receptora P2Y12 w poszczególnych typach ACS

Analizę przeprowadzono w grupie 465002 pacjentów z rozpoznaniem STEMI, NSTEMI lub UA. Na rycinie 1 przedstawiono poglądowo częstość stosowania poszczególnych inhibitorów receptora P2Y12 wśród pacjentów włączonych do rejestru PL-ACS w trakcie hospitalizacji oraz przy wypisie ze szpitala.



Rycina 1 Częstość stosowania poszczególnych inhibitorów receptora P2Y12 wśród pacjentów włączonych do rejestru PL-ACS w trakcie hospitalizacji oraz przy wypisie ze szpitala

3.2.2. Metody - Analiza struktury rozpoznania ACS oraz częstości stosowania inhibitorów receptora P2Y₁₂ w poszczególnych typach ACS

Analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem pakietów Statistica wersja 13.3 (StatSoft), SPSS imago Pro wersja 11.0 (Predictive Solutions) oraz Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation). Za istotne statystycznie uznawano wartości $p < 0,05$ (testy dwustronne). We wszystkich analizach raportowano 95% przedziały ufności (CI). Zmienne jakościowe przedstawiano jako liczebności bezwzględne oraz odsetki (%).

Analiza trendów czasowych - trendy stosowania inhibitorów receptora P2Y₁₂ (klopidogrel, tikagrelor, prasugrel oraz łącznie tikagrelor + prasugrel) analizowano przy użyciu regresji liniowej, dopasowanej do rocznych odsetków stosowania leków w latach 2018–2024.

Raportowano:

- roczną zmianę częstości stosowania (%/rok),
- 95% CI,
- współczynnik determinacji (R^2),
- wartość p testu F.

Porównania pomiędzy typami ACS - porównania rozkładu inhibitorów P2Y₁₂ pomiędzy podtypami ACS (STEMI, NSTEMI, UA) przeprowadzono z wykorzystaniem testu chi-kwadrat (χ^2). w przypadkach, gdy oczekiwane liczebności w komórkach tabeli były < 5 , stosowano poprawkę Yatesa lub dokładny test Fishera, zgodnie z obowiązującymi zasadami analizy statystycznej.

Analizy „przed vs po” przełomowych punktach czasowych - analizy porównawcze przeprowadzono niezależnie dla trzech punktów przełomowych: 2017, 2019 oraz 2020, każdorazowo:

- z wyłączeniem roku granicznego,
- z osobną analizą dla poszczególnych podtypów ACS.

Dla porównań binarnych typów ACS oraz poszczególnych leków (klopidogrel, tikagrelor, prasugrel oraz łącznie tikagrelor + prasugrel) wykonywano niezależne testy χ^2 dla każdej kombinacji lek/podtyp ACS a wartości p raportowano jako miarę różnicy rozkładu terapii. Dodatkowo, tam gdzie było to zasadne, obliczano ilorazy szans (OR) wraz z 95% CI dla stosowania klopidogrelu, prasugrelu lub tikagreloru „przed” i „po” dla określonych punktów czasowych.

Wszystkie analizy zostały zweryfikowane pod kątem spójności i powtarzalności wyników pomiędzy wykorzystywanymi programami statystycznymi. Wyniki raportowano zgodnie z wytycznymi dotyczącymi raportowania analiz statystycznych w badaniach biomedycznych, a interpretację przeprowadzono w odniesieniu do dat publikacji kluczowych dokumentów, które mogły wpływać na decyzje terapeutyczne w praktyce klinicznej z wyłączeniem z analizy roku publikacji dokumentu stanowiącego punkt odniesienia.

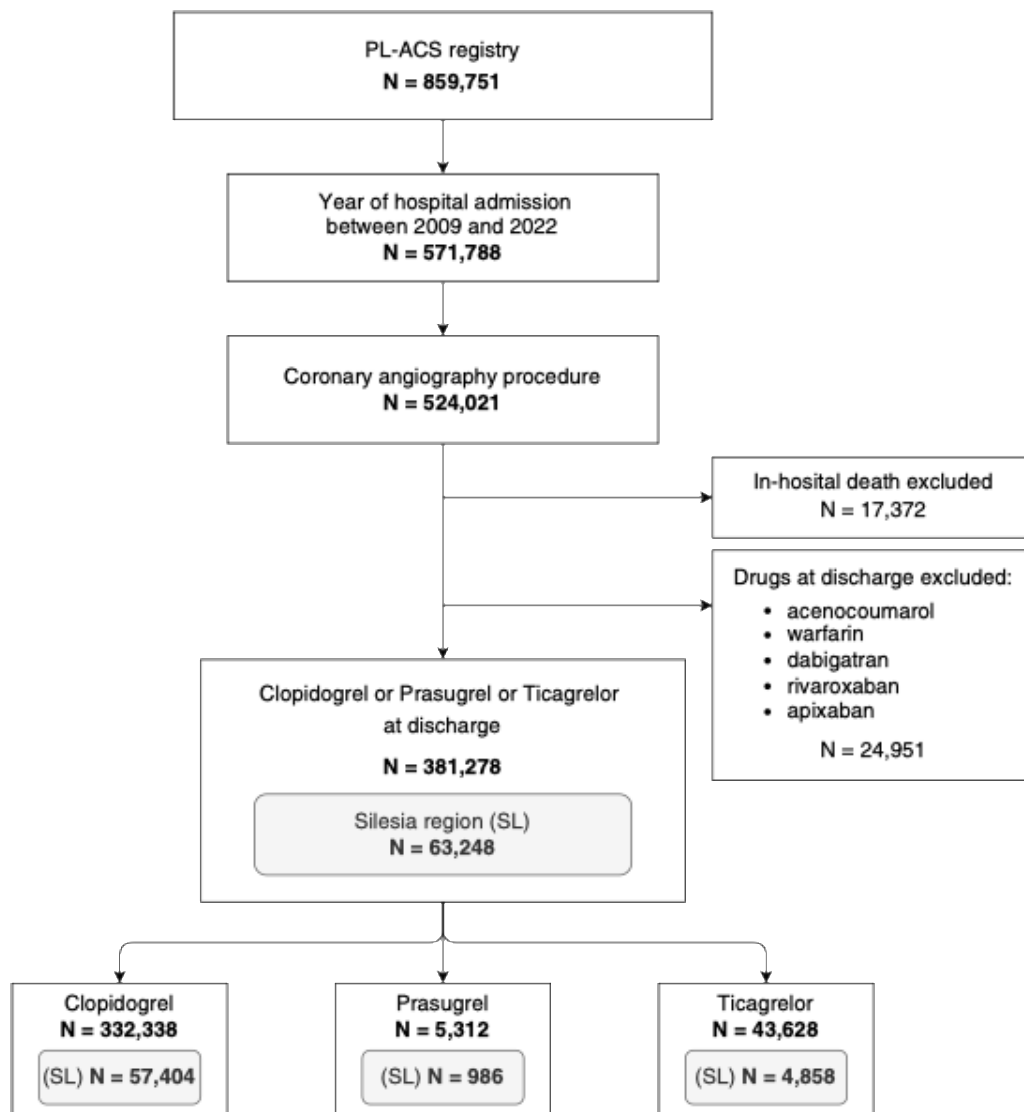
3.3. Analiza wyników 12-miesięcznej obserwacji klinicznej w zależności od stosowanego inhibitora receptora P2Y₁₂

3.3.1. Materiał - Analiza wyników 12-miesięcznej obserwacji klinicznej w zależności od stosowanego inhibitora receptora P2Y₁₂

Do analizy wyników odległych włączono łącznie 381 278 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (ACS) w szpitalach w Polsce w okresie od 1 stycznia 2009 r. do 31 grudnia 2022 r. w całej analizowanej populacji dominującym inhibitorem receptora P2Y₁₂ stosowanym w trakcie hospitalizacji i zalecanym przy wypisie był kłopidogrel, który otrzymało 332 338 pacjentów (87,2%). Prasugrel stosowano u 5 312 pacjentów (1,4%), natomiast tikagrelor u 43 628 pacjentów (11,4%) (Rycina 3.2).

Dla populacji ogólnopolskiej (PL) dostępne są wyłącznie dane dotyczące śmiertelności odległej z dowolnej przyczyny, natomiast dane dotyczące występowania ponownych zawałów, udarów oraz krwawień w obserwacji odległej są dostępne wyłącznie dla populacji województwa śląskiego (SL).

W podanalizie obejmującej województwo śląskie (SL), spośród 63 248 pacjentów z ACS, 57 404 (90,8%) było leczonych kłopidogrelem, 986 (1,6%) prasugrelem oraz 4 858 (7,7%) tikagrelorem (rycina 2).



Rycina 2. Schemat doboru pacjentów z ACS w całej populacji polskiej (PL, n = 381 278 pacjentów) oraz w całej populacji województwa śląskiego (SL; n = 63 248 pacjentów).

3.3.2. Metody - Analiza wyników 12-miesięcznej obserwacji klinicznej w zależności od stosowanego inhibitora receptora P2Y12

Pierwotnym punktem końcowym badania był zgon z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu jednego roku od wypisu ze szpitala. Status życiowy pacjentów oraz daty zgonów pozyskiwano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia, wykorzystując numer PESEL. Ze względu na obligatoryjny charakter stosowania numeru PESEL w systemie ochrony zdrowia, rejestr zgonów uznaje się za kompletny, jednak nie podlega on niezależnej weryfikacji. Przyczyny zgonów nie były przedmiotem analizy.

Drugorzędowym punktem końcowym skuteczności był złożony punkt końcowy MACE (major adverse cardiovascular events), definiowany jako wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek

przyczyny, ponownego zawału serca lub udaru mózgu. Częstość występowania poszczególnych składowych tego punktu końcowego analizowano również oddzielnie.

Drugorzędowym punktem końcowym bezpieczeństwa było wystąpienie jakiegokolwiek krwawienia zgłoszonego w trakcie obserwacji.

Złożony punkt końcowy netto (net clinical outcome) definiowano jako wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału serca, udaru mózgu lub krwawienia w okresie jednego roku od wypisu ze szpitala.

Rozpoznanie zawału serca opierano na obowiązującej uniwersalnej definicji zawału mięśnia sercowego opracowanej przez European Society of Cardiology, przy czym zdarzenie to identyfikowano jako rehospitalizację z rozpoznaniem zawału serca kodowanym według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 (kody i21.x).

Udar mózgu definiowano jako rehospitalizację z rozpoznaniem udaru niedokrwinnego lub nieokreślonego, kodowaną odpowiednio jako i63.x lub i64 według ICD-10.

Powikłania krwotoczne obejmowały rehospitalizację z powodu krwawienia lub każde inne krwawienie zgłoszone przez pacjenta podczas wizyty kontrolnej, niezależnie od konieczności interwencji medycznej.

Częstość występowania pierwotnego punktu końcowego oceniano w populacji ogólnopolskiej (populacja PL). Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności i bezpieczeństwa analizowano w populacji pacjentów hospitalizowanych na terenie województwa śląskiego (populacja SL), dla której dostępne były kompletne dane dotyczące ACS, udarów mózgu oraz krwawień. Okres obserwacji wynosił jeden rok od wypisu ze szpitala.

Zmienne kategoryjne przedstawiano jako liczby bezwzględne i odsetki, a różnice pomiędzy grupami oceniano przy użyciu testu χ^2 . Zmienne ciągłe prezentowano jako średnie $\pm$ odchylenie standardowe lub mediany z zakresem międzykwartylowym, a porównania pomiędzy grupami wykonywano odpowiednio testem t-Studenta (dla rozkładu normalnego) lub testem w Ilcoxona/Manna-Whitneya (dla rozkładu nienormalnego). Normalność rozkładu oceniano przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Skumulowane częstości zdarzeń szacowano metodą Kaplana-Meiera, a różnice pomiędzy krzywymi przeżycia porównywano testem log-rank. Modele proporcjonalnych hazardów Coxa zastosowano do obliczenia ilorazów ryzyka (HR) wraz z 95% przedziałami ufności (CI) dla rocznych wyników klinicznych w zależności od stosowanego inhibitora P2Y₁₂.

W celu ograniczenia wpływu czynników zakłócających zastosowano dopasowanie według skłonności (propensity score matching), uwzględniające wiek, płeć, frakcję wyrzutową

lewej komory, cukrzycę, wywiad niewydolności serca oraz przewlekłą chorobę nerek. Dopasowanie przeprowadzono metodą odległości Mahalanobisa z promieniem kalipera 0,1 odchylenia standardowego.

Względne ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny obliczano zarówno dla populacji niedopasowanej, jak i po dopasowaniu metodą propensity score. Za istotne statystycznie uznawano wartości $p < 0,05$. Analizy statystyczne wykonano przy użyciu pakietu SAS w wersji 9.4 (SAS institute, Cary, NC, USA).

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka badanej populacji pacjentów z ACS w latach 2009–2024

Analizie poddano łącznie 456 002 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) hospitalizowanych w latach 2009–2024. W badanej kohorcie 31,4% pacjentów stanowili chorzy z STEMI, 41,8% z NSTEMI, natomiast 26,8% z niestabilną chorobą wieńcową (UA). Odsetek pacjentów z nieokreślonym typem ACS był znikomy (0,01%). Mężczyźni stanowili 65,0% całej populacji (Tabela 4.1.).

W momencie wypisu ze szpitala dominującym inhibitorem receptora P2Y₁₂ pozostawał kłopidogrel, który był przepisywany 85,5% pacjentów. Nowocześniejsze inhibitory P2Y₁₂ stosowano znacznie rzadziej: tikagrelor otrzymało 12,4%, a prasugrel jedynie 2,4% pacjentów (Tabela 1).

Tabela 1 Charakterystyka pacjentów z ACS (N = 456 002)

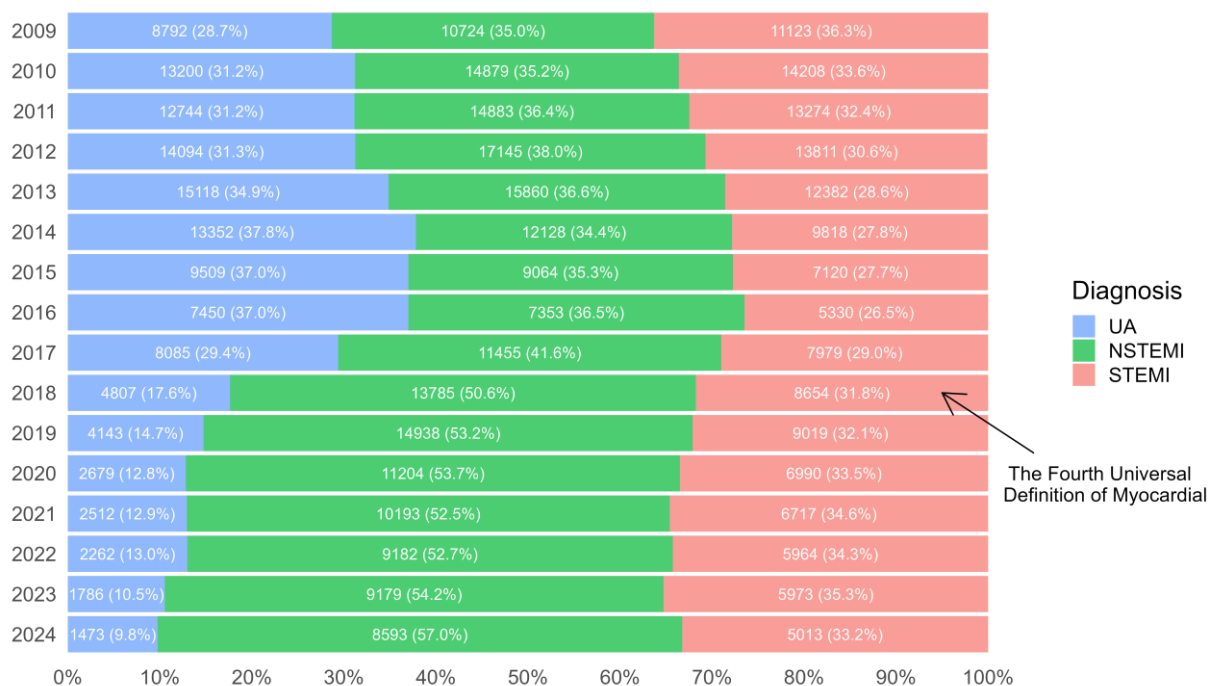
Charakterystyka	N = 456,002
Typ ACS	
STEMI	143,375 (31.4%)
NSTEMI	190,565 (41.8%)
UA	122,006 (26.8%)
Nieokreślony ACS	56 (0.01%)
Mężczyźni	296,570 (65.0%)
Lek przy wypisie	
Kłopidogrel	389,984 (85.5%)
Tikagrelor	56,448 (12.4%)
Prasugrel	10,828 (2.4%)

4.1.1. Zmiany struktury rozpoznań ACS w czasie

W okresie obserwacji zaobserwowano wyraźną zmianę struktury typów ACS, szczególnie po roku 2018. Do 2017 roku (z wyłączeniem 2018 r.) udział STEMI, NSTEMI i UA wynosił

odpowiednio 30,6%, 36,5% oraz 32,9%. Po 2018 roku proporcje te uległy istotnej zmianie i wynosiły 33,7% dla STEMI, 53,7% dla NSTEMI oraz jedynie 12,6% dla UA ($p<0,001$ dla wszystkich porównań).

Zmiany te odzwierciedlają przede wszystkim gwałtowny spadek rozpoznań UA oraz rosnący udział NSTEMI, co czasowo pokrywa się z wprowadzeniem Czwartej Uniwersalnej Definicji Zawału Serca [1] oraz zmianami w praktyce diagnostycznej (Rycina 3).



Rycina 3 Zmiany częstości występowania typów ACS w latach 2009–2024

4.1.2. Stosowanie inhibitorów P2Y12 w zależności od typu ACS

Analiza z podziałem na typ ACS wykazała, że kłopidogrel pozostawał najczęściej stosowanym lekiem we wszystkich podgrupach, jednak jego użycie istotnie różniło się pomiędzy typami zespołów wieńcowych. Najniższy odsetek stosowania kłopidogrelu obserwowano u pacjentów z STEMI (79,3%), wyższy w NSTEMI (84,5%), a najwyższy w UA (94,5%) (wszystkie porównania: $p<0,001$).

Z kolei tikagrelor był najczęściej stosowany u pacjentów z STEMI (18,5%), rzadziej w NSTEMI (12,9%) i sporadycznie w UA (4,3%). Prasugrel pozostawał lekiem stosowanym marginalnie, przy czym jego użycie było nieco częstsze w STEMI (2,5%) i NSTEMI (2,8%) niż

w UA (1,55%). Wszystkie różnice pomiędzy grupami były statystycznie istotne ($p < 0,001$) (Tabela 2).

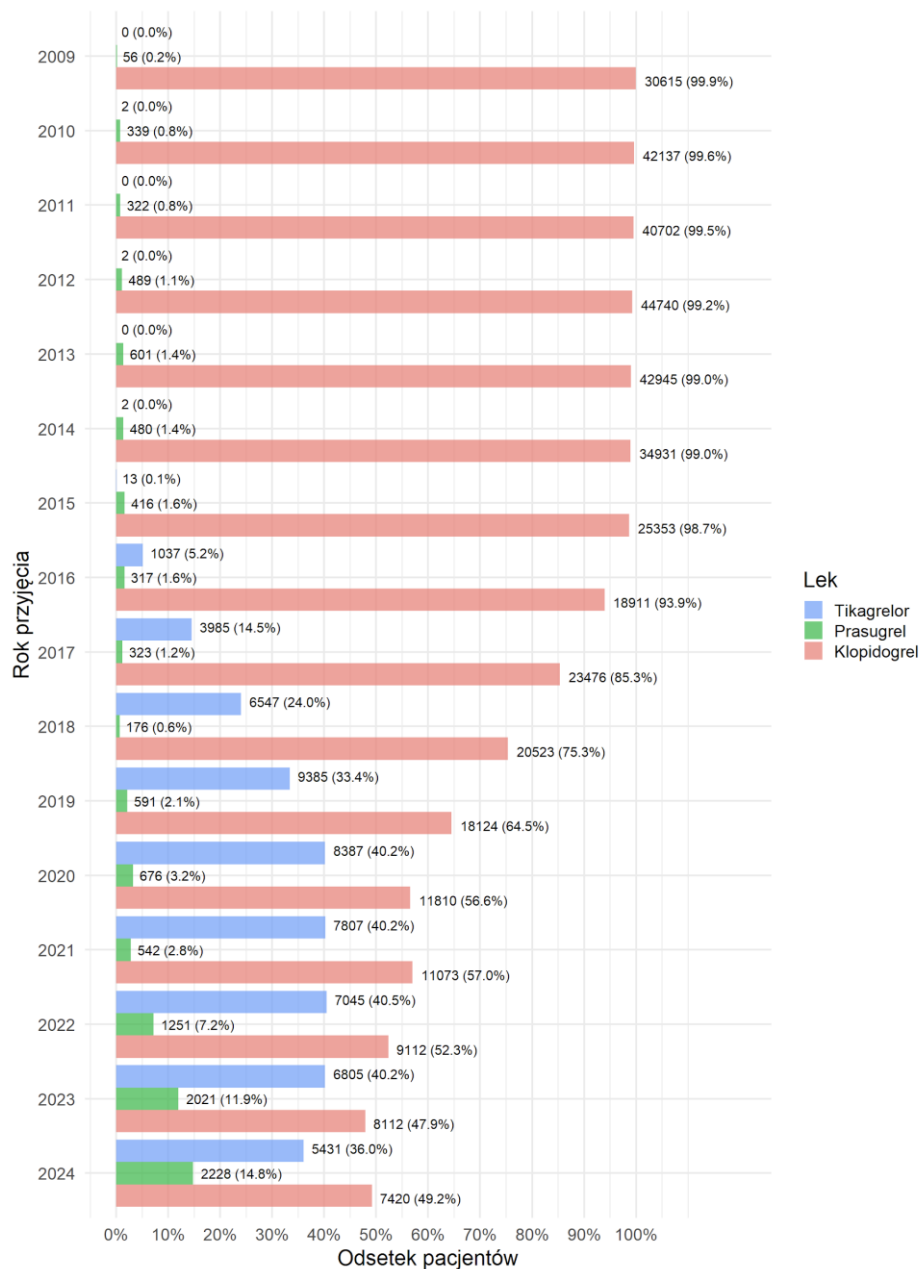
Tabela 2 Inhibitory P2Y12 stosowane przy wypisie w zależności od typu ACS

P2Y12 inhibitor	STEMI	NSTEMI	UA	p
Clopidogrel	113,662 (79.3%)	160,933 (84.5%)	115,333 (94.5%)	$p < 0.001$
Ticagrelor	26,574 (18.5%)	24,627 (12.9%)	5,247 (4.3%)	$p < 0.001$
Prasugrel	3,521 (2.5%)	5,421 (2.8%)	1,886 (1.55%)	$p < 0.001$

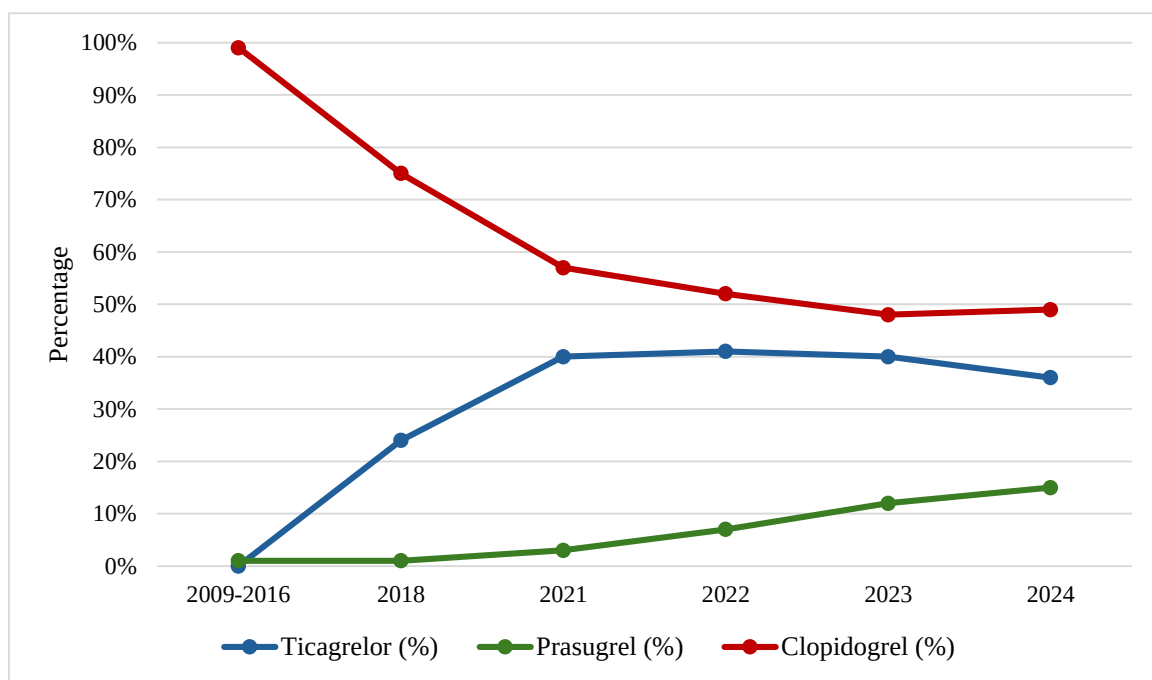
4.1.2.1. Trendy czasowe stosowania inhibitorów P2Y12

Analiza rocznych trendów terapeutycznych wykazała, że kłopidogrel pozostawał dominującym inhibitorem P2Y12 aż do 2022 roku. Dopiero po tym okresie łączny udział tikagreloru i prasugrelu przekroczył 50%, co wskazuje na stopniową, choć opóźnioną implementację zaleceń wytycznych.

Wzrost stosowania tikagreloru rozpoczął się około 2016 roku, natomiast prasugrelu dopiero po 2022 roku (Rycina 4). Analiza regresji liniowej dla lat 2018–2024 wykazała średnioroczny spadek stosowania kłopidogrelu o 4,68% (95% CI: –7,01 do –2,35; $R^2 = 0,932$; $p < 0,01$), przy jednoczesnym systematycznym wzroście stosowania nowocześniejszych inhibitorów P2Y12 (Rycina 5).



Rycina 4 Zmiany czasowe stosowania inhibitorów P2Y12 u pacjentów z ACS w latach 2009–2024



Rycina 5 Trendy czasowe stosowania inhibitorów P2Y12 u pacjentów z ACS w latach 2009–2024

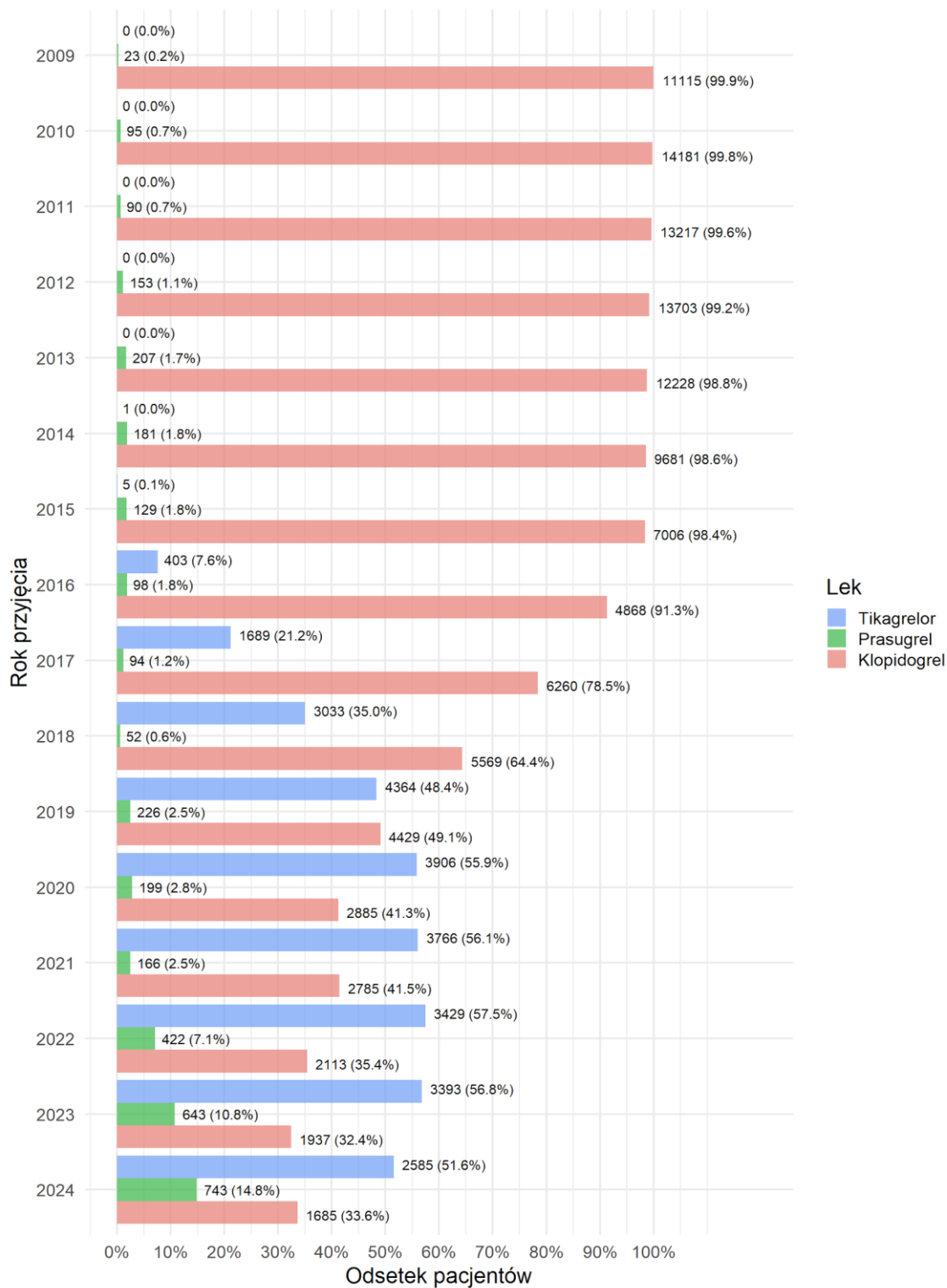
4.1.2.2. Różnice w trendach w zależności od typu ACS

Dynamika zmian terapeutycznych istotnie różniła się pomiędzy poszczególnymi typami ACS.

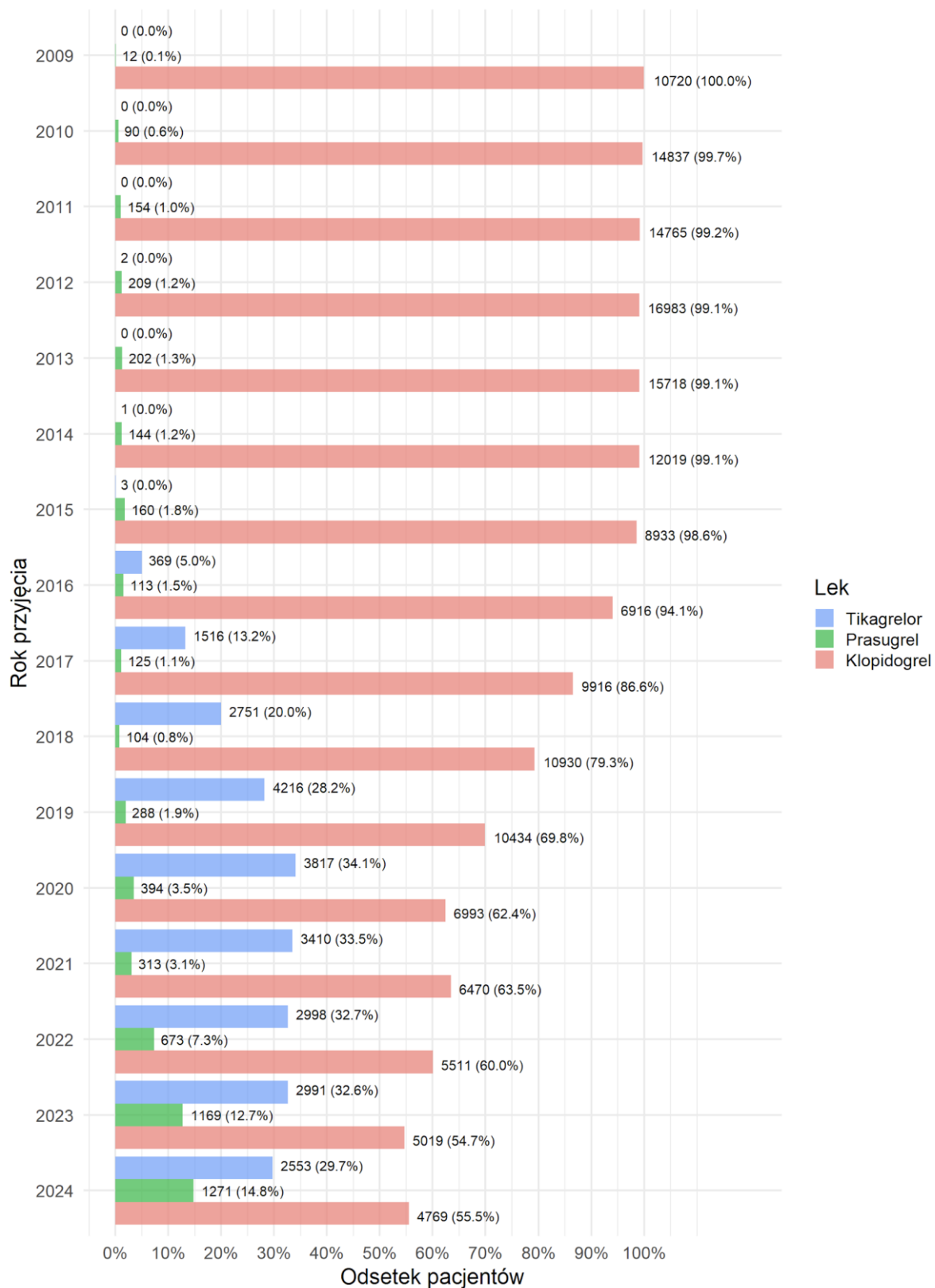
W STEMI tikagrelor pojawił się w praktyce klinicznej w 2016 roku i po 2019 roku stał się lekiem dominującym, natomiast stosowanie prasugrelu wzrosło do około 15% w 2024 roku (Rycina 6).

W NSTEMI proces ten przebiegał wolniej – udział tikagreloru osiągnął około 33% dopiero po 2020 roku, a prasugrel zaczął być częściej stosowany od 2022 roku (Rycina 7).

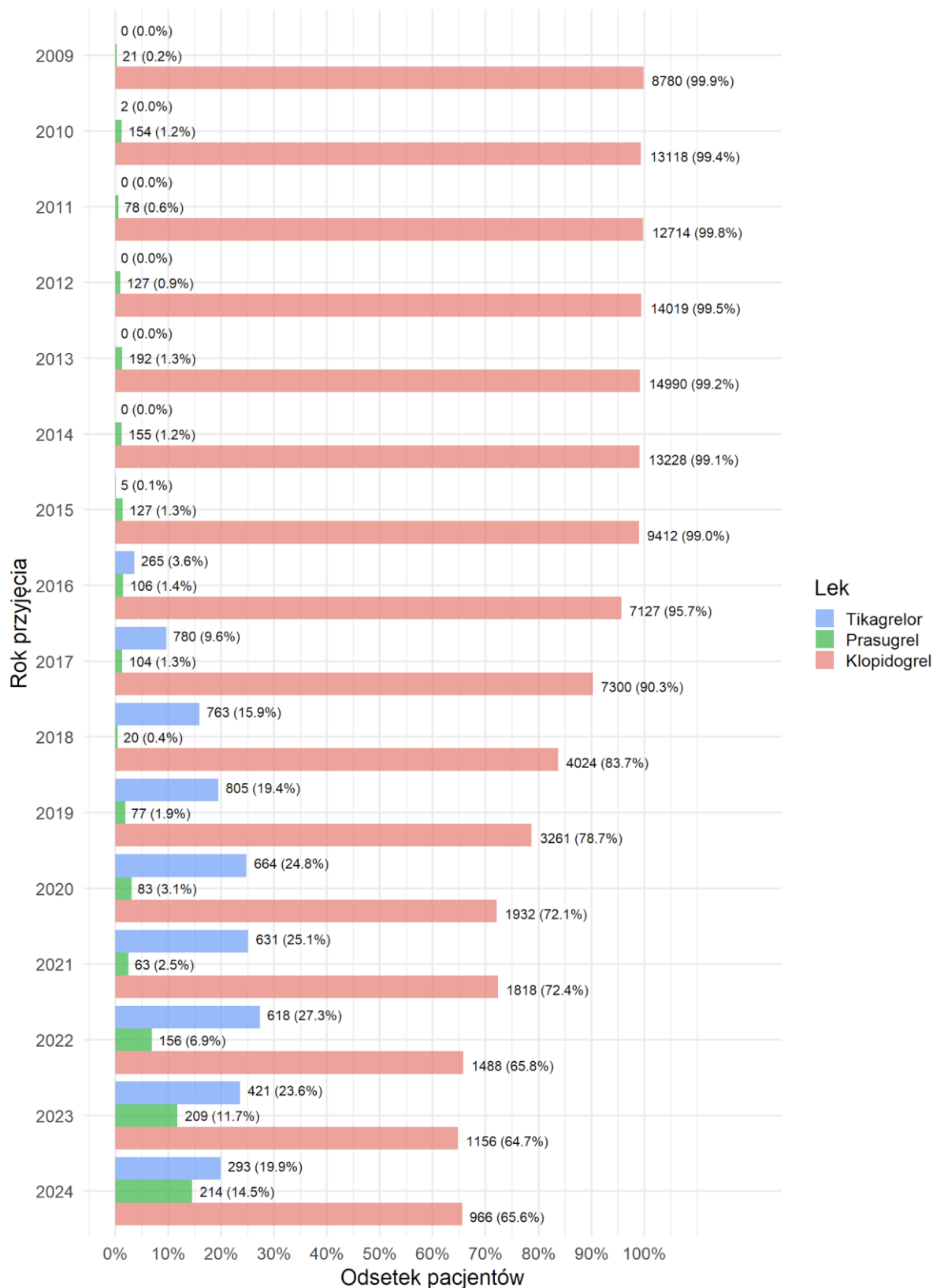
W UA kłopidogrel przez wiele lat pozostawał niemal jedynym stosowanym lekiem (>90% do 2018 r.), a mimo późniejszego wzrostu udziału nowocześniejszych inhibitorów, w 2024 roku nadal dominował (około 65%) (Rycina 8).



Rycina 6 Zmiany czasowe stosowania inhibitorów P2Y12 u pacjentów ze STEMI w latach 2009–2024



Rycina 7 Zmiany czasowe stosowania inhibitorów P2Y12 u pacjentów ze NSTEMI w latach 2009–2024



Rycina 8 Zmiany czasowe stosowania inhibitorów P2Y12 u pacjentów ze UA w latach 2009–2024

4.1.2.3. Wpływ wytycznych ESC i publikacji ISAR-REACT 5 na stosowanie inhibitorów P2Y12

Po publikacji wytycznych ESC 2017[2] (z wyłączeniem roku 2017) odnotowano istotny wzrost łącznego stosowania tikagreloru i prasugrelu we wszystkich typach ACS (Tabela 3). Kolejny istotny wzrost obserwowano po publikacji wyników badania ISAR-REACT 5 w 2019 roku [20]. w tym okresie szczególnie widoczny był relatywnie większy wzrost stosowania tikagreloru w porównaniu z prasugrelem, zwłaszcza u pacjentów z STEMI oraz UA (Tabela 4).

Po publikacji wytycznych ESC NSTE-ACS 2020 [3,4,] tikagrelor stał się dominującym inhibitorem P2Y12 zarówno w STEMI, jak i NSTEMI, przy jednoczesnym, choć wyraźnie mniejszym, wzroście stosowania prasugrelu. wzrosty te miały charakter statystycznie istotny i różniły się dynamiką pomiędzy typami ACS (Tabela 5).

Tabela 3 Stosowanie inhibitorów P2Y12 inhibitor przed i po 2017 (z wyłączeniem 2017) u pacjentów z ACS (STEMI, NSTEMI, UA)

Typ ACS	P2Y12 inhibitor	Przed 2017	Po 2017	p
STEMI	Tikagrelor	409 (0.5%)	24,476 (50.6%)	p <0.001
STEMI	Prasugrel	976 (1.1%)	2451 (5.1%)	p <0.001
STEMI	Klopidogrel	85,999 (98.4%)	21,403 (44.3%)	p <0.001
STEMI	Tikagrelor + Prasugrel	1385 (1.6%)	26,927 (55.7%)	p <0.001
NSTEMI	Tikagrelor	375 (0.3%)	22,736 (29.5%)	p <0.001
NSTEMI	Prasugrel	1084 (1.1%)	4212 (5.5%)	p <0.001
NSTEMI	Klopidogrel	100,891 (98.6%)	50,126 (65.0%)	p <0.001
NSTEMI	Tikagrelor + Prasugrel	1459 (1.4%)	26,948 (35.0%)	p <0.001
UA	Tikagrelor	272 (0.3%)	4195 (21.3%)	p <0.001
UA	Prasugrel	960 (1.0%)	822 (4.2%)	p <0.001
UA	Klopidogrel	93,388 (98.7%)	14,645 (74.5%)	p <0.001
UA	Tikagrelor + Prasugrel	1232 (1.3%)	5017 (25.5%)	p <0.001

Tabela 4 Stosowanie inhibitorów P2Y12 inhibitor przed i po 2019 (z wyłączeniem 2019) u pacjentów z ACS (STEMI, NSTEMI, UA)

Typ ACS	P2Y12 inhibitor	Przed 2019	Po 2019	p
STEMI	Tikagrelor	5131 (4.9%)	17,079 (55.7%)	p <0.001
STEMI	Prasugrel	1122 (1.1%)	2173 (7.1%)	p <0.001
STEMI	Klopidogrel	97,828 (94.0%)	11,405 (37.2%)	p <0.001
STEMI	Tikagrelor + Prasugrel	6263 (6.0%)	19,252 (62.8%)	p <0.001
NSTEMI	Tikagrelor	4642 (3.6%)	15,769 (32.6)	p <0.001
NSTEMI	Prasugrel	1313 (1.1%)	3820 (7.9%)	p <0.001
NSTEMI	Klopidogrel	121,737 (95.3%)	28,762 (59.5%)	p <0.001
NSTEMI	Tikagrelor + Prasugrel	5955 (4.7%)	19,589 (40.5%)	p <0.001
UA	Tikagrelor	1815 (1.7%)	2627 (24.5%)	p <0.001
UA	Prasugrel	1084 (1.0%)	725 (6.8%)	p <0.001
UA	Klopidogrel	104,712 (97.3%)	7360 (68.7%)	p <0.001
UA	Tikagrelor + Prasugrel	2899 (2.7%)	3352 (31.3%)	p <0.001

Tabela 5 Stosowanie inhibitorów P2Y12 inhibitor przed i po 2020 (z wyłączeniem 2020) u pacjentów z ACS (STEMI, NSTEMI, UA)

Typ ACS	P2Y12 inhibitor	Przed 2020	Po 2020	p
STEMI	Tikagrelor	9495 (8.4%)	13,173 (55.7%)	p <0.001
STEMI	Prasugrel	1348 (1.2%)	1974 (8.3%)	p <0.001
STEMI	Klopidogrel	102,257 (90.4%)	8520 (36.0%)	p <0.001
STEMI	Tikagrelor + Prasugrel	10,843 (9.6%)	15,147 (64.0%)	p <0.001
NSTEMI	Tikagrelor	8858 (6.2%)	11,952 (32.2%)	p <0.001
NSTEMI	Prasugrel	1601 (1.1%)	3426 (9.2%)	p <0.001
NSTEMI	Klopidogrel	132,171 (92.7%)	21,769 (58.6%)	p <0.001
NSTEMI	Tikagrelor + Prasugrel	10,459 (7.3%)	15,378 (41.4%)	p <0.001
UA	Tikagrelor	2620 (2.3%)	1963 (24.4%)	p <0.001
UA	Prasugrel	1161 (1.0%)	642 (8.0%)	p <0.001
UA	Klopidogrel	107,973 (96.7%)	5428 (67.6%)	p <0.001
UA	Tikagrelor + Prasugrel	3781 (3.3%)	2605 (32.4%)	p <0.001

4.2. Badana populacja pacjentów z ACS w latach 2009–2022

Wstępna analiza 381 278 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (ACS) w szpitalach w Polsce obejmowała 332 338 pacjentów leczonych kłopidogrelem (87,2%); 5 312 pacjentów, którzy otrzymywali prasugrel (1,4%) oraz 43 628 pacjentów, u których stosowano tikagrelor (11,4%). W analizie obejmującej województwo śląskie (SL), spośród 63 248 pacjentów z ACS, 57 404 (90,8%) było leczonych kłopidogrelem, 986 (1,6%) prasugrelem oraz 4 858 (7,7%) tikagrelor. Szczegółowa charakterystyka kliniczna dla populacji ogólnopolskiej (PL) została przedstawiona w tabeli 6.

Z uwagi na znaczne dysproporcje w trzech grupach pacjentów uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania przeprowadzono dopasowanie metodą propensity score (PS). Do dalszych analiz włączono 15 933 pacjentów w populacji PL (po 5 311 chorych w każdej z trzech grup terapeutycznych) oraz 2 949 pacjentów w populacji SL (po 983 pacjentów na każde ramię terapeutyczne). Charakterystykę kliniczną pacjentów po dopasowaniu PS przedstawiono w tabelach 7 i 8.

Tabela 6 Charakterystyka pacjentów w trakcie pierwotnej hospitalizacji z powodu ACS

Charakterystyka pacjentów w trakcie pierwotnej hospitalizacji z powodu ACS			
Populacja ogólnopolska (PL, n=381 278 pts)			
Characteristic	Clopidogrel (n=332,338)	Prasugrel (n=5,312)	Ticagrelor (n=43,628)
Age – years	66.38 (58.81 - 75.19)	62.86 (56.03 - 69.24)	64.01 (56.88 - 70.42)
Female sex – no. (%)	117,440 (35.3%)	1,459(27.5%)	12,174(27.9%)
BMI (kg/m ²)	27.64 (24.82 - 30.85)	27.78 (25.25 - 31.11)	27.92 (25.26 - 31.14)
Cardiovascular risk factors - no. (%)			
Diabetes mellitus	97,473 (30.3%)	1,541 (30.7%)	12,077 (29.5%)
Current smoker	84,251 (26.6%)	1,704 (36.6%)	15,240 (40.4%)

Arterial hypertension	25,2806 (77%)	3,799 (73.9%)	28,830 (70%)
Hypercholesterolemia	148,987 (45.9%)	2,732 (55.4%)	18,111 (46.9%)
Medical history - no. (%)			
Myocardial infarction	77,371 (23.6%)	1,304 (25.6%)	8,043 (19.6%)
PCI	73,519 (22.4%)	1,307 (25.7%)	7,947 (19.4%)
CABG	17,719 (5.4%)	268 (5.3%)	1,550 (3.8%)
Heart failure	26,287 (7.9%)	407 (7.7%)	2,507 (5.7%)
Stroke	12,262 (3.9%)	142 (2.8%)	1,182 (2.9%)
Chronic kidney disease	13,229 (4.2%)	190 (3.8%)	1,357 (3.3%)
Clinical status at admission			
LVEF - %	50 (44 - 56)	50.00 (45 - 55)	50 (43 - 55)
Blood pressure – mmHg			
Systolic	139 (120 - 150)	140 (120 - 151)	137 (120 - 150)
Diastolic	80 (70 - 90)	80 (70 - 90)	80 (70 - 90)
Cardiogenic shock – no. (%)	3,661 (1.1%)	48 (0.9%)	593 (1.4%)
Pulmonary oedema – no (%)	5,324 (1.6%)	66 (1.2%)	582 (1.3%)
in-hospital cardiac arrest – no (%)	2,021 (0.6%)	42 (0.8%)	351 (0.8%)
Out-of-hospital cardiac arrest (before admission)-no (%)	3,286 (1%)	74 (1.4%)	1,067 (2.4%)
Diagnosis at admission – no. (%)	101,124		
STEMI	(30.4%)	1,742 (32.8%)	20,433 (46.8%)
NSTEMI	128,420 (38.6%)	2,539 (47.8%)	18,786 (43.1%)
Unstable angina	102,733 (30.9%)	1,030 (19.4%)	4,400 (10.1%)
Treatment strategy in STEMI – no. (%)			
Primary PCI	95,866 (94.8%)	1,665 (95.6%)	18,574 (90.9%)
Treatment strategy in NSTEMI/UA – no. (%)			
PCI (up to 2 hours) 23186	53,392 (23.1%)	1,042 (29.2%)	7280 (31.4%)
PCI (up to 24 hours)	134,982 (58.4%)	2,138 (59.9%)	13401 (57.8%)

PCI (up to 72 hours)	34,901 (15.1%)	285 (8%)	2017 (8.7%)
Scheduled angiography after discharge	6,472 (2.8%)	82 (2.3%)	371 (1.6%)
Conservative	1,387 (0.6%)	21 (0.6%)	93 (0.4%)
CABG during index hospitalization – no (%)	4,985 (1.5%)	53 (1.0%)	524 (1.2%)
CABG scheduled after discharge – no (%)	13,958 (4.2%)	154 (2.9%)	829 (1.9%)

Tabela 7 Charakterystyka pacjentów w trakcie pierwotnej hospitalizacji z powodu ACS po dopasowaniu metodą propensity score. Populacja ogólnopolska (n=15,933 pts)

Charakterystyka pacjentów w trakcie pierwotnej hospitalizacji z powodu ACS po dopasowaniu metodą propensity score. Populacja ogólnopolska (n=15,933 pts)			
Characteristic	Clopidogrel (n=5,311)	Prasugrel (n=5,311)	Ticagrelor (n=5,311)
Age – years	62.36 (55.25 - 70.27)	62.86 (56.03 - 69.24)	62.90 (56.22 - 69.04)
Female sex – no. (%)	1430 (26.9%)	1459 (27.5%)	1457 (27.4%)
BMI (kg/m ²)	27.76 (24.93 - 30.86)	27.78 (25.25 - 31.11)	27.97 (25.39 - 31.21)
Weight <60 kg - no. (%)	206 (3.9%)	130 (2.4%)	158 (3.0%)
Cardiovascular risk factors - no. (%)			
Diabetes mellitus	1572 (29,6%)	1541(29.0%)	1529 (28.8%)
Current smoker	1759 (33.1%)	1704 (32.1%)	1800 (33,9%)
Arterial hypertension	3909 (73.6%)	3799 (71.5%)	3608 (67.9%)
Hypercholesterolemia	2395 (45.1%)	2732 (51.4%)	2278 (42.9%)
Medical history - no. (%)			
Myocardial infarction	1142 (21.5%)	1304(24.6%)	1134 (21.4%)
PCI	1025 (19.3%)	1307 (24.6%)	1152 (21.7%)
CABG	231 (4.4%)	268 (5.0%)	199 (3.7%)
Heart failure	406 (7.6%)	407 (7.7%)	417 (7.9%)

Stroke	180 (3.4%)	142(2.7%)	138 (2.6%)
Chronic kidney disease	184 (3.5%)	198 (3.7%)	191 (3.6%)
Peripheral artery disease	254 (4.8%)	260 (4.9%)	217 (4.1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	219 (4.1%)	190 (3.6%)	149 (2.8%)
Clinical status at admission			
LVEF - %	50 (44 - 56)	50 (45 - 55)	50 (44 - 55)
Blood pressure – mmHg			
Systolic	138 (120 - 150)	140 (120 - 151)	139 (121 - 153)
Diastolic	80 (70 - 90)	80 (70 - 90)	80 (71 -90)
Cardiogenic shock – no. (%)	56 (1.1%)	48 (0.9%)	57 (1.1%)
Pulmonary oedema – no (%)	80 (1.5%)	66 (1.2%)	64 (1.2%)
in-hospital cardiac arrest – no (%)	41 (0.8%)	42 (0.8%)	39 (0.7%)
Out-of-hospital cardiac arrest (before admission) – no (%)	57 (1.1%)	74 (1.4%)	116 (2.2%)
Diagnosis at admission – no. (%)			
STEMI	1738 (32.7%)	1742 (32.8%)	1729 (32.6%)
NSTEMI	2550 (48.0%)	2539 (47.8%)	2583 (48.6%)
Unstable angina	1023 (19.3%)	1030 (19.4%)	999 (18.8%)
Treatment strategy in STEMI – no. (%)			
Primary PCI	1665 (95.8%)	1665 (95.6%)	1617 (93.5%)
Facilitated PCI	19 (1.1%)	23 (1.3%)	14 (0.8%)
Rescue PCI	54 (3.1%)	54 (3.1%)	98 (5.7%)
Treatment strategy in NSTEMI/UA – no. (%) 3582			
PCI (up to 2 hours)	958 (26.8%)	1042 (29.2%)	1053 (29.4%)
PCI (up to 24 hours)	2001 (56.0%)	2138 (59.9%)	2085 (58.2%)
PCI (up to 72 hours)	511 (14.3%)	286 (8.0%)	340 (9.5%)
Scheduled angiography after discharge			
Conservative	82 (2.3%)	82 (2.3%)	75 (2.1%)
	21 (0.6%)	21 (0.6%)	29 (0.8%)

CABG during index hospitalization – no (%)	74 (1.4%)	53 (1.0%)	64 (1.2%)
CABG scheduled after discharge – no (%)	207 (3,9%)	154 (2.9%)	90 (1.7%)

Tabela 8 Charakterystyka pacjentów w trakcie pierwotnej hospitalizacji z powodu ACS po dopasowaniu metodą propensity score. Populacja śląska (n=2,949 pts)

Charakterystyka pacjentów w trakcie pierwotnej hospitalizacji z powodu ACS po dopasowaniu metodą propensity score. Populacja śląska (n=2,949 pts)			
Characteristic	Clopidogrel (n=983)	Prasugrel (n=983)	Ticagrelor (n=983)
Age – years	64.37 (57.50 - 71.65)	64.27 (57.41 - 70.57)	64.48 (57.49 - 70.38)
Female sex – no. (%)	319 (32.5%)	328 (33.4%)	309 (31.4%)
BMI (kg/m ²)	27.47 (25.35 - 30.67)	27.68 (25.35 - 30.86)	27.66 (25.27 - 29.75)
Cardiovascular risk factors - no. (%)			
Diabetes mellitus	262 (26.7%)	270 (27.5%)	302 (30.7%)
Current smoker	273 (27.8%)	264 (26.9%)	304 (30.9%)
Arterial hypertension	742 (75.5%)	689 (70.1%)	688 (70.0%)
Hypercholesterolemia	501 (51.0%)	475 (48.3%)	534 (54.3%)
Medical history - no. (%)			
Myocardial infarction	242 (24.6%)	281 (28.6%)	237 (24.1%)
PCI	248 (25.2%)	309 (31.4%)	255 (25.5%)
CABG	76 (7.7%)	63 (6.4%)	55 (5.6%)
Heart failure	91 (9.3%)	90 (9.2%)	82 (8.3%)
Stroke	33 (3.4%)	32 (3.3%)	30 (3.1%)
Chronic kidney disease	31 (3.2%)	42 (4.3%)	43 (4.4%)
Clinical status at admission			
LVEF - %	50 (45 - 55)	50 (43 - 55)	50 (45 - 55)
Blood pressure – mmHg			
Systolic	130 (120 - 150)	135 (120 - 150)	130 (120 - 150)
Diastolic	80 (74 - 90)	80 (70 - 88)	80 (71 - 90)

Cardiogenic shock – no. (%)	18 (1.8%)	14 (1.4%)	12 (1.2%)
Pulmonary oedema – no (%)	10 (1.0%)	11 (1.1%)	5 (0.5%)
in-hospital cardiac arrest – no (%)	8 (0.8%)	9 (0.9%)	13 (1.3%)
Out-of-hospital cardiac arrest (before admission) – no (%)	11 (1.1%)	17 (1.7%)	18 (1.8%)
Diagnosis at admission – no. (%)			
STEMI	300 (30.5%)	311 (31.6%)	291 (29.6%)
NSTEMI	432 (43.9%)	431 (43.8%)	446 (45.4%)
Unstable angina	251 (25.5%)	241 (24.5%)	246 (25.0%)
Treatment strategy in STEMI – no. (%)			
Primary PCI	300 (100%)	311 (100%)	291 (100%)
Treatment strategy in NSTEMI/UA – no. (%)			
PCI (up to 2 hours)	132 (19.3%)	162 (24.1%)	67 (18.6%)
PCI (up to 24 hours)	413 (60.4%)	444 (66.1%)	229 (63.8%)
PCI (up to 72 hours)	100 (14.7%)	56 (8.3%)	58 (16.2%)
Scheduled angiography after discharge	31 (4.6%)	3 (0.4%)	2 (0.6%)
Conservative	7 (1.0%)	7 (1.1%)	3 (0.8%)
CABG during index hospitalization – no (%)	10 (1.0%)	16 (1.6%)	29 (3.0%)
CABG scheduled after discharge – no (%)	41 (4.2%)	40 (4.1%)	26 (2.6%)

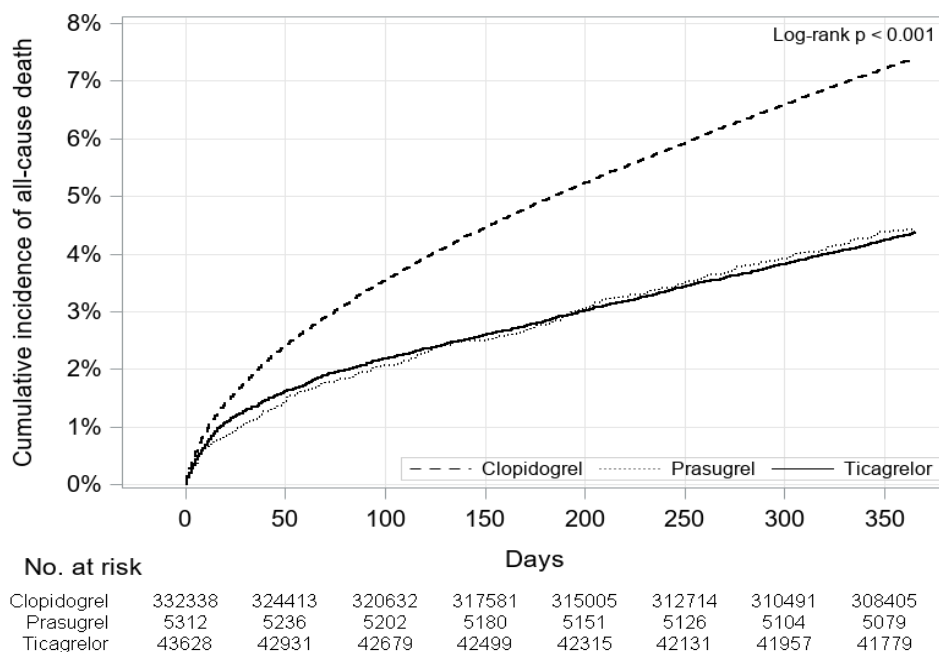
4.2.1. Wyniki 12-miesięcznej obserwacji klinicznej

4.2.1.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania

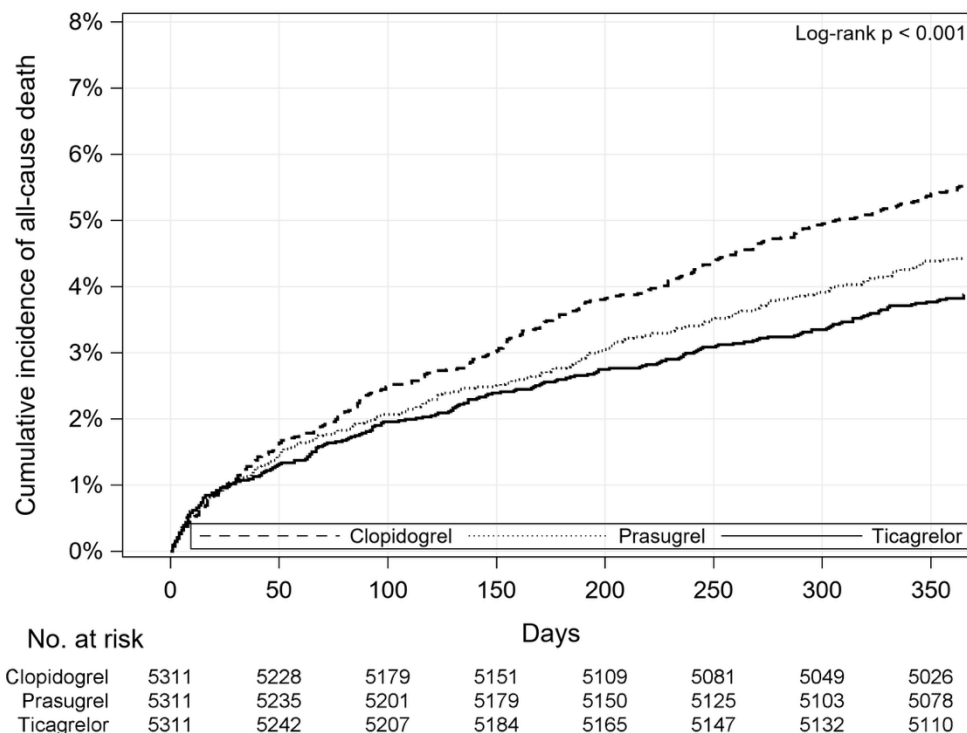
W całej analizowanej populacji (n = 381278) zgon z jakiegokolwiek przyczyny wystąpił u 24 606 pacjentów (7,4%) leczonych kłopidogrelem, u 236 pacjentów (4,4%) otrzymujących prasugrel oraz u 1907 pacjentów (4,4%) leczonych tikagrelorem.

Ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego nie różniło się istotnie pomiędzy grupą leczoną prasugrelem a grupą tikagreloru (HR 1,02; 95% CI 0,89–1,16; $p = 0,82$). Natomiast było ono istotnie wyższe w grupie kłopidogrelu w porównaniu zarówno z prasugrelem (HR 1,69; 95% CI 1,49–1,92; $p < 0,0001$), jak i z tikagrelem (HR 1,72; 95% CI 1,64–1,80; $p < 0,0001$) (rycina 9).

Po dopasowaniu PS częstość zgonów z jakiejkolwiek przyczyny wyniosła odpowiednio 293 (5,5%) w grupie kłopidogrelu, 236 (4,4%) w grupie prasugrelu oraz 206 (3,9%) w grupie tikagreloru. Leczenie tikagrelem oraz prasugrelem wiązało się z istotnie niższym ryzykiem zgonu w porównaniu z kłopidogrelem, z odpowiednimi wartościami HR 1,43 (95% CI 1,20–1,71; $p < 0,0001$) oraz 1,25 (95% CI 1,05–1,48; $p = 0,01$). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie śmiertelności całkowitej pomiędzy prasugrelem a tikagrelem (HR 1,15; 95% CI 0,95–1,38; $p = 0,15$) (rycina 10).



Rycina 9 Skumulowana częstość zgonów z dowolnej przyczyny w populacji ogólnopolskiej (PL, $n=381278$)



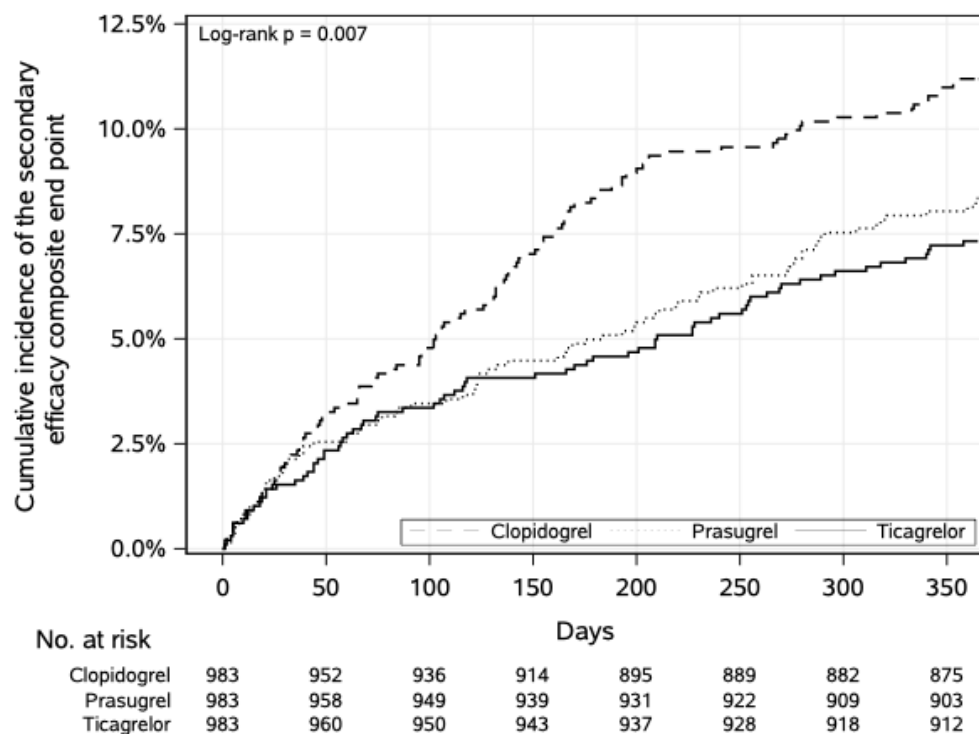
Rycina 10 Skumulowana częstość zgonów z dowolnej przyczyny w populacji ogólnopolskiej po dopasowaniu metodą propensity score (n=15933)

4.2.1.2. Drugorzędowe punkty końcowe badania

Z uwagi na znaczne dysproporcje w częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji ogólnej w całej Polsce oraz po dopasowaniu metodą propensity score, analizę występowania drugorzędowych punktów końcowych w populacji śląskiej przeprowadzono jedynie w po dopasowaniu porównywanych grup.

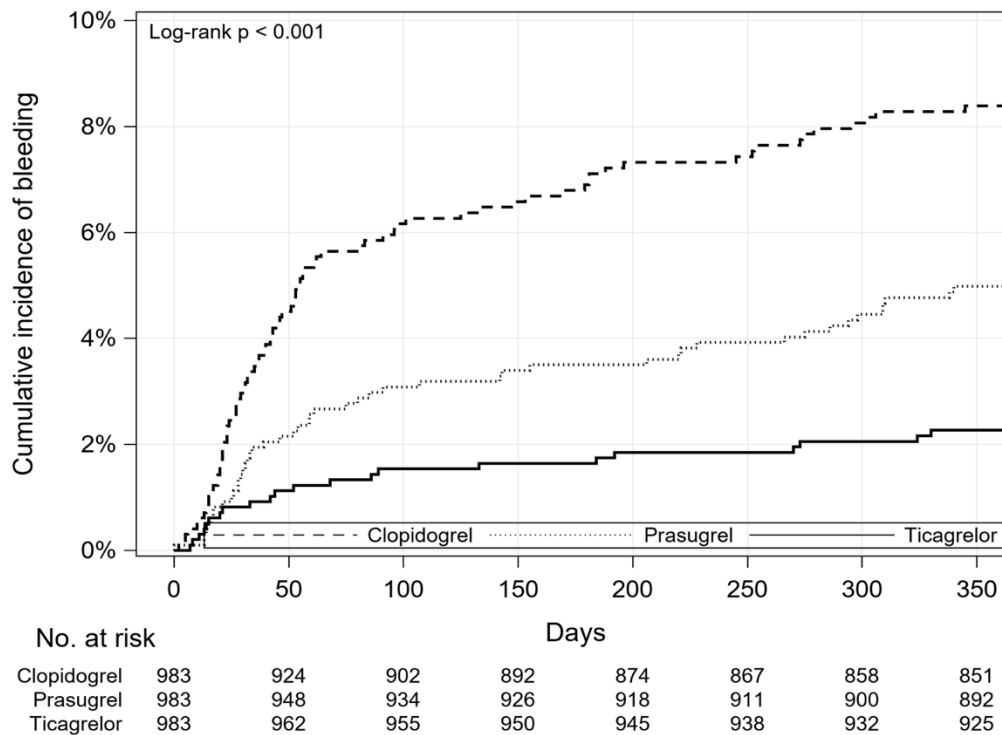
Drugorzędowy złożony punkt końcowy skuteczności, obejmujący zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca lub udar mózgu, oceniany w populacji SL po dopasowaniu PS, wystąpił u 110 pacjentów (11,2%) leczonych kłopidogrelem, 82 pacjentów (8,3%) otrzymujących prasugrel oraz 72 pacjentów (7,3%) leczonych tikagrelorem.

Leczenie kłopidogrelem wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego skuteczności w porównaniu zarówno z prasugrelem (HR 1,37; 95% CI 1,03–1,82; p = 0,03), jak i z tikagrelorem (HR 1,56; 95% CI 1,16–2,10; p = 0,003). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy prasugrelem a tikagrelorem (rycina 11).



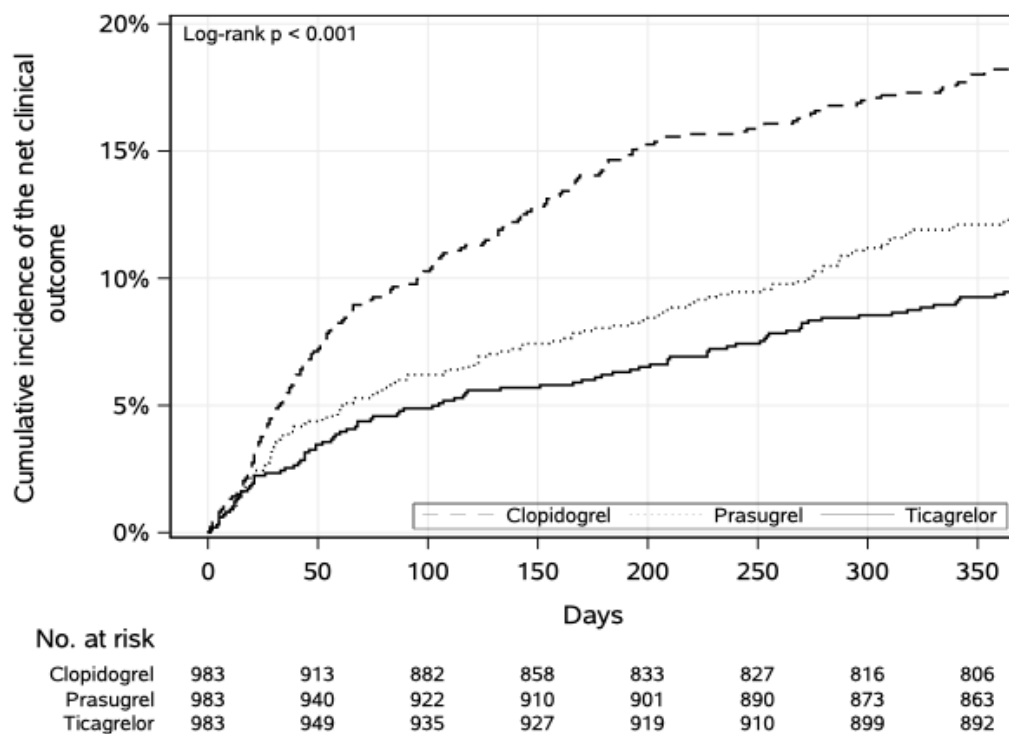
Rycina 11 Skumulowana częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca lub udar mózgu) w populacji śląskiej po dopasowaniu metodą propensity score (n=2949)

Drugorzędowy punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo, definiowany jako jakiegokolwiek krwawienie, występował najrzadziej w grupie tikagreloru ($p < 0,0001$). Ryzyko krwawień było istotnie wyższe u pacjentów leczonych kłopidogrelem w porównaniu zarówno z tikagrelorem, jak i z prasugrelem. Ponadto, prasugrel wiązał się z wyższym ryzykiem krwawień niż tikagrelor (rycina 12).



Rycina 12 Skumulowana częstość występowania krwawień w populacji śląskiej po dopasowaniu metodą propensity score ($n=2949$)

Ocena efektu klinicznego netto – złożony punkt końcowy obejmujący zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca, udar mózgu oraz jakiegokolwiek krwawienie w ciągu roku po wypisie ze szpitala, wykazała gorsze wyniki leczenia kłopidogrelem w porównaniu zarówno z prasugrelem, jak i z tikagrelorem. Co więcej, stwierdzono również niekorzystny wynik kliniczny netto dla prasugrelu w porównaniu z tikagrelorem (rycina 13).



Rycina 13 Skumulowana częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca, udar mózgu oraz krwawienie (efekt kliniczny netto) w populacji śląskiej po dopasowaniu metodą propensity score (n=2949)

Podsumowanie analizy drugorzędowych punktów końcowych oraz ich składowych poszczególnych składowych przedstawiono w tabelach 4.9. i 4.10.

Dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w populacji śląskiej stwierdzono istotne różnice częstości ich występowania.

Stwierdzono wyższość tikagreloru i prasugrelu nad kłopidogrelem w zakresie wszystkich drugorzędowych punktów końcowych. Ponadto odnotowano wyższość tikagreloru nad prasugrelem w odniesieniu do krwawień oraz efektu klinicznego netto.

Analiza składowych złożonego punktu końcowego wykazała niższe ryzyko zawału serca u pacjentów leczonych prasugrelem lub tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem, natomiast nie stwierdzono różnic w odniesieniu do częstości zgonów oraz udarów mózgu (tabele 9 i 10).

Tabela 9 Częstość występowania drugorzędowych klinicznych punktów końcowych w populacji śląskiej po dopasowaniu metodą propensity score (n=2949)

Częstość występowania drugorzędowych klinicznych punktów końcowych w populacji śląskiej po dopasowaniu metodą propensity score (n=2949)				
End Point	Clopidogrel (n=983)	Prasugrel (n=983)	Ticagrelor (n=983)	p
Secondary efficacy composite end point: death, myocardial infarction or stroke	110 (11.2%)	82 (8.3%)	72 (7.3%)	0.0079
Net clinical outcome: death, myocardial infarction, stroke or bleeding	179 (18.2%)	122 (12.4%)	93 (9.5%)	<0.0001
Secondary safety end point: bleeding	81 (8.2%)	48 (4.9%)	23 (2.3%)	<0.0001
All-cause death	56 (5.7%)	44 (4.5%)	38 (3.9%)	0,1472
Myocardial infarction	59 (6%)	38 (3.9%)	33 (3.4%)	0.0101
Stroke	11 (1.1%)	7 (0.7%)	9 (0.9%)	0,6386

Tabela 10 Analiza porównawcza drugorzędowych klinicznych punktów końcowych w populacji śląskiej po dopasowaniu metodą propensity score (n=2949)

Analiza porównawcza drugorzędowych klinicznych punktów końcowych w populacji śląskiej po dopasowaniu metodą propensity score (n=2949)						
End Point	Clopidogrel vs. Prasugrel		Clopidogrel vs. Ticagrelor		Prasugrel vs. Ticagrelor	
	Hazard Ratio (95%CI)	P value	Hazard Ratio (95%CI)	P value	Hazard Ratio (95%CI)	P value
Secondary efficacy end point: death, myocardial	1.37 (1.03 - 1.82)	0.0321	1.56 (1.16 - 2.1)	0.0033	1.14 (0.83 - 1.57)	0.4084

infarction or stroke						
Net clinical outcome: death, myocardial infarction, stroke or bleeding	1.53 (1.21 - 1.92)	0.0003	2.03 (1.58 - 2.61)	<0.0001	1.33 (1.02 - 1.74)	0.0381
Secondary safety end point: bleeding	1.73 (1.21 - 2.47)	0.0026	3.66 (2.3 - 5.81)	<0.0001	2.12 (1.29 - 3.49)	0.0030
Primary end point: all-cause death	1.18 (0.96 - 1.44)	0.1155	1.35 (1.09 - 1.67)	0.0052	1.15 (0.92 - 1.43)	0.2187
Myocardial infarction	1.58 (1.05 - 2.38)	0.0276	1.83 (1.19 - 2.8)	0.0056	1.16 (0.73 - 1.85)	0.5384
Stroke	1.58 (0.61 - 4.09)	0.3412	1.24 (0.51 - 2.99)	0.6355	0.78 (0.29 - 2.1)	0.6243

4.2.1.3. Szacowanie utraconych korzyści klinicznych z powodu decyzji terapeutycznych

Zakładając identyczne ryzyko zgonu jak w przypadku alternatywnych inhibitorów receptora P2Y₁₂, oszacowano liczbę nadmiarowych zgonów przypisywanych stosowaniu kłopidogrelu. W porównaniu z nowocześniejszymi inhibitorami P2Y₁₂ – tikagrelorom oraz prasugrelem – stosowanie kłopidogrelu wiązało się z istotnie większą liczbą zgonów w całej populacji PL.

W analizie obejmującej całą populację PL bezwzględna redukcja ryzyka (ARR) na korzyść tikagreloru i prasugrelu wyniosła odpowiednio 3,03 oraz 2,96 punktu procentowego, co przekłada się na liczbę pacjentów wymagających leczenia (NNT) równą 33 i 34. Oznacza to, że leczenie zaledwie 33–34 pacjentów tikagrelorom lub prasugrelem zamiast kłopidogrelu mogłoby zapobiec jednemu dodatkowemu zgonowi (tabela 11).

Po uwzględnieniu dopasowania metodą propensity score obserwowany efekt uległ osłabieniu, co należy interpretować jako konsekwencję bardziej jednorodnych charakterystyk klinicznych porównywanych grup. W populacji dopasowanej ARR wyniosła 1,64 oraz 1,07 punktu procentowego, a odpowiadające im wartości NNT wzrosły do 61 i 93, odpowiednio

dla porównań z tikagrelor i prasugrel. Pomimo tego osłabienia efektu, korzyść kliniczna związana z zastosowaniem nowoczesnych inhibitorów P2Y12 pozostała wyraźna i klinicznie istotna (tabela 4.11.).

Tabela 11 Szacowany nadmiar zgonów, bezwzględna redukcja ryzyka (ARR), liczba pacjentów wymagających leczenia (NNT), frakcja przypisywalna wśród narażonych (PAF exposed) dla kłopidogrelu w porównaniu z tikagrelor i prasugrel

Porównanie	Populacja	Oczekiwana liczba zgonów dla komparatora	Obserwowana liczba zgonów dla kłopidogrelu	Nadmiar zgonów	ARR (pp)	NNT	PAF exposed
Kłopidogrel vs. Tikagrelor	Whole PL population	14,527	24,606	10,079	3.03	33	41.0%
Kłopidogrel vs. Prasugrel	Whole PL population	14,765	24,606	9,841	2.96	34	40.0%
Kłopidogrel vs. Tikagrelor	PS-matched PL population	206	293	87	1.64	61	29.7%
Kłopidogrel vs. Prasugrel	PS-matched PL population	236	293	57	1.07	93	19.5%

ARR – absolute risk reduction (percentage points); NNT – number needed to treat; PAF exposed – proportion of potentially preventable deaths among clopidogrel users; PS – propensity score

Istotnym uzupełnieniem tej analizy jest ocena frakcji przypisywalnej wśród narażonych (PAF exposed), która odzwierciedla odsetek potencjalnie możliwych do uniknięcia zgonów w grupie pacjentów leczonych kłopidogrel. w zależności od porównywanego leku

i analizowanej populacji, wartość ta wahała się od około 19,5% do nawet 41%, co wskazuje, że znaczna część obserwowanej śmiertelności mogła być konsekwencją wyboru mniej skutecznej strategii przeciwpłytkowej (tabela 4.11.).

Wyniki zaprezentowane a tabeli 4.12. w sposób ilościowy ilustrują skalę tzw. „utraconych korzyści klinicznych” wynikających z nadmiernego stosowania kłopidogrelu w populacji pacjentów z ACS. We wszystkich analizowanych punktach końcowych skala korzyści związanych ze stosowaniem tikagreloru i prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem była konsekwentnie większa w analizie całej populacji SL niż w kohorcie dopasowanej metodą propensity score. Osłabienie obserwowanego efektu po dopasowaniu sugeruje, że część przewagi nowoczesnych inhibitorów P2Y12 w analizie niekorygowanej może wynikać z różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów oraz selekcji leczenia w codziennej praktyce klinicznej. Niemniej jednak, nawet po uwzględnieniu tych czynników, kłopidogrel pozostawał związany z klinicznie istotnym nadmiarem zdarzeń niedokrwienych, krwawień oraz niekorzystnych wyników klinicznych netto.

W odniesieniu do wtórnego punktu końcowego (skuteczność), obejmującego zgon, zawał serca lub udar mózgu, oszacowane wartości absolutnej redukcji ryzyka (ARR) przekładały się na korzystne wartości liczby pacjentów wymagających leczenia (NNT) zarówno dla tikagreloru, jak i prasugrelu. Wyniki te podkreślają wymierną korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania silniejszych inhibitorów P2Y12 zamiast kłopidogrelu u odpowiednio dobranych pacjentów. Jednocześnie wartości frakcji przypisywalnej wśród narażonych (PAF_exposed) wskazywały, że znaczna część zdarzeń niedokrwienych obserwowanych u pacjentów leczonych kłopidogrelem mogła potencjalnie zostać uniknięta przy wyborze alternatywnej terapii przeciwpłytkowej.

Podobny schemat zależności zaobserwowano w analizie drugorzędowego punktu końcowego (bezpieczeństwo). Pomimo utrwalonego w praktyce klinicznej przekonania o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa kłopidogrelu, uzyskane wyniki wskazywały na wyższy odsetek zdarzeń krwotocznych w tej grupie w porównaniu z tikagrelorem i prasugrelem. Dodatkowo wartości ARR oraz istotne klinicznie wartości PAF_exposed dla krwawień podważają założenie o wyższej „bezpieczeństwie” kłopidogrelu, zwłaszcza w populacji pacjentów z ACS leczonych zgodnie ze współczesnymi standardami.

Tabela 12 Szacowany nadmiar zdarzeń, bezwzględna redukcja ryzyka (ARR), liczba pacjentów wymagających leczenia (NNT), frakcja przypisywalna wśród narażonych (PAF exposed) dla kłopidogrelu w porównaniu z tikagrelor i prasugrelem – drugorzędowy punkt

Punkt końcowy	Porównanie	Populacja	Oczekiwana liczba zdarzeń dla komparatora	Obserwowana liczba zdarzeń dla kłopidogrelu	Nadmiar zdarzeń	ARR (pp)	NNT	PAF exposed
Drugorzędowy punkt końcowy (skuteczność): zgon, zawał, udar	Kłopidogrel vs. Tikagrelor	Whole SL population	4,012	6,876	2,864	5.3	19	41.6%
	Kłopidogrel vs. Prasugrel	Whole SL population	5,204	6,876	1,672	3.1	32	24.3%
	Kłopidogrel vs. Tikagrelor	PS-matched SL population	72	110	38	3.9	26	34.5%
	Kłopidogrel vs. Prasugrel	PS-matched SL population	82	110	28	2.9	35	25.5%
Drugorzędowy punkt końcowy (bezpieczeństwo)	Kłopidogrel vs. Tikagrelor	Whole SL population	76	4,154	4,078	7.1	14	98.2%

wo): krwawienia	Klopidogrel vs. Prasugrel	Whole SL population	33	4,154	4,121	7.1	14	99.2%
	Klopidogrel vs. Tikagrelor	PS-matched SL population	23	81	58	5.9	17	71.6%
	Klopidogrel vs. Prasugrel	PS-matched SL population	48	81	33	3.3	30	40.7%
Efekt kliniczny netto: zgon, zawał, udar, krwawienia	Klopidogrel vs. Tikagrelor	Whole SL population	271	10,372	10,101	17.9	6	97.4%
	Klopidogrel vs. Prasugrel	Whole SL population	75	10,372	10,297	17.5	6	99.3%
	Klopidogrel vs. Tikagrelor	PS-matched SL population	93	179	86	8.7	12	48.0%
	Klopidogrel vs. Prasugrel	PS-matched SL population	122	179	57	5.8	17	31.8%

ARR – absolute risk reduction (percentage points); NNT – number needed to treat; PAF exposed – proportion of potentially preventable deaths among clopidogrel users; PS – propensity score

Analiza złożonego punktu końcowego netto, obejmującego zgon, zawał serca, udar mózgu lub krwawienie, jednoznacznie wykazała najmniej korzystny profil kliniczny kłopidogrelu. Nadmiar zdarzeń złożonych, w połączeniu z korzystnymi wartościami ARR i NNT przemawiającymi na korzyść tikagreloru i prasugrelu, uwidacznia straty spowodowane stosowaniem kłopidogrelu. Co istotne, wartości PAF_exposed dla punktu końcowego netto należały do najwyższych spośród wszystkich analizowanych punktów końcowych, co podkreśla skumulowany wpływ zarówno powikłań niedokrwiennych, jak i krwotocznych wynikających z suboptymalnego doboru terapii przeciwplatekowej (Tabela 12).

5. Dyskusja

5.1. Analiza struktury rozpoznań ACS oraz częstości stosowania inhibitorów receptora P2Y12 w poszczególnych typach ACS

W niniejszej ogólnopolskiej analizie obejmującej ponad 450 000 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (ACS) w latach 2009–2024 wykazaliśmy istotne, wielokierunkowe zmiany czasowe zarówno w epidemiologii ACS, jak i w rzeczywistym stosowaniu inhibitorów receptora P2Y12 w codziennej praktyce klinicznej. Zaobserwowane trendy ściśle korelują z kluczowymi przełomami w kryteriach diagnostycznych oraz z kolejnymi aktualizacjami zaleceń klinicznych publikowanych przez European Society of Cardiology w ciągu ostatnich dwóch dekad [1,2,3,5,52]. Uzyskane wyniki dostarczają kompleksowego obrazu tego, w jaki sposób narastające dowody naukowe, wyniki badań randomizowanych oraz rekomendacje towarzystw naukowych wspólnie kształtowały praktykę terapeutyczną w warunkach rzeczywistych.

5.1.1. Zmiany epidemiologii ACS w erze nowoczesnej diagnostyki

Jednym z najbardziej wyrazistych obserwowanych zjawisk była istotna zmiana struktury rozpoznań ACS po roku 2018, charakteryzująca się gwałtownym spadkiem częstości niestabilnej dławicy piersiowej (UA) oraz równoczesnym, wyraźnym wzrostem odsetka zawałów serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Zjawisko to pozostaje w pełnej zgodności z obserwacjami globalnymi i najprawdopodobniej odzwierciedla powszechne wdrożenie wysokoczułych oznaczeń troponiny sercowej, umożliwiających wykrycie nawet niewielkiego uszkodzenia mięśnia sercowego. w konsekwencji wielu pacjentów, którzy w przeszłości spełnialiby kryteria UA, obecnie klasyfikowanych jest jako NSTEMI [1,53].

Czwarta Uniwersalna Definicja Zawału Serca z 2018 roku formalnie włączyła dynamikę wysokoczułej troponiny do algorytmów diagnostycznych, definiując zawał serca jako kliniczne cechy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego współistniejące z jego uszkodzeniem, potwierdzonym co najmniej jedną wartością troponiny powyżej 99. percentyla górnej granicy normy oraz charakterystycznym wzrostem i/lub spadkiem jej stężenia [1]. Zmniejszenie niejednoznaczności diagnostycznych przyczyniło się do obserwowanego przesunięcia epidemiologicznego, uchwyconego zarówno w rejestrze PL-ACS, jak i w innych współczesnych

rejestrach europejskich [53]. Zmiany te mają bezpośrednie implikacje terapeutyczne, ponieważ intensywność leczenia przeciwplatekowego jest w dużej mierze determinowana oceną ryzyka niedokrwiennego, istotnie różniącego się pomiędzy STEMI, NSTEMI i UA [54,55,56,57,58].

5.1.2. Ewolucja wdrażania zaleceń dotyczących inhibitorów P2Y₁₂

W całym analizowanym okresie większość pacjentów z ACS była wypisywana ze szpitala z zaleceniem stosowania kłopidogrelu, jednak jego dominująca pozycja systematycznie słabła wraz z upływem czasu. Tendencja ta odzwierciedla kumulatywny wpływ przełomowych badań randomizowanych oraz kolejnych edycji wytycznych ESC promujących stosowanie silniejszych inhibitorów receptora P2Y₁₂ u pacjentów z ACS.

Po publikacji badania CURE w 2001 roku [7] oraz pierwszych aktualizacji zaleceń w latach 2002–2003 [2,3], kłopidogrel stał się podstawowym elementem podwójnej terapii przeciwplatekowej. Krajobraz terapeutyczny uległ jednak zasadniczej zmianie po ogłoszeniu wyników badań TRITON-TIMI 38 i PLATO, które wykazały istotną redukcję zdarzeń niedokrwienych odpowiednio przy zastosowaniu prasugrelu [10] i tikagreloru [14] w porównaniu z kłopidogrelem. Skutkiem tych obserwacji było dopuszczenie prasugrelu do stosowania w Unii Europejskiej w 2009 roku oraz tikagreloru w 2011 roku, co znacząco poszerzyło dostępne opcje terapeutyczne.

Wytyczne ESC dotyczące STEMI z 2017 roku [2] oraz Zaktualizowane Zalecenia ESC/EACTS dotyczące DAPT z tego samego roku [52] jednoznacznie podkreśliły preferencyjne stosowanie tikagreloru lub prasugrelu u pacjentów z ACS, rezerwując kłopidogrel głównie dla chorych z przeciwwskazaniami lub wysokim ryzykiem krwawienia. Zmiana ta znalazła wyraźne odzwierciedlenie w naszych danych, które wykazały istotny wzrost częstości stosowania tikagreloru i prasugrelu we wszystkich podtypach ACS po 2017 roku.

Kolejny punkt zwrotny nastąpił po publikacji badania ISAR-REACT 5 w 2019 roku, w którym wykazano przewagę prasugrelu nad tikagrelorem u pacjentów z ACS poddawanych PCI [20]. Pomimo zgłaszanych zastrzeżeń metodologicznych oraz licznych komentarzy eksperckich [24,27,29,59], wyniki tego badania wpłynęły na decyzje kliniczne oraz znalazły odzwierciedlenie w wytycznych ESC dotyczących NSTEMI-ACS z 2020 roku, rekomendujących prasugrel jako lek preferowany u pacjentów leczonych inwazyjnie [3]. W analizowanej populacji zaobserwowaliśmy wyraźny wzrost stosowania prasugrelu od 2022 roku, szczególnie

w STEMI, co pozostaje spójne z przekazem zaleceń oraz szerszą implementacją wyników iSAR-REACT 5.

Wytyczne ESC z 2023 roku, obejmujące całe spektrum ACS w jednym, zintegrowanym dokumencie, dodatkowo umocniły rekomendacje preferujące tikagrelor lub prasugrel względem kłopidogrelu, zwłaszcza u pacjentów poddawanych strategii inwazyjnej [5]. Tendencja ta znajduje odzwierciedlenie w dalszym spadku stosowania kłopidogrelu oraz rosnącej dominacji tikagreloru w ostatnich latach.

5.1.3. Zróżnicowanie stosowania inhibitorów P2Y12 w zależności od podtypu ACS

Tempo wdrażania silniejszych inhibitorów P2Y12 istotnie różniło się pomiędzy poszczególnymi postaciami ACS. Najszybszą i najbardziej konsekwentną zmianę obserwowano w populacji STEMI, charakteryzującej się najwyższym ryzykiem niedokrwinnym i niemal rutynowym leczeniem pierwotną angioplastyką wieńcową. Jest to zgodne z jednoznacznymi i konsekwentnymi rekomendacjami ESC, wskazującymi tikagrelor lub prasugrel jako leczenie pierwszego wyboru w STEMI [2,5,52].

W NSTEMI proces ten przebiegał wolniej i bardziej stopniowo, co prawdopodobnie odzwierciedla większą heterogeniczność kliniczną tej populacji, częstsze współistnienie chorób towarzyszących, zaawansowany wiek chorych oraz większą ostrożność decyzyjną lekarzy w grupach o granicznym profilu ryzyka.

W przypadku niestabilnej dławicy piersiowej implementacja silniejszych leków przeciwplatek była wyraźnie ograniczona. Pomimo malejącej częstości UA, w dużej mierze wynikającej z przeobrażeń diagnostycznych, utrzymujący się wysoki odsetek stosowania kłopidogrelu (ponad 60% w ostatnich latach) sugeruje istnienie inercji terapeutycznej, niższe postrzegane korzyści niedokrwienne oraz potencjalne bariery systemowe, w tym kwestie refundacyjne lub dostępności leków. Podobne obserwacje raportowano również w innych europejskich rejestrach [53,60].

5.1.4. Rozbieżności między dowodami naukowymi a praktyką kliniczną

Pomimo istotnego wzrostu stosowania tikagreloru i prasugrelu, utrzymująca się dominacja kłopidogrelu — szczególnie w NSTEMI i UA — wskazuje na trwałą lukę pomiędzy zaleceniami a praktyką kliniczną. Liczne analizy, w tym najnowsze badania wynikowe oparte

na danych PL-ACS [16], wykazują istotne klinicznie różnice w śmiertelności oraz częstości MACE pomiędzy poszczególnymi inhibitorami P2Y₁₂. Opóźniona i niepełna implementacja silniejszych leków może zatem oznaczać niewykorzystane możliwości redukcji powikłań niedokrwiennych, zwłaszcza u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wyjściowym.

Potencjalne przyczyny tych luk obejmują obawy dotyczące ryzyka krwawień, kruchości pacjentów, wielolekowości, ograniczone doświadczenie kliniczne z prasugrelem oraz utrzymującą się niepewność dotyczącą strategii pretreatmentu i optymalnego momentu podania leku — zagadnień nadal intensywnie dyskutowanych w piśmiennictwie [27,61,62].

Uzyskane wyniki podkreślają potrzebę ukierunkowanych działań edukacyjnych, doskonalenia narzędzi oceny ryzyka oraz inicjatyw systemowych sprzyjających stosowaniu terapii zgodnej z wytycznymi [63,64,65,66,67].

Połączenie analizy trendów epidemiologicznych z oceną zmian w praktyce preskrypcyjnej pozwala na całościową ocenę stopnia wdrażania zaleceń ESC w skali populacyjnej. Wykorzystanie dużego, ogólnopolskiego, nieselekcionowanego rejestru zwiększa wiarygodność wewnętrzną wyników i dostarcza istotnych informacji dla decydentów systemu ochrony zdrowia. Zbieżność kluczowych zmian terapeutycznych z momentami publikacji wytycznych podkreśla silny wpływ tych dokumentów na zachowania kliniczne. Jednocześnie obserwowane opóźnienia we wdrażaniu nowych zaleceń wskazują na istnienie barier strukturalnych i behawioralnych, których identyfikacja i eliminacja powinna stanowić przedmiot dalszych działań.

5.2. Analiza wyników 12-miesięcznej obserwacji klinicznej w zależności od stosowanego inhibitora receptora P2Y₁₂

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) wykazano, że podwójna terapia przeciwplatekowa (DAPT) obejmująca kwas acetylosalicylowy w skojarzeniu z prasugrelem lub tikagrelorom jest skuteczniejsza niż klasyczna DAPT z zastosowaniem kłopidogrelu [10,12,20].

Mimo jednoznacznych dowodów na wyższość silniejszych inhibitorów receptora P2Y₁₂ nad kłopidogrelem, wybór pomiędzy prasugrelem a tikagrelorom przez wiele lat pozostawał niejednoznaczny i budził istotne kontrowersje. Dane pochodzące z rejestrów oraz badań obserwacyjnych często sugerowały przewagę tikagreloru nad prasugrelem lub nie wykazywały istotnych różnic pomiędzy tymi lekami.

W analizie podgrup skoncentrowanej na stosowanych lekach przeciwplatek w badaniu TOTAL (Thrombectomy with PCI Versus PCI Alone in Patients with STEMI Undergoing Primary PCI) obejmującym 9 932 pacjentów z STEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową wykazano, że stosowanie tikagreloru wiązało się z redukcją złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, ponowny zawał serca, wstrząs kardiogeny lub niewydolność serca w IV klasie NYHA) odpowiednio o 35% w porównaniu z prasugrelem oraz o 28% w porównaniu z kłopidogrelem (skorygowany HR 0,65; 95% CI 0,48–0,89; $p = 0,02$ oraz HR 0,72; 95% CI 0,57–0,91; $p < 0,02$). Co istotne, pacjenci leczeni tikagrelem charakteryzowali się niższym ryzykiem krwawień dużych i małych w porównaniu z kłopidogrelem, przy braku istotnych różnic pomiędzy prasugrelem a tikagrelem oraz pomiędzy prasugrelem a kłopidogrelem [68]. Podobne obserwacje odnotowano w amerykańskiej kohorcie 20 146 pacjentów z ACS, w której tikagrelor w porównaniu z prasugrelem wiązał się z niższym ryzykiem nawrotowych nieśmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał serca i udar mózgu; HR 0,80; 95% CI 0,70–0,92), a także z istotnie mniejszym ryzykiem zarówno krwawień dużych (HR 0,54; 95% CI 0,41–0,70), jak i mniejszych (HR 0,71; 95% CI 0,65–0,78) [69]. Z kolei dane ze szwedzkiego rejestru SWEDEHEART, obejmującego 37 990 pacjentów z zawałem serca leczonych inwazyjnie, nie wykazały istotnych różnic pomiędzy prasugrelem a tikagrelem w zakresie śmiertelności, częstości zawału serca, udaru mózgu ani krwawień [70].

Przez wiele lat brakowało bezpośredniego, prospektywnego i randomizowanego porównania prasugrelu i tikagreloru u pacjentów z ACS. Dopiero publikacja wyników badania iSAR-REACT 5[20] wypełniła tę lukę, gdyż wcześniejsze badanie PRAGUE-18 zostało przedwcześnie zakończone z powodu braku różnic (futility) [71]. iSAR-REACT 5 zaprojektowano w celu wykazania wyższości tikagreloru nad prasugrelem, jednak uzyskano wyniki przeciwne do zakładanych. Prasugrel okazał się skuteczniejszy w odniesieniu do złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, zawał serca lub udar mózgu w ciągu 12 miesięcy obserwacji (6,9% vs. 9,3%; HR 1,36; 95% CI 1,09–1,70; $p = 0,006$). Nie wykazano istotnych różnic w częstości dużych krwawień według klasyfikacji BARC, choć wartości liczbowe były nieco niższe w grupie prasugrelu (4,8% vs. 5,4%; HR 1,12; 95% CI 0,83–1,51; $p = 0,46$) [20].

Szczegółowe porównanie z randomizowanymi badaniami klinicznymi znajduje się w dalszej części dyskusji.

W metaanalizie sieciowej Navarese i wsp., obejmującej 52 816 pacjentów z ACS z 12 randomizowanych badań klinicznych, wykazano, że tikagrelor istotnie redukował śmiertelność

sercowo-naczyniową (HR 0,82; 95% CI 0,72–0,92) oraz całkowitą (HR 0,83; 95% CI 0,75–0,92) w porównaniu z kłopidogrelem, podczas gdy prasugrel nie wykazywał istotnej redukcji śmiertelności [26]. Nie stwierdzono różnic pomiędzy prasugrelem a tikagrelorem w zakresie śmiertelności ani ryzyka krwawień, natomiast oba leki wiązały się z wyższą częstością krwawień w porównaniu z kłopidogrelem.

Rozbieżności w dostępnych dowodach naukowych stanowiły podstawę do przeprowadzenia niniejszej analizy porównawczej trzech najczęściej stosowanych inhibitorów receptora P2Y₁₂ w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, z wykorzystaniem ogólnopolskiego rejestru PL-ACS. W badaniu obejmującym 381 278 pacjentów z ACS oceniano roczną śmiertelność całkowitą u chorych leczonych prasugrelem i tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem oraz bezpośrednio pomiędzy prasugrelem a tikagrelorem. Wyniki jednoznacznie potwierdziły gorsze rokowanie pacjentów otrzymujących DAPT opartą na kłopidogrelu. Najważniejszym wynikiem analizy było wykazanie redukcji ryzyka zgonu całkowitego o 43% u pacjentów leczonych tikagrelorem oraz o 25% u pacjentów otrzymujących prasugrel w porównaniu z kłopidogrelem. Bezpośrednie porównanie prasugrelu i tikagreloru po dopasowaniu metodą propensity score nie wykazało istotnych różnic w zakresie głównego punktu końcowego. Złożony drugorzędowy punkt końcowy skuteczności (zgon, zawał serca lub udar mózgu) występował istotnie rzadziej zarówno w grupie tikagreloru (o 56%), jak i prasugrelu (o 37%) w porównaniu z kłopidogrelem. Po dopasowaniu propensity score nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy prasugrelem a tikagrelorem. W zakresie bezpieczeństwa tikagrelor wykazał przewagę nad kłopidogrelem i prasugrelem, przy czym zaskakująco najwyższy odsetek krwawień obserwowano w grupie kłopidogrelu, co nie jest zgodne z wynikami klasycznych badań randomizowanych [10,12]. Należy podkreślić, że obserwacyjny charakter badania pozwolił na objęcie analizą wszystkich pacjentów z ACS, w tym chorych o wysokim i bardzo wysokim ryzyku krwawień, którzy w badaniach randomizowanych często byli wykluczani. Czynniki ryzyka krwawień prawdopodobnie wpływały na decyzję kliniczną o stosowaniu kłopidogrelu zamiast silniejszych inhibitorów P2Y₁₂, co mogło przełożyć się na obserwowane różnice w częstości krwawień. Mimo to, po dopasowaniu propensity score ryzyko krwawień pozostawało około dwukrotnie wyższe u pacjentów leczonych kłopidogrelem w porównaniu z tikagrelorem. Śmiertelność całkowita obserwowana w naszym badaniu była wyższa niż w większości badań randomizowanych z 12-miesięcznym okresem obserwacji [10,20,71,72,73,74,75], co jest spodziewane w populacji typu *all-comers* i odzwierciedla realną praktykę kliniczną.

5.3. Odniesienie wyników 12-miesięcznej obserwacji klinicznej do randomizowanych badań klinicznych

5.3.1. Dobór badań do porównania

Przedstawione wyniki rejestru PL-ACS odniesiono do wyników uzyskanych randomizowanych badaniach klinicznych. Do analizy kwalifikowano badania spełniające następujące kryteria włączenia:

- oceniające doustne inhibitory receptora P2Y₁₂ (klopidogrel, prasugrel lub tikagrelor) stosowane u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym;
- większość pacjentów (>50%) była poddana przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), co pozwalało na odniesienie wyników do współczesnej strategii inwazyjnej leczenia ACS;
- badania były zaprojektowane w celu oceny klinicznie istotnych punktów końcowych, a nie jedynie parametrów laboratoryjnych lub pośrednich;
- dostępny był co najmniej 12-miesięczny okres obserwacji, umożliwiający ocenę długoterminowych wyników leczenia.

Z analizy wykluczono badania, które:

- porównywały różne schematy dawkowania lub strategie stosowania tego samego inhibitora P2Y₁₂, zamiast bezpośredniego porównania różnych leków;
- miały charakter farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny, a ich głównym celem była ocena reaktywności płytek krwi lub innych parametrów biologicznych, bez adekwatnej analizy punktów klinicznych;
- były zaprojektowane jako badania crossover, co mogło utrudniać jednoznaczną interpretację zależności pomiędzy ekspozycją na lek a występowaniem zdarzeń klinicznych;
- nie posiadały randomizowanego charakteru.

Kryteria włączenia spełniły prace raportujące wyniki randomizowanych badań klinicznych, obejmujących łącznie 40724 pacjentów. W analizowanej populacji 17716 chorych leczono klopidogrelem, 10166 prasugrelem, natomiast 12842 tikagrelorem. Dwa badania (łącznie 15 051 pacjentów) porównywały prasugrel z klopidogrelem, cztery badania (łącznie 20 425 pacjentów) zestawiały tikagrelor z klopidogrelem, dwa badania (łącznie 5 248

pacjentów) stanowiły bezpośrednie porównanie prasugrelu i tikagreloru [10,14,20,71,72,73,76,77,78,79]. Wyniki badań randomizowanych zestawiono z danymi rejestrowymi PL-ACS, co pozwoliło na porównanie efektów leczenia obserwowanych w ściśle kontrolowanych warunkach RCT z wynikami odzwierciedlającymi rzeczywistą praktykę kliniczną.

Największe badania randomizowane (TRITON–TIMI 38 oraz PLATO) obejmowały populacje o średnim wieku około 61–62 lat, z dominującym udziałem pacjentów z NSTEMI w TRITON–TIMI 38 oraz bardziej zrównoważonym rozkładem typów ACS w PLATO. Odsetek pacjentów poddanych PCI był bardzo wysoki w badaniu TRITON–TIMI 38 (około 99%), natomiast umiarkowany w PLATO (około 61%), co odzwierciedlało różnice w projektach badań oraz praktyce klinicznej w czasie ich prowadzenia. [10,14]

Badania PHILO oraz TICAKOREA charakteryzowały się specyficzną, azjatycką populacją chorych, z relatywnie dużym udziałem niestabilnej dławicy piersiowej oraz wysokim odsetkiem strategii inwazyjnej [73,74]. Badanie Elderly ACS obejmowało wyłącznie pacjentów w podeszłym wieku (średni wiek około 80 lat), co istotnie odróżniało je od pozostałych RCT [72]. W badaniach PRAGUE-18 oraz iSAR-REACT 5 dominowali pacjenci z STEMI leczeni pierwotną angioplastyką wieńcową [20,71].

Po zastosowaniu dopasowania metodą PSM w rejestrze PL-ACS uzyskano bardzo zbliżone grupy pacjentów leczonych kłopidogrelem, prasugrelem i tikagrelorem pod względem wieku, rozkładu typów ACS oraz częstości stosowania PCI (około 96–99%), co zwiększa wiarygodność dalszych porównań klinicznych.

5.3.2. Częstość występowania kluczowych punktów końcowych

Wśród pacjentów leczonych kłopidogrelem częstość zgonów z dowolnej przyczyny w rejestrze PL-ACS była wyższa niż w większości badań randomizowanych, co jest spodziewane w populacji typu *all-comers* obejmującej pacjentów o wyższym ryzyku klinicznym. Wyjątek stanowiło niewielkie badanie wang i wsp. [76], obejmujące pacjentów w bardzo podeszłym wieku, w którym śmiertelność była porównywalnie wysoka. Zgłaszane w RCT częstości krwawień były bardzo zróżnicowane (od 2,7% do 14,7%), co prawdopodobnie wynikało z odmiennych definicji krwawień oraz różnic w intensywności monitorowania zdarzeń niepożądanych. Dane z PL-ACS plasowały się w środkowym zakresie tego spektrum. Częstość złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, zawał serca i udar mózgu w PL-

ACS była zbliżona do obserwowanej w największych RCT, tj. TRITON–TIMI 38 oraz PLATO [10,14].

Odniesienie wyników uzyskanych w populacjach otrzymujących prasugrel także wykazało nieco wyższy odsetek zgonów w rejestrze PL-ACS niż w większości badań randomizowanych, natomiast częstość złożonego punktu skuteczności oraz krwawień pozostawała na poziomie pośrednim w porównaniu z danymi z RCT. Obserwacje te mogą odzwierciedlać fakt, że prasugrel w praktyce klinicznej bywa preferowany u pacjentów o wysokim ryzyku niedokrwinnym, przy jednoczesnym braku przeciwwskazań związanych z ryzykiem krwawień.

W przypadku tikagreloru obserwowana częstość zgonów w rejestrze PL-ACS była porównywalna ze średnimi wartościami raportowanymi w RCT, natomiast częstość złożonego punktu skuteczności oraz krwawień była najniższa spośród trzech analizowanych strategii leczenia. Wynik ten sugeruje korzystny profil bilansu skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przy uwzględnieniu ograniczeń wynikających z heterogeniczności definicji zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując analizę częstości kluczowych punktów końcowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo raportowanych w badaniach randomizowanych oraz w analizie rejestrowej PL-ACS, warto zwrócić uwagę, że w populacji rejestrowej, mimo dopasowania metodą PSM, obserwowano na ogół wyższe bezwzględne odsetki zgonów całkowitych niż w większości badań randomizowanych, co jest spodziewane w populacji typu *real-world* obejmującej pacjentów mniej selekcionowanych, często obciążonych większą liczbą chorób współistniejących i o wyższym ryzyku wyjściowym.

Ponadto należy podkreślić, że bezpośrednia porównywalność częstości krwawień pomiędzy badaniami jest ograniczona z uwagi na stosowanie różnych klasyfikacji i definicji krwawień (m.in. TIMI, PLATO, BARC), a także potencjalne różnice w intensywności monitorowania i sposobie rejestrowania zdarzeń. Dodatkowo w PL-ACS krwawienia ujęto szeroko jako „dowolne krwawienie zgłoszone przez pacjenta”, co mogło wpływać na obserwowaną częstość zdarzeń, szczególnie w porównaniu z rygorystycznie adjudykowanymi definicjami stosowanymi w RCT [80,81,82,83,84].

5.3.3. Porównania wyników w zależności od stosowanego inhibitora receptora P2Y₁₂

5.3.3.1. Prasugrel vs kłopidogrel

Badanie TRITON–TIMI 38 było pierwszym dużym, randomizowanym badaniem klinicznym obejmującym pacjentów z ACS leczonych strategią PCI, w którym porównano prasugrel ze standardową dawką kłopidogrelu [10]. Schemat leczenia prasugrelem (dawka nasycająca 60 mg, a następnie dawka podtrzymująca 10 mg) w porównaniu z kłopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę) wiązał się z 17% względną redukcją głównego punktu końcowego skuteczności obejmującego zgon, nieśmiertelny zawał serca lub nieśmiertelny udar mózgu ($p < 0,001$). Dodatkowo obserwowano istotną redukcję częstości zawału serca o 24% ($p < 0,001$), pilnej rewaskularyzacji naczynia docelowego o 34% ($p < 0,001$) oraz zakrzepicy w stencie o 52% ($p < 0,001$) w ramieniu prasugrelu. Badanie nie było zaprojektowane w sposób pozwalający na wykazanie różnic w częstości zgonów całkowitych jako pojedynczego punktu końcowego. Korzyści niedokrwienne uzyskane dzięki prasugrelowi były jednak okupione zwiększonym ryzykiem krwawień. Częstość krwawień dużych lub małych według kryteriów TIMI była wyższa o 31% w grupie prasugrelu ($p = 0,002$). Szczególnie istotne klinicznie było zidentyfikowanie populacji o niekorzystnym bilansie korzyści i ryzyka: pacjentów w wieku ≥ 75 lat, o masie ciała < 60 kg oraz z wywiadem incydentu mózgowo-naczyniowego, u których stosowanie prasugrelu wiązało się z ryzykiem gorszych wyników klinicznych [10].

W badaniu Elderly ACS oceniano strategię stosowania zredukowanej dawki prasugrelu (5 mg) w porównaniu z kłopidogrelem (75 mg) u pacjentów w wieku > 74 lat z ACS poddawanych wczesnej strategii PCI [72]. Nie wykazano różnic w głównym punkcie końcowym obejmującym zgon całkowity, zawał serca, udar powodujący niepełnosprawność oraz rehospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z powodu krwawienia w ciągu 12 miesięcy. Również analiza pozostałych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazała istotnych różnic pomiędzy strategiami. Badanie zakończono przedwcześnie z powodu braku przesłanek na korzyść w zakresie skuteczności (*futility for efficacy*) [72].

W rejestrze PL-ACS, który odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną leczenia badanych pacjentów z OZW w Polsce, po dopasowaniu metodą PSM, podobnie jak w badaniu TRITON–TIMI 38, wykazano przewagę prasugrelu nad kłopidogrelem: śmiertelność całkowita była niższa o 20% ($p = 0,012$), a złożony punkt końcowy obejmujący zgon/MI/udar był niższy o 32% ($p < 0,001$). Różnice w pojedynczych punktach końcowych (krwawienia, MI, udar) nie osiągnęły istotności statystycznej, co może wynikać zarówno z mniejszej mocy dla poszczególnych zdarzeń, jak i z odmiennej charakterystyki i selekcji pacjentów w praktyce klinicznej.

5.3.3.2. *Tikagrelor vs kłpidogrel*

Badanie PLATO jest największym randomizowanym badaniem porównującym dwa różne inhibitory P2Y₁₂ u pacjentów z ACS. Było to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene badanie randomizowane, w którym porównano tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, następnie 90 mg dwa razy na dobę) z kłpidogrelem (dawka nasycająca 300–600 mg, następnie 75 mg/dobę) podawanymi u chorych hospitalizowanych z powodu ACS [14]. Częstość głównego punktu końcowego (zgon z przyczyn naczyniowych, MI lub udar) była niższa o 16% w grupie tikagreloru ($p < 0,001$). Dodatkowo tikagrelor wiązał się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności całkowitej o 22% ($p < 0,001$), częstości MI o 16% ($p = 0,005$) oraz zakrzepicy w stencie o 33% ($p = 0,009$). Co ważne, poprawa skuteczności nie była związana z istotnym wzrostem częstości dużych krwawień w porównaniu z kłpidogrelem [14].

Badanie PHILO stanowiło próbę odtworzenia projektu PLATO w populacji wschodnioazjatyckiej (Japonia, Korea Południowa, Tajwan) [73]. Choć badanie nie było wystarczająco duże, aby wykazać jednoznaczne różnice pomiędzy strategiami, jego celem było zbadanie spójności kierunku efektów obserwowanych w PLATO w odmiennej populacji etnicznej. W kontekście bezpieczeństwa podkreślano, że pacjenci w PHILO mieli z reguły niższą masę ciała (62–63 kg) niż pacjenci w PLATO (około 80 kg), co potencjalnie mogło zwiększać ekspozycję na silne leczenie przeciwplatekcyjne i wpływać na ryzyko krwawień [14,73].

Badanie opublikowane przez Wang i wsp. [76] obejmowało niewielką grupę starszych pacjentów z ACS i miało na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa tikagreloru w porównaniu z kłpidogrelem przy jednoczesnym stosowaniu aspiryny. Pomimo ograniczonej liczebności wykazano 53% redukcję ryzyka pierwotnego punktu końcowego skuteczności (MI, udar lub zgon sercowo-naczyniowy; $p = 0,043$), a także redukcję zgonu sercowo-naczyniowego i MI o 62% (odpowiednio $p = 0,046$ i $p = 0,045$). Korzystny efekt tikagreloru nie był związany z istotnym wzrostem częstości krwawień [76], jednak wyniki te należy interpretować ostrożnie ze względu na małą moc statystyczną.

W badaniu TIKAKOREA – wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu otwartym z inicjatywy badaczy – oceniano bezpieczeństwo i skuteczność standardowej dawki tikagreloru w porównaniu z kłpidogrelem u koreańskich pacjentów z ACS planowanych do leczenia inwazyjnego [74]. Tikagrelor wiązał się z istotnie wyższym ryzykiem klinicznie istotnych krwawień (wzrost o 126%, $p = 0,002$), podczas gdy nie wykazano istotnych różnic w

żadnym z analizowanych punktów skuteczności [74]. Wynik ten podkreśla znaczenie różnic populacyjnych oraz potencjalnej zmienności profilu ryzyka krwawień w zależności od uwarunkowań genetycznych i klinicznych.

Analiza rejestru PL-ACS potwierdziła przewagę tikagreloru nad kłopidogrelem pod względem skuteczności: częstość występowania złożonego punktu końcowego - zgon/MI/udar była niższa o 49% ($p < 0,001$), a śmiertelność całkowita niższa o 30% ($p < 0,001$). Nie obserwowano natomiast istotnych różnic dla pozostałych pojedynczych punktów końcowych [7], co może odzwierciedlać zarówno specyfikę populacji real-world, jak i różnice w definiowaniu zdarzeń, szczególnie w odniesieniu do krwawień.

5.3.3.3. Prasugrel vs tikagrelor

Badanie PRAGUE-18 było pierwszym randomizowanym, wieloośrodkowym porównaniem prasugrelu i tikagreloru „head-to-head” w populacji pacjentów z ostrym zawałem serca leczonych strategią pierwotnej PCI [71]. Niestety rekrutację zakończono przedwcześnie z powodu braku przesłanek na różnice (*futility*), a w konsekwencji nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów skuteczności ani bezpieczeństwa [71].

W badaniu iSAR-REACT 5 – badaniu randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym fazy 4 – celem było wykazanie wyższości tikagreloru nad prasugrelem [20]. W obserwacji 12-miesięcznej uzyskano jednak wynik przeciwny: prasugrel okazał się skuteczniejszy w odniesieniu do złożonego pierwotnego punktu końcowego (zgon, MI lub udar) (6,9% vs 9,3%; $p = 0,006$) u pacjentów z ACS. Co istotne, korzystniejszy wynik w grupie prasugrelu nie był związany ze wzrostem ryzyka krwawień (4,8% vs 5,4%; $p = 0,46$) [20].

Z kolei dane z rejestru PL-ACS dały wynik odwrotny – wykazały niższą częstość krwawień u pacjentów otrzymujących tikagrelor w porównaniu z prasugrelem (2,3% vs 4,9%; $p = 0,003$), przy braku istotnych różnic w śmiertelności całkowitej oraz w analizowanych punktach niedokrwiennych – zarówno pojedynczych, jak i złożonych [36]. Zestawienie to podkreśla, że wnioski dotyczące przewagi jednego z silnych inhibitorów P2Y₁₂ nad drugim mogą zależeć od charakterystyki populacji, schematów podawania leków, sposobu oceny i raportowania zdarzeń oraz realiów praktyki klinicznej.

5.3.3.4. Podsumowanie porównania wyników w zależności od stosowanego inhibitora receptora P2Y12

Wobec niejednoznacznych wyników badań dotyczących optymalnego schematu DAPT u chorych z ACS, a także w kontekście dyskusyjnej zasadności preferowania prasugrelu nad tikagrelorą jako składnika DAPT w wytycznych ESC z 2023 roku, zasadne i wręcz konieczne jest uzupełnianie dowodów z badań randomizowanych analizami opartymi na dużych populacjach obserwacyjnych. Rejestry obejmujące kolejne, nieselekcjonowane grupy pacjentów pozwalają lepiej ocenić skuteczność i bezpieczeństwo strategii terapeutycznych w warunkach codziennej praktyki klinicznej, a także zweryfikować, w jakim stopniu wyniki RCT przekładają się na realne decyzje kliniczne i rzeczywiste ryzyko zdarzeń. W ostatnim czasie opublikowaliśmy analizę rejestru PL-ACS, która odpowiada na tę potrzebę [36]. W naszej ocenie uzyskane wyniki powinny być interpretowane w odniesieniu zarówno do dostępnych badań randomizowanych [10,14,20,71,72,73,76,77,78,79], jak i do wcześniej opublikowanej metaanalizy tych badań [26].

Dane z PL-ACS potwierdzają zasadniczy wniosek wynikający z dwóch kluczowych badań przełomowych: TRITON–TIMI 38 [10] oraz PLATO [14], wskazując na wyższą skuteczność DAPT z aspiryną i prasugrelem lub tikagrelorą w porównaniu z klasyczną strategią opartą na kłopidogrelem [36]. Co istotne, w analizie PL-ACS redukcje punktów końcowych skuteczności – zarówno złożonego punktu obejmującego zgon całkowity, MI lub udar, jak i pojedynczego punktu zgonu całkowitego – były większe niż obserwowane w obu badaniach randomizowanych oraz w metaanalizie [10,14,36]. Jednocześnie należy zauważyć, że mniejsze RCT (PHILO, TIKAKOREA, badanie Wang i wsp., Elderly ACS i i) nie były projektowane ani wystarczająco zasilone statystycznie, aby z dużą pewnością wykryć różnice w twardych punktach końcowych, co ogranicza ich wagę dowodową w tym zakresie [71,72,73,76,77,78,79].

Warto podkreślić, że korzystniejsza skuteczność prasugrelu i tikagreloru obserwowana w PL-ACS w porównaniu z RCT nie była związana z istotnie wyższą tendencją do krwawień [36]. Może to wynikać m.in. z odmienności populacji (rejestr obejmuje pacjentów *all-comers*), innego profilu ryzyka wyjściowego, różnic w praktyce klinicznej, a także z charakteru i sposobu rejestracji zdarzeń niepożądanych w badaniach randomizowanych i rejestrach.

Szczegółnej uwagi wymagają wyniki badań randomizowanych prowadzonych w populacjach Dalekiego wschodu [73,74,75,76]. Wykazują one wyraźne różnice – zwłaszcza w odniesieniu do częstości krwawień – w porównaniu z wynikami PLATO [14] oraz danymi

z PL-ACS [36]. Jednym z najbardziej prawdopodobnych wyjaśnień jest odmiennosc uwarunkowań genetycznych i fenotypowych modulujących odpowiedź na doustne inhibitory P2Y₁₂, opisywana jako tzw. „East Asian paradox” [95,96,97,98]. Koncepcja ta zakłada, że w niektórych populacjach azjatyckich obserwuje się jednocześnie relatywnie niższe ryzyko zdarzeń niedokrwiennych i wyższe ryzyko krwawień przy porównywalnej intensywności hamowania płytek, co może wpływać na optymalny dobór i dawkowanie leków przeciwplatek. W odpowiedzi na te wątpliwości opublikowano stanowisko eksperckie World Heart Federation dotyczące najbardziej adekwatnych strategii terapii przeciwplatekowej u pacjentów wschodnioazjatyckich [99]. Powyższe dane dodatkowo podkreślają, że wnioski z badań klinicznych mogą mieć różną siłę uogólnienia na odmienne populacje geograficzne i etniczne.

Chociaż wyniki PL-ACS są generalnie spójne z największymi badaniami randomizowanymi oraz metaanalizą w zakresie kierunku różnic pomiędzy silnymi inhibitorami P2Y₁₂ a kłopidogrelem, to bezpośrednie porównanie prasugrelu i tikagreloru w badaniu iSAR-REACT 5 pozostaje w wyraźnej sprzeczności z obserwacjami rejestrowymi dla większości analizowanych punktów końcowych [10,14,20,26,36]. Co ważne, nawet jeśli nie wszystkie pojedyncze punkty skuteczności osiągały istotność statystyczną, to kierunek różnic w obu źródłach danych był przeciwny w praktycznie wszystkich punktach końcowych z wyjątkiem udaru [20,36].

iSAR-REACT 5 sugerował przewagę prasugrelu nad tikagrelem w zakresie złożonego punktu skuteczności (zgon/MI/udar), podczas gdy PL-ACS wskazywał trend odwrotny. Jednocześnie PL-ACS wykazał przewagę tikagreloru nad prasugrelem w aspekcie bezpieczeństwa ocenianego częstością krwawień, co było zgodne z metaanalizą, lecz nie z wynikami iSAR-REACT 5 [20,26,36].

Rozbieżności te mogą wynikać z kilku nakładających się czynników. Po pierwsze, badania randomizowane – szczególnie takie jak iSAR-REACT 5 – realizują ściśle zdefiniowane protokoły podawania leków i monitorowania, natomiast rejestry odzwierciedlają rutynową praktykę, w której schematy podawania, moment rozpoczęcia terapii, przełączanie między lekami czy współstosowane leczenie mogą być bardziej zróżnicowane i potencjalnie wpływać na wyniki. Po drugie, rejestr PL-ACS obejmuje populację bardziej heterogenną, w tym pacjentów o wyższym ryzyku (zarówno niedokrwienym, jak i krwawienia), którzy w RCT często są wykluczani. Po trzecie, różnice mogą dotyczyć sposobu weryfikacji zdarzeń klinicznych oraz czułości raportowania, zwłaszcza dla krwawień. Po czwarte, istotne mogą być czynniki

geograficzne i systemowe: PL-ACS obejmuje wyłącznie populację polską, natomiast iSAR-REACT 5 prowadzono w Niemczech i we Włoszech, co może wiązać się z odmiennymi praktykami leczenia, profilami ryzyka oraz dostępnością terapii.

W efekcie obserwowane rozbieżności wskazują, że pojedyncze badanie head-to-head – nawet dobrze zaprojektowane – nie zawsze rozstrzyga spór w sposób definitywny, a decyzje kliniczne powinny uwzględniać wszystkie dostępne dowody, w tym dane rejestrowe, które stanowią istotne uzupełnienie wyników RCT [100,101,102,103].

W naszej ocenie najbardziej całościowym sposobem oceny strategii przeciwplatekowej jest uwzględnienie łącznego efektu leczenia, definiowanego jako *net clinical outcome*, czyli połączenie zdarzeń niedokrwiennych i krwawień. Analiza PL-ACS wykazała przewagę zarówno prasugrelu, jak i tikagreloru nad kłopidogrelem w zakresie *net clinical outcome*, a ponadto sugerowała przewagę tikagreloru nad prasugrelem [36].

Jednocześnie należy zaznaczyć, że *net clinical outcome* nie był systematycznie analizowany jako punkt końcowy w kluczowych badaniach randomizowanych, co ogranicza możliwość bezpośredniego odniesienia wyników PL-ACS do RCT i stanowi istotną lukę w dostępnych dowodach.

Ogromna skala rejestru PL-ACS, obejmującego 381 278 pacjentów z ACS w analizowanym okresie, stanowi istotną siłę i nadaje wiarygodność obserwacjom [36]. Jednocześnie relatywnie mały odsetek pacjentów leczonych prasugrelem ogranicza liczebność populacji po dopasowaniu PSM do 15 933 chorych, choć jest to nadal kohorta wystarczająco duża, aby dostarczyć przekonujących dowodów obserwacyjnych [36]. Dodatkowo spójność wyników PL-ACS z największymi badaniami randomizowanymi (łącznie 32 232 pacjentów) oraz z metaanalizą obejmującą 52 816 pacjentów wzmacnia wiarygodność wniosków [10,14,26,36].

Należy jednak pamiętać, że metodologia rejestrów zasadniczo różni się od RCT. Dlatego dane rejestrowe powinny być interpretowane łącznie z badaniami randomizowanymi jako komplementarne źródła informacji: RCT zapewniają wysoki poziom kontroli i wewnętrzną wiarygodność, natomiast rejestry dostarczają danych o skuteczności i bezpieczeństwie w realnych populacjach klinicznych. Z drugiej strony, istotne rozbieżności pomiędzy PL-ACS a iSAR-REACT 5 (4 018 pacjentów) wskazują na potrzebę dalszych badań i mogą podważać jednoznaczność preferencji prasugrelu nad tikagrelorem w zaleceniach dotyczących pacjentów z ACS [20,36].

5.4. Szacowanie utraconych korzyści klinicznych z powodu decyzji terapeutycznych

W kompleksowej analizie rzeczywistej praktyki klinicznej, opartej na danych z rejestru PL-ACS i obejmującej ponad 380 000 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrych zespołów wieńcowych, wykazano, że zarówno prasugrel, jak i tikagrelor wiązały się z istotnie niższym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z kłopidogrelem, przy braku istotnych różnic w śmiertelności pomiędzy prasugrelem a tikagrelorem. Wyniki te zostały potwierdzone w kohortach dopasowanych metodą propensity score i dodatkowo wzmocnione analizą punktów końcowych drugorzędowych, w których oba silniejsze inhibitory P2Y₁₂ konsekwentnie przewyższały kłopidogrel.

Uzyskane rezultaty pozostają w zgodzie z wynikami kluczowych randomizowanych badań klinicznych, które jako pierwsze wykazały wyższość prasugrelu (TRITON–TIMI 38) oraz tikagreloru (PLATO) nad kłopidogrelem u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi [10,14]. w badaniu TRITON–TIMI 38 prasugrel skuteczniej redukował zdarzenia niedokrwienne, jednak kosztem zwiększonego ryzyka krwawień, natomiast w badaniu PLATO tikagrelor wiązał się z obniżeniem śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz częstości dużych zdarzeń niedokrwiennych w porównaniu z kłopidogrelem. Podobnie w niniejszej analizie zarówno prasugrel, jak i tikagrelor wykazywały przewagę nad kłopidogrelem w zakresie punktów końcowych skuteczności, co wspiera ich preferencyjne stosowanie zgodnie z aktualnymi rekomendacjami wytycznych [1,2,3,4].

Szczególnie istotnym i unikalnym elementem naszej analizy było ilościowe oszacowanie utraconych korzyści klinicznych związanych z częstym stosowaniem kłopidogrelu. wykazano, że jego użycie wiązało się z tysiącami potencjalnie możliwych do uniknięcia zdarzeń, w tym zgonów, zawałów serca, udarów mózgu oraz krwawień, zarówno w całej badanej populacji, jak i w kohortach dopasowanych metodą propensity score. Wyniki te jednoznacznie wskazują, że rutynowe przepisywanie kłopidogrelu może przyczyniać się do istotnie zwiększonej chorobowości i śmiertelności w populacji pacjentów z ACS.

Porównanie prasugrelu i tikagreloru dostarcza jednak bardziej zniuansowanego obrazu. W randomizowanym badaniu iSAR-REACT 5 wykazano przewagę prasugrelu nad tikagrelorem w redukcji złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, zawał serca lub udar mózgu, bez zwiększenia ryzyka dużych krwawień [20]. W przeciwieństwie do tych wyników, w naszej analizie obserwacyjnej oba leki charakteryzowały się porównywalną skutecznością, a ilorazy hazardów nie osiągały istotności statystycznej. Różnice te można w dużej mierze tłumaczyć

odmiennym projektem badań: randomizowane próby kliniczne zapewniają wysoką trafność wewnętrzną, lecz obejmują starannie wyselekcjonowane populacje, natomiast duże badania obserwacyjne, takie jak nasze, lepiej odzwierciedlają heterogeniczność pacjentów, rzeczywiste wzorce adherencji oraz decyzje terapeutyczne podejmowane przez lekarzy w codziennej praktyce klinicznej.

Wnioski z naszej analizy są dodatkowo wspierane przez sieciową metaanalizę Navarese i wsp., obejmującą ponad 52 000 pacjentów z 12 randomizowanych badań, w której zarówno prasugrel, jak i tikagrelor okazały się skuteczniejsze od kłopidogrelu, przy jednocześnie zbliżonej skuteczności obu nowoczesnych inhibitorów P2Y₁₂ [26]. Wyniki te stanowią silny argument przemawiający za tym, że w rutynowej praktyce klinicznej różnice pomiędzy prasugrelem a tikagrelorem mogą być mniej wyraźne niż sugerują wyniki badania iSAR-REACT 5.

Dodatkowych informacji dostarczają współczesne rejestry obserwacyjne. W dużym amerykańskim rejestrze rzeczywistej praktyki klinicznej opisanym przez Koshy i wsp. tikagrelor i prasugrel wiązały się z podobnymi długoterminowymi wynikami niedokrwinnymi u pacjentów poddawanych PCI [104]. W prospektywnym rejestrze ACHILLES Ruiz-Nodar i wsp. nie stwierdzili istotnych różnic w rocznej skuteczności ani bezpieczeństwie obu leków, choć obserwowano tendencję do nieco większego ryzyka krwawień w grupie prasugrelu [105].

Podobne obserwacje przedstawili Tsai i wsp., wykazując porównywalną skuteczność dostosowanego dawkowania prasugrelu i tikagreloru [106], oraz Kumar i wsp., którzy w dużej analizie dopasowanej metodą propensity score potwierdzili przewagę obu silniejszych inhibitorów P2Y₁₂ nad kłopidogrelem, przy braku istotnych różnic pomiędzy prasugrelem a tikagrelorem [107]. Dane z rejestru SWEDEHEART również nie wykazały istotnych różnic ani w zakresie skuteczności, ani bezpieczeństwa obu leków po roku obserwacji [70].

Jednocześnie część analiz obserwacyjnych sugeruje możliwą przewagę jednego z leków. Sachdeva i wsp. wykazali korzystniejsze wyniki leczenia tikagrelorem w porównaniu zarówno z prasugrelem, jak i kłopidogrelem, głównie dzięki redukcji śmiertelności całkowitej bez istotnego wzrostu ryzyka dużych krwawień [108]. Z kolei Krüger i wsp. w analizie danych rutynowej praktyki klinicznej w Niemczech odnotowali niższe ryzyko zgonu, zawału serca lub udaru mózgu u pacjentów leczonych prasugrelem w porównaniu z tikagrelorem [109]. W indyjskim rejestrze Ray i wsp. wykazali równoważną skuteczność i bezpieczeństwo obu leków w analizach dopasowanych metodą propensity score [110].

Dane z innych regionów świata dodatkowo potwierdzają te obserwacje. Kim i wsp. wykazali, że zarówno tikagrelor, jak i prasugrel były skuteczniejsze od kłopidogrelu u pacjentów po zawale serca leczonych PCI, przy porównywalnym ryzyku krwawień [111]. Ng i wsp. wykazali, że stosowanie silnych inhibitorów P2Y12 (tikagreloru lub prasugrelu) wiązało się z niższym ryzykiem udaru niedokrwienego bez wzrostu ryzyka udaru krwotocznego [112]. Z kolei Kumar i wsp. wykazali, że tikagrelor wiązał się z niższym ryzykiem hospitalizacji z powodu dużych krwawień, podczas gdy prasugrel był związany z większym krótkoterminowym ryzykiem krwawień, szczególnie w ciągu pierwszych 90 dni po PCI [113].

Na tym tle szczególnego znaczenia nabiera przeprowadzona w naszym badaniu analiza bezpieczeństwa i złożonego punktu końcowego netto. Tikagrelor wiązał się z niższym ryzykiem krwawień w porównaniu z prasugrelem i kłopidogrelem, zarówno w analizie niedopasowanej, jak i po dopasowaniu metodą propensity score. Co istotne, przy uwzględnieniu złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, zawał serca, udar mózgu lub krwawienie, tikagrelor konsekwentnie osiągał najbardziej korzystne wyniki, co przekładało się na najbardziej korzystny bilans kliniczny netto.

5.5. Ograniczenia przeprowadzonych analiz

Ewolucja leczenia przeciwplatekowego w ACS pokazuje, że postęp naukowy nie zawsze dostarcza jednoznacznych przesłanek koniecznych do podejmowania decyzji klinicznych. Wątpliwości zapewne znajdują odzwierciedlenie w codziennej praktyce. Liczne rejestry prowadzone na całym świecie dostarczają informacji na temat aplikacji wytycznych w zakresie leczenia antyagregacyjnego u pacjentów z ACS. Dane z rejestru PL-ACS dostarczają cennych informacji na temat rzeczywistych wzorców leczenia stosowanych w naszym kraju. Niemniej jednak, badania tego typu mają także szereg ograniczeń.

Rejestr PL-ACS, pomimo że jest jednym z największych rejestrów tego typu na świecie, to nie uczestniczą w nim wszystkie szpitale w Polsce, co sprawia, że dane choć reprezentatywne, to jednak nie są kompletne dla całego kraju.

Dane dotyczące wszystkich badanych punktów końcowych są dostępne tylko dla populacji województwa śląskiego, natomiast dla całej populacji włączonej do rejestru PL-ACS dostępna jest wyłącznie informacja o śmiertelności ogólnej (z dowolnej przyczyny).

Brak wiarygodnych danych dotyczących przyczyn zgonów uniemożliwił osobną analizę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W rejestrze nie prowadzono proaktywnej obserwacji odległej, a jedynie odnotowywano hospitalizacje oraz w przypadku krwawień zdarzenia zgłaszane przez pacjenta. Niemniej jednak nie zastosowano żadnej z powszechnie przyjętych skal do oceny krwawień, co utrudnia porównanie z wynikami innych badań, szczególnie randomizowanych badań klinicznych.

Ponadto, należy podkreślić, że niezależnie od wyboru inhibitora P2Y12, kluczowym czynnikiem determinującym rokowanie pozostaje przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.

Niewystarczająca adherencja i przedwczesne przerywanie terapii istotnie ograniczają jej skuteczność wpływając na występowanie punktów końcowych, co zostało jednoznacznie wykazane w licznych badaniach obserwacyjnych i interwencyjnych. Zastosowana metodologia badania nie pozwalała na uwzględnienie tego czynnika.

Podsumowanie i wnioski

Podsumowując, niniejsza ogólnopolska analiza ujawnia głębokie zmiany w epidemiologii ostrych zespołów wieńcowych (ACS) na przestrzeni ostatnich 15 lat. Wprowadzenie Czwartej Uniwersalnej Definicji Zawału Serca spowodowało skokową reklasyfikację w obrębie NSTEMI-ACS, prowadząc do istotnego wzrostu częstości rozpoznań NSTEMI oraz jednoczesnego zmniejszenia częstości rozpoznań niestabilnej dławicy piersiowej (UA).

Tikagrelor i prasugrel stopniowo zastępują kłopidogrel — szczególnie w populacji STEMI — jednak wdrażanie zaleceń ESC pozostaje wyraźnie niewystarczające w odniesieniu do pacjentów z NSTEMI i UA. Uzyskane wyniki podkreślają konieczność dalszych działań ukierunkowanych na optymalizację doboru terapii przeciwplatekowej, zapewnienie równego dostępu do nowoczesnych leków oraz lepsze dostosowanie codziennej praktyki klinicznej do dynamicznie rozwijających się dowodów naukowych i aktualnych rekomendacji.

Wyniki analizy rejestru PL-ACS potwierdzają wyższość prasugrelu i tikagreloru nad kłopidogrelem w leczeniu pacjentów z ACS, przy braku istotnych różnic skuteczności pomiędzy prasugrelem a tikagrelorem.

Nadmierna częstość stosowania kłopidogrelu zamiast rekomendowanych prasugrelu i tikagreloru, wbrew międzynarodowym zaleceniom, prowadzi do istotnej redukcji możliwych do osiągnięcia korzyści klinicznych.

Choć skuteczność w zakresie zapobiegania zdarzeniom niedokrwinnym prasugrelu i tikagreloru wydaje się porównywalna, tikagrelor może oferować umiarkowaną przewagę w zakresie całkowitego wyniku klinicznego, szczególnie dzięki korzystniejszemu profilowi bezpieczeństwa.

Podsumowując, dalsze badania, w szczególności randomizowane próby kliniczne lub analiza dopasowanych danych z badań rejestrowych, mogą pomóc w dalszej optymalizacji zindywidualizowanego wyboru inhibitora P2Y₁₂ w codziennej praktyce klinicznej.

Bibliografia

1. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A., i in., *Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction*, Glob Heart, 2018, nr 13(4), s. 305-338
2. Valgimigli M., Bueno H., Byrne RA. i in., *2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*, Eur Heart J., 2018, nr 14;39(3), s. 213-260
3. Collet JP., Thiele H., Barbato E. i in., *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*, Eur Heart J., 2021, nr 7;42(14), s.1289-1367
4. Arslan F., Damman P., Zwart B. i in., *2020 ESC Guidelines on acute coronary syndrome without ST-segment elevation : Recommendations and critical appraisal from the Dutch ACS and interventional Cardiology working groups*, 2021, Neth Heart J., 2021, nr 29(11), s. 557-565
5. Byrne RA., Rossello X., Coughlan JJ., i in., *2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes*, Eur Heart J., 2023, nr 12;44(38), s. 3720-3826
6. Mehta SR., Yusuf S., *The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease*, Eur Heart J., 2000, nr 21(24), s. 2033-2041
7. Yusuf S., Zhao F., Mehta SR., i in., *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation*, N Engl J Med., 2001, nr 16;345(7), s. 494-502
8. Mehta SR., Yusuf S., Peters RJ., i in., *Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study*, Lancet, 2001, nr 18;358(9281), s. 527-533

9. Budaj A., Yusuf S., Mehta SR., i in., *Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial investigators. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. Circulation*, 2002, nr 24;106(13)
10. Wiviott SD., Braunwald E., McCabe CH., i in., *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*, N Engl J Med., 2007, nr 15;375(20), s. 2001-2015
11. Michelson AD., Frelinger AL 3rd., Braunwald E., i in., *Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial*, Eur Heart J., 2009, nr 30(14), s. 1753-1763
12. Wiviott SD., Braunwald E., McCabe CH., i in., *Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial*, Lancet, 2008, nr 19;371(9621), s. 1353-1363
13. Montalescot G., Wiviott SD., Braunwald E., i in., *Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial*, Lancet, 2009, nr 28;373(9665), s. 723-731
14. Wallentin L., Becker RC., Budaj A., i in., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*, N Engl J Med, 2009, nr 10;361(11), s.1045-57
15. Bellavia A., Wallentin L., Orsini N., i in., *Time-based measures of treatment effect: reassessment of ticagrelor and clopidogrel from the PLATO trial*, Open Heart, 2017, nr 1;4(2), e000557
16. Kohli P., Wallentin L., Reyes E., i in. *Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study*, Circulation, 2013, nr 12;127(6), s. 673-680
17. Mahaffey KW., Held C., Wojdyla DM., i in. *Ticagrelor effects on myocardial infarction and the impact of event adjudication in the PLATO (Platelet inhibition and Patient Outcomes) trial*, J Am Coll Cardiol., 2014, nr 22;63(15), s1493-1499
18. Andell P., James SK., Cannon CP., i in., *Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis From the Platelet inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial*, J Am Heart Assoc., 2015, nr 9;4(10), e002490

19. Steg PG., James S., Harrington RA., i in., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis*, Circulation, 2010, nr 23;122(21) s. 2131-2141
20. Schüpke S., Neumann FJ., Menichelli M., i in., *Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes*, N Engl J Med, 2019, nr 17;381(16), s.1524-1534
21. Behnes M., Lahu S., Ndrepepa G., i in., *Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndrome with off-hour versus on-hour presentation: a subgroup analysis of the iSAR-REACT 5 trial*, Clin Res Cardiol., 2023, nr 112(4), s.518-528
22. Lahu S., Ndrepepa G., Neumann FJ., i in., *Pre-admission antiplatelet therapy and treatment effect of ticagrelor vs. prasugrel in patients with acute coronary syndromes-a subgroup analysis of the iSAR-REACT 5 trial*, Eur Heart J, 2022, nr 29;8(7), s. 687694
23. Schäfer A., Bauersachs J., *P2Y₁₂ inhibition in acute coronary syndromes treated with percutaneous intervention - Understanding the debate on Prasugrel or Ticagrelor*, Pharmacol Ther., 2022, nr 233:108029
24. Kubica J., Jaguszewski M., *iSAR-REACT 5 - what have we learned?*, Cardiology Journal, 2019, nr 26(5), s. 427-428
25. Kirtane AJ., *iSAR-REACT 5 Revisited Through the Lens of a Postrandomization Subgroup*, JAMA Cardiol., 2021, nr 1;6(10), s. 1129
26. Navarese EP., Khan SU., Kołodziejczak M., i in., *Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y₁₂ inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients From 12 Randomized Trials*, Circulation, 2020, nr 14;142(2), s. 150-160
27. Crea F., Thiele H., Sibbing D., i in., *Debate: Prasugrel rather than ticagrelor is the preferred treatment for NSTEMI-ACS patients who proceed to PCI and pretreatment should not be performed in patients planned for an early invasive strategy*, Eur Heart J., 2021, nr 17;42(31), s. 2973-2985
28. Ostrowska M., Adamski P., Kubica J., *iSAR-REACT 5 — czy to badanie powinno zmienić praktykę kliniczną?*, Folia Cardiologica, 2019, nr 14(5), s. 483–487
29. Kubica J., Jaguszewski M., Ostrowska M., & Adamski P., *Creative scientific dispute — different points of view on the protocol and execution of the iSAR-REACT 5 trial*, Med Res J, 2020, nr 5(1), s. 41-45

30. Poloński L., Gasior M., Gierlotka M., i in., *Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland*, Kardiologia Pol., 2007, nr 65(8), s. 861-872
31. Gierlotka M., Gasior M., Wilczek K., i in., *Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS])*, Am J Cardiol., 2011, nr 107(4), s. 501-508
32. Gasior M., Slonka G., Wilczek K., i in., *Comparison of invasive and non-invasive treatment strategies in older patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes - PL-ACS)*, Am J Cardiol., 2011, nr 107(1), s. 30-36
33. Gasior M., Pres D., Gierlotka M., i in., *The influence of diabetes on in-hospital and long-term mortality in patients with myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the PL-ACS registry*, Kardiologia Pol., 2012, nr 70(12), s. 1215-1224
34. Sadowski M., Gasior M., Gierlotka M., i in., *Gender-related differences in mortality after ST-segment elevation myocardial infarction: a large multicentre national registry*. EuroIntervention, 2011, nr 6(9), s. 1068-72
35. Piątek Ł., Wilczek K., Kurzawski J., i in., *Gender-related disparities in the treatment and outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: results from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) in the years 2012-2014*, Arch Med Sci., 2020, nr 28;16(4), s. 781-788
36. Umińska JM., Skrzypek M., Ostrowska M., i in., *One-year clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome treated with clopidogrel versus prasugrel versus ticagrelor: Results of the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS)*, Kardiologia Pol., 2025, nr 83(10), s. 1142-1151
37. Gładys K., Siudak Z., Trzeciak P., i in., *Mortality of patients presented with acute ST-segment elevation myocardial infarction according to the status of standard modifiable cardiovascular risk factors*. Am J Med Sci., 2024, nr 367(5), s. 328-336
38. Wolny R., Niedziela J., Desperak P., i in., *Infarct-related artery and long-term mortality following recurrent ST-segment elevation myocardial infarction. Insights from a Polish nationwide registry*, Am Heart J., 2023, nr 255, s. 31-38
39. Lewek J., Niedziela J., Desperak P., i in., *Intensive Statin Therapy Versus Upfront Combination Therapy of Statin and Ezetimibe in Patients with Acute Coronary Syndrome: A*

- Propensity Score Matching Analysis Based on the PL-ACS Data*, J Am Heart Assoc., 2023, nr 19;12(18), e030414
40. Ładziński S., Niedziela J., Witkowski A., i in., *The influence of severe mitral regurgitation on major adverse cardiac and cerebrovascular events after myocardial infarction in 1-year follow-up: Data from PL-ACS registry*, Kardiol Pol., 2023, nr 81(6), s. 572-579
41. Sadowski M., Milewski K., Zandecki Ł., i in., *Revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: preliminary results from a large multicenter national registry*, Pol Arch Intern Med., 2022, nr 26;132(9), s. 16315
42. Piątek K., Piątek Ł., Zandecki Ł., i in., *Long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction and no ischemic changes on electrocardiogram*, Heart Lung., 2022, nr 53, s. 72-76
43. Kowalik R., Gierlotka M., Ozierański K., i in., *In-Hospital and One-Year Outcomes of Patients after Early and Late Resuscitated Cardiac Arrest Complicating Acute Myocardial infarction-Data from a Nationwide Database*, J Clin Med., 2022, nr 26;11(3), s. 609
44. Zachura M., Sadowski M., Kurzawski J., i in., *Heterogeneity of the No-Reflow Group After Primary Percutaneous Coronary intervention Due to ST-Segment Elevation Myocardial infarction - Are There Sex Differences?*, Cardiovasc Revasc Med., 2022, nr 37, s. 97-101
45. Tyczyński P., Gąsior M., Bujak K., i in., *Aspiration thrombectomy for patients with acute coronary syndromes and culprit lesions located in coronary bypass grafts. Data from the PL-ACS registry*, Kardiol Pol., 2022, nr 80(7-8), s. 846-848
46. Januszek R., Bujak K., Gąsior M., i in., *Survival rate after acute myocardial infarction in patients treated with percutaneous coronary intervention within the left main coronary artery according to time of admission*, Medicine (Baltimore), 2021, nr 100(4), e24360
47. Hawranek M., Grygier M., Bujak K., i in., *Characteristics of patients from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes during the COVID-19 pandemic: the first report*, Kardiol Pol., 2021, nr 25;79(2), s. 192-195
48. Buchta P., Kalarus Z., Mizia-Stec K., i in., *De novo and pre-existing atrial fibrillation in acute coronary syndromes: impact on prognosis and cardiovascular events in long-term follow-up*, Eur Heart J Acute Cardiovasc Care., 2021, nr 18;10(10), s. 1129-1139
49. Zandecki L., Janion M., Sadowski M., i in., *Associations of changes in patient characteristics and management with decrease in mortality rates of men and women with*

- ST-elevation myocardial infarction - a propensity score-matched analysis*, Arch Med Sci., 2020, nr 10;16(4), s. 772-780
50. Kozłowska B., Leszek P., Niedziela J., i in., *Clinical characteristics and treatment profiles of patients after acute myocardial infarction with left ventricular ejection fraction below 40%: a short 2018-2019 report on the PL-ACS registry*, Kardiologia Pol., 2020, nr 25;78(7-8), s. 766-769
 51. Niedziela JT., Hiczkiewicz J., Kleinrok A., i in., *Prevalence, characteristics, and prognostic implications of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction: the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) annual 2018 report*, Kardiologia Pol., 2020, nr 25;78(3), s. 243-246
 52. Ibanez B., James S., Agewall S., i in., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*, Eur Heart J., 2018, nr 39(2), s. 119-177
 53. Crea F., Libby P., *Acute Coronary Syndromes: The way Forward From Mechanisms to Precision Treatment*, Circulation, 2017, nr 136(12), s. 1155-1166
 54. Celebi TB., Stanley A., Baskaran S., i in., *Complete Proximal Right Coronary Artery Occlusion in a Patient with Normal initial Acute Coronary Syndrome (ACS) workup: The Diagnostic Value of Clinical Judgment and Risk Stratification*, Cureus, 2025, nr 30;17(11), e98139
 55. Kim M., Thakurathi P., Nagpal J., i in., *Outcomes and Predictors of in-hospital Mortality in Nonagenarians with NSTEMI: A Comparison of PCI and Medical Management*, Am J Cardiol., 2026, nr 1;260, s. 36-43
 56. Shi W., Liu Z., Wang Y., *Long-Term Prognostic Value of Angiographic No-Reflow Phenomenon in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial infarction*, Catheter Cardiovasc Interv., 2026, nr 107(1), s. 315-325
 57. Wenzl FA., Kofoed KF., Simonsson M., i in., *Extension of the GRACE score for non-ST-elevation acute coronary syndrome: a development and validation study in ten countries*, Lancet, 2025, nr 7(10), e100907
 58. Georgiopoulos G., Kraler S., Mueller-Hennessen M., i in., *Stamatelopoulos K. Modification of the GRACE Risk Score for Risk Prediction in Patients with Acute Coronary Syndromes*, JAMA Cardiol., 2023, nr 1;8(10), s. 946-956

59. Pradhan A., Tiwari A., Caminiti G., i in., *Ideal P2Y₁₂ inhibitor in Acute Coronary Syndrome: A Review and Current Status*, Int J Environ Res Public Health, 2022, nr 23;19(15), e8977
60. Mohamed MO., Kontopantelis E., Alasnag M., i in., *Impact of Society Guidelines on Trends in Use of Newer P2Y₁₂ inhibitors for Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention*, J Am Heart Assoc., 2024, nr 7;13(9), e034414
61. Niezgoda P., Ostrowska M., Adamski P., i in., *Pretreatment with P2Y₁₂ Receptor inhibitors in Acute Coronary Syndromes-Is the Current Standpoint of ESC Experts Sufficiently Supported?*, J Clin Med., 2023, nr 19;12(6), s. 2374
62. Kubica J., Adamski P., Ładny JR., i in., *Pre-hospital treatment of patients with acute coronary syndrome: Recommendations for medical emergency teams. Expert position update 2022*, Cardiol J., 2022, nr 29(4), s. 540-552
63. Kubica J., Adamski P., Buszko K., i in., *Extended dual antithrombotic therapy in patients with chronic coronary syndrome - which agent should be added to aspirin?*, Cardiol J., 2025, nr 32(3), s. 321-327
64. Kubica J., Adamski P., Ostrowska M., i in., *Prolonged antithrombotic treatment after de-escalation of dual antiplatelet therapy in patients after acute coronary syndrome - which strategy should be applied? The ELECTRA-SIRIO 2 investigators standpoint*, Int J Cardiol., 2025, nr 15;421, e132897
65. Pietrzykowski Ł., Kasprzak M., Michalski P., i in., *The influence of patient expectations on adherence to treatment regimen after myocardial infarction*, Patient Educ Couns., 2022, nr 105(2), s. 426-431
66. Kosobucka A., Michalski P., Pietrzykowski Ł., i in., *The impact of readiness to discharge from hospital on adherence to treatment in patients after myocardial infarction*, Cardiol J., 2022, nr 29(4), s. 582-590
67. Kubica A., Obońska K., Fabiszak T., Kubica J., *Adherence to antiplatelet treatment with P2Y₁₂ receptor inhibitors. is there anything we can do to improve it? A systematic review of randomized trials*, Curr Med Res Opin., 2016, nr 32(8), s. 1441-1451
68. Welsh RC., Sidhu RS., Cairns JA., i in., *Outcomes Among Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention From the TOTAL Trial*, Can J Cardiol., 2019, nr 35(10), s. 1377-1385

69. Dawwas GK., Dietrich E., Winchester DE., i in., *Comparative Effectiveness and Safety of Ticagrelor versus Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Retrospective Cohort Analysis*, Pharmacotherapy, 2019, nr 39(9), s. 912-920
70. Venetsanos D., Träff E., Erlinge D., i in., *Prasugrel versus ticagrelor in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention*, Heart., 2021, nr 107(14), s. 1145-1151
71. Motovska Z., Hlinomaz O., Kala P., i in., *PRAGUE-18 Study Group. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial infarction Treated with Prasugrel Versus Ticagrelor*, J Am Coll Cardiol., 2018, nr 30;71(4), s. 371-381
72. Savonitto S., Ferri LA., Piatti L., i in., *Elderly ACS 2 investigators. Comparison of Reduced-Dose Prasugrel and Standard-Dose Clopidogrel in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Revascularization*, Circulation, 2018, nr 5;137(23), s. 2435-2445
73. Goto S., Huang CH., Park SJ., i in., *Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome -- randomized, double-blind, phase i il PHILO study*, Circ J. 2015, nr 79(11), s. 2452-2460
74. Park DW., Kwon O., Jang JS., i in., *Clinically Significant Bleeding with Ticagrelor Versus Clopidogrel in Korean Patients with Acute Coronary Syndromes intended for invasive Management: A Randomized Clinical Trial*, Circulation, 2019, nr 3;140(23), s. 1865-1877
75. Tang X., Li R., Jing Q., i in., *Assessment of Ticagrelor Versus Clopidogrel Treatment in Patients with ST-elevation Myocardial infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary intervention*, J Cardiovasc Pharmacol., 2016, nr 68(2), s. 115-20
76. Wang H., Wang X., *Efficacy and safety outcomes of ticagrelor compared with clopidogrel in elderly Chinese patients with acute coronary syndrome*, Ther Clin Risk Manag., 2016, nr 14;12, s. 1101-1105
77. Motovska Z., Hlinomaz O., Miklik R., i in., *Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study*, Circulation, 2016 nr 22;134(21), s. 1603-1612
78. Simek S., Motovska Z., Hlinomaz O., i in., *The Effect of Diabetes on Prognosis Following Myocardial infarction Treated with Primary Angioplasty and Potent Antiplatelet Therapy*, J Clin Med., 2020, nr 6;9(8), e2555.
79. Park DW., Park SJ., *Response by Park and Park to Letter Regarding Article, "Clinically Significant Bleeding with Ticagrelor Versus Clopidogrel in Korean Patients with Acute*

- Coronary Syndromes intended for invasive Management: A Randomized Clinical Trial*", Circulation, 2020, nr 7;141(14), e741-e742
80. Sionova M., Blasko P., Jirous S., i in., *Number of severe bleeding complications according to classification used: is unified classification of bleeding complications really necessary?*, Cardiol J., 2015, nr 22(6), s. 665-674
 81. Yoon YH., Kim YH., Kim SO., i in., *Impact of in-hospital bleeding according to the Bleeding Academic Research Consortium classification on the long-term adverse outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention*, Catheter Cardiovasc interv., 2015, nr 1;85(1), s. 63-71
 82. Choi JH., Seo JM., Lee DH., i in., *Clinical utility of new bleeding criteria: a prospective study of evaluation for the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention*, J Cardiol., 2015, nr 65(4), s. 324-329
 83. Ducrocq G., Schulte PJ., Becker RC., i in., *Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short- and long-term mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial*, EuroIntervention, 2015, nr 11(7), s. 737-45
 84. Loh JP., Pendyala LK., Torguson R., i in., *Incidence and correlates of major bleeding after percutaneous coronary intervention across different clinical presentations*, Am Heart J., 2014, nr 168(3), s. 248-255
 85. Casula M., Casu G., Talanas G., i in., *Efficacy and Safety of P2Y₁₂ monotherapy vs standard DAPT in patients undergoing percutaneous coronary intervention: meta-analysis of randomized trials*, Curr Probl Cardiol., 2024, nr 49(8), e102635
 86. Nadolny K., Ładny JR., Gałązkowski R., i in., *Medical emergency team interventions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2018*, Kardiologia Pol., 2020, nr 24;78(4), s. 292-299
 87. Shiran A., Karkabi B., Flugelman MY., *Medical emergency team interventions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in Poland: how to improve outcomes?*, Kardiologia Pol., 2020, nr 24;78(4), s. 267-268
 88. Vercellino M., Sánchez FA., Boasi V., i in., *Ticagrelor versus clopidogrel in real-world patients with ST elevation myocardial infarction: 1-year results by propensity score analysis*, BMC Cardiovasc Disord., 2017, nr 5;17(1), s. 97

89. Kubica J., Adamski P., Paciorek P., i in., *Treatment of patients with acute coronary syndrome: Recommendations for medical emergency teams: Focus on antiplatelet therapies. Updated experts' standpoint*, *Cardiol J.*, 2018, nr 25(3), s. 291-300
90. Hudzik B., Błachut A., Lesiak M., i in., *Summary of the European Society of Cardiology guidelines on dual antiplatelet therapy in patients after percutaneous coronary interventions*, *Kardiologia Polska*, 2022, nr 80(10), s. 974-989
91. Chlabicz M., Jamiołkowski J., Łaguna W., i in., *Effectiveness of Lifestyle Modification vs. Therapeutic, Preventative Strategies for Reducing Cardiovascular Risk in Primary Prevention-A Cohort Study*, *J Clin Med.*, 2022, nr 28;11(3), s. 688
92. Ostrowska M., Kubica J., Adamski P., i in., *Stratified Approaches to Antiplatelet Therapies Based on Platelet Reactivity Testing*, *Front Cardiovasc Med.*, 2019, nr 3;6, s. 176
93. Adamski P., Adamska U., Ostrowska M., i in., *Evaluating current and emerging antithrombotic therapy currently available for the treatment of acute coronary syndrome in geriatric populations*, *Expert Opin Pharmacother*, 2018, nr 19(13), s. 1415-1425
94. Adamski P., Ostrowska M., Sikora J., i in., *Comparison of Ticagrelor Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in STEMI and NSTEMI Patients (PINPOINT): protocol for a prospective, observational, single-centre study*, *BMJ Open*, 2017, nr 26;7(4), e013218
95. Kim HK., Tantry US., Smith SC Jr., i in., *The East Asian Paradox: An Updated Position Statement on the Challenges to the Current Antithrombotic Strategy in Patients with Cardiovascular Disease*, *Thromb Haemost.*, 2021, nr 121(4), s. 422-432
96. Jeong YH., "East asian paradox": challenge for the current antiplatelet strategy of "one-guideline-fits-all races" in acute coronary syndrome, *Curr Cardiol Rep.*, 2014, nr 16(5), s. 485
97. Guevarra PI., Tantry U., Jeong YH., *Ethnicity, P2Y₁₂Inhibitor Potency, and Bleeding: Revisiting the "East Asian Paradox"*, *JACC Asia*, 2025, nr 5(11), s. 1441-1443
98. Tam CC., Tse HF., *Antiplatelet Therapy Aims and Strategies in Asian Patients with Acute Coronary Syndrome or Stable Coronary Artery Disease*, *J Clin Med.*, 2022, nr 15;11(24), s. 7440
99. Levine GN., Jeong YH., Goto S., i in., *World heart federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in east asian patients with ACS or undergoing PCI*, *Glob Heart*, 2014, nr 9(4), s. 457-67

100. Marquis-Gravel G., Mehta SR., Valgimigli M., i in., *A Critical Comparison of Canadian and international Guidelines Recommendations for Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease*, Can J Cardiol., 2020, nr 36(8) s. 1298-1307
101. Alexopoulos D., *P2Y12 inhibitors adjunctive to primary PCI therapy in STEMI: fighting against the activated platelets*, Int J Cardiol., 2013, nr 10;163(3):s. 249-255
102. Gelbenegger G., Erari-Canyurt U., Grafeneder J., i in., *Optimal duration and combination of antiplatelet therapies following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis*, Vascul Pharmacol., 2021, nr 138, e106858
103. Gager GM., Jilma B., Winter MP., i in., *Ticagrelor and prasugrel are independent predictors of improved long-term survival in ACS patients*, Eur J Clin Invest., 2020, nr 50(11), e13304
104. Koshy AN., Giustino G., Sartori S., i in., *Ticagrelor vs Prasugrel in a Contemporary Real-World Cohort Undergoing Percutaneous Coronary intervention*, JACC Cardiovasc Interv., 2022, nr 28;15(22), s. 2270-2280
105. Vicente-Ibarra N., Orenes-Piñero E., Macías MJ., i in., *One-year efficacy and safety of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndromes: Results from a prospective and multicentre ACHILLES registry*, Br J Clin Pharmacol., 2020, nr 86(6), s. 1052-1061
106. Tsai ML., Lin Y., Chen DY., i in., *Ticagrelor versus Adjusted-Dose Prasugrel in Acute Coronary Syndrome with Percutaneous Coronary intervention*, Clin Pharmacol Ther., 2024, nr 116(3), s. 747-756
107. Kumar A., Lutsey PL., St Peter WL., i in., *Comparative Effectiveness of Ticagrelor, Prasugrel, and Clopidogrel for Secondary Prophylaxis in Acute Coronary Syndrome: A Propensity Score-Matched Cohort Study*, Clin Pharmacol Ther., 2023, nr 113(2), s. 401-411
108. Sachdeva A., Mutyala R., Mantri N., i in., *P2Y12 inhibitors in Acute Coronary Syndromes: A Real-World, Community-Based Comparison of ischemic and Bleeding Outcomes*, J Interv Cardiol., 2023, nr 20;2023, e1147352
109. Krüger N., Krefting J., Kessler T., i in., *Ticagrelor vs Prasugrel for Acute Coronary Syndrome in Routine Care*, JAMA Netw Open., 2024. Nr 2;7(12), e2448389
110. Ray A., Najmi A., Khandelwal G., i in., *Comparative effectiveness and safety of prasugrel and ticagrelor in patients of acute coronary syndrome undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: A propensity score-matched analysis*, Indian Heart J., 2024, nr 76(2), s. 133-135

111. Kim Y., Jeong MH., An M., i in., *Long-term use of clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention*, PLoS One, 2023, nr 23;18(2), e0278993
112. Ng AK., Ng PY., Ip A., i in., *Risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in Chinese undergoing percutaneous coronary intervention treated with potent P2Y12 inhibitor versus clopidogrel*, Stroke Vasc Neurol., 2022. Nr 7(4), s. 310-318
113. Kumar A., Lutsey PL., St Peter WL., i in., *Comparative Risk of Hospitalized Bleeding of P2Y12 inhibitors for Secondary Prophylaxis in Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary intervention*, Clin Pharmacol Ther., 2023, nr 113(2), s. 412-422

Spis tabel

Tabela 1 Charakterystyka pacjentów z ACS (N = 456 002)	26
Tabela 2 Inhibitory P2Y12 stosowane przy wypisie w zależności od typu ACS	28
Tabela 3 Stosowanie inhibitorów P2Y12 inhibitor przed i po 2017 (z wyłączeniem 2017) u pacjentów z ACS (STEMI, NSTEMI, UA)	34
Tabela 4 Stosowanie inhibitorów P2Y12 inhibitor przed i po 2019 (z wyłączeniem 2019) u pacjentów z ACS (STEMI, NSTEMI, UA)	35
Tabela 5 Stosowanie inhibitorów P2Y12 inhibitor przed i po 2020 (z wyłączeniem 2020) u pacjentów z ACS (STEMI, NSTEMI, UA)	35
Tabela 6 Charakterystyka pacjentów w trakcie pierwotnej hospitalizacji z powodu ACS	36
Tabela 7 Charakterystyka pacjentów w trakcie pierwotnej hospitalizacji z powodu ACS po dopasowaniu metodą propensity score. Populacja ogólnopolska (n=15,933 pts)	38
Tabela 8 Charakterystyka pacjentów w trakcie pierwotnej hospitalizacji z powodu ACS po dopasowaniu metodą propensity score. Populacja śląska (n=2,949 pts)	40
Tabela 9 Częstość występowania drugorzędowych klinicznych punktów końcowych w populacji śląskiej po dopasowaniu metodą propensity score (n=2949)	47
Tabela 10 Analiza porównawcza drugorzędowych klinicznych punktów końcowych w populacji śląskiej po dopasowaniu metodą propensity score (n=2949)	47
Tabela 11 Szacowany nadmiar zgonów, bezwzględna redukcja ryzyka (ARR), liczba pacjentów wymagających leczenia (NNT), frakcja przypisywalna wśród narażonych (PAF exposed) dla kłopidogrelu w porównaniu z tikagrelorem i prasugrelem	49
Tabela 12 Szacowany nadmiar zdarzeń, bezwzględna redukcja ryzyka (ARR), liczba pacjentów wymagających leczenia (NNT), frakcja przypisywalna wśród narażonych (PAF exposed) dla kłopidogrelu w porównaniu z tikagrelorem i prasugrelem – drugorzędowy punkt	51

Spis rycin

Rycina 1 Częstość stosowania poszczególnych inhibitorów receptora P2Y ₁₂ wśród pacjentów włączonych do rejestru PL-ACS w trakcie hospitalizacji oraz przy wypisie ze szpitala	20
Rycina 2. Schemat doboru pacjentów z ACS w całej populacji polskiej (PL, n = 381 278 pacjentów) oraz w całej populacji województwa śląskiego (SL; n = 63 248 pacjentów).	23
Rycina 3 Zmiany częstości występowania typów ACS w latach 2009–2024	27
Rycina 4 Zmiany czasowe stosowania inhibitorów P2Y ₁₂ u pacjentów z ACS w latach 2009–2024	29
Rycina 5 Trendy czasowe stosowania inhibitorów P2Y ₁₂ u pacjentów z ACS w latach 2009–2024	30
Rycina 6 Zmiany czasowe stosowania inhibitorów P2Y ₁₂ u pacjentów ze STEMI w latach 2009–2024	31
Rycina 7 Zmiany czasowe stosowania inhibitorów P2Y ₁₂ u pacjentów ze NSTEMI w latach 2009–2024	32
Rycina 8 Zmiany czasowe stosowania inhibitorów P2Y ₁₂ u pacjentów ze UA w latach 2009–2024	33
Rycina 9 Skumulowana częstość zgonów z dowolnej przyczyny w populacji ogólnopolskiej (PL, n=381278)	42
Rycina 10 Skumulowana częstość zgonów z dowolnej przyczyny w populacji ogólnopolskiej po dopasowaniu metodą propensity score (n=15933)	43
Rycina 11 Skumulowana częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca lub udar mózgu) w populacji śląskiej po dopasowaniu metodą propensity score (n=2949)	44
Rycina 12 Skumulowana częstość występowania krwawień w populacji śląskiej po dopasowaniu metodą propensity score (n=2949)	45
Rycina 13 Skumulowana częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca, udar mózgu oraz krwawienie (efekt kliniczny netto) w populacji śląskiej po dopasowaniu metodą propensity score (n=2949)	46

Bydgoszcz 16.05.2026

OŚWIADCZENIE PROMOTORA PRACY DOKTORSKIEJ

Ja, niżej podpisany,

Prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica

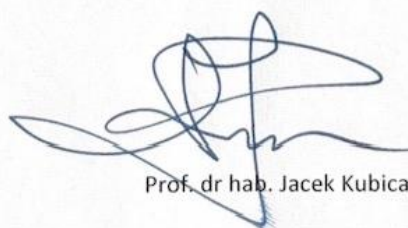
promotor pracy doktorskiej lek. Tomasza Białoszyńskiego realizowanej w Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, oświadczam, że rozprawa doktorska pt.:

„Ewolucja leczenia antyagregacyjnego w ostrych zespołach wieńcowych – analiza na podstawie Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu wieńcowego PL-ACS”
opierała się wyłącznie na retrospektywnej analizie danych pochodzących z rejestru PL-ACS (Polish Registry of Acute Coronary Syndromes).

Analiza obejmowała dane uprzednio zgromadzone i zanonimizowane w ramach funkcjonującego rejestru medycznego. Badanie miało charakter nieinterwencyjny, retrospektywny i nie wiązało się z jakąkolwiek ingerencją w proces diagnostyczno-terapeutyczny pacjentów.

W związku z powyższym, zgodnie z obowiązującymi przepisami oraz charakterem badania, realizacja pracy nie wymagała uzyskania zgody Komisji Bioetycznej.

Rejestr PL-ACS funkcjonuje zgodnie z obowiązującymi regulacjami dotyczącymi rejestrów medycznych.



Prof. dr hab. Jacek Kubica