



ANALISIS EFEKTIVITAS TERAPI KOMBINASI ANTIPLATELET ASPIRIN-CLOPIDOGREL DENGAN ASPIRIN-TICAGRELOR PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Andrian Hoerul Anwar¹

¹ Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung

*Alamat Korespondensi: andrian.anwar@unisba.ac.id

Abstract: *Acute Coronary Syndrome (ACS) is one of the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality, making dual antiplatelet therapy (DAPT) a crucial component of treatment. The combination of aspirin-clopidogrel has long been used, but its effectiveness is limited by genetic resistance, whereas aspirin-ticagrelor offers a faster and more consistent antiplatelet effect. This study aims to analyze the effectiveness and safety of both regimens through a Systematic Literature Review (SLR) by searching PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Cochrane Library for articles published between 2015 and 2025. The results show that aspirin-ticagrelor is more effective in reducing Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), including myocardial infarction, stroke, and cardiovascular mortality, but is associated with a higher risk of major bleeding and dyspnea. Conversely, aspirin-clopidogrel is considered safer and more affordable, although its effectiveness is relatively moderate. Therefore, the choice of DAPT should be individualized according to thrombotic and bleeding risks as well as patients' economic conditions, to ensure appropriate therapy particularly in developing countries such as Indonesia.*

Kata Kunci: *Acute Coronary Syndrome, Aspirin-Clopidogrel, Aspirin-Ticagrelor, Antiplatelet*

Abstrak: Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas kardiovaskular sehingga terapi antiplatelet ganda (Dual Antiplatelet Therapy/DAPT) menjadi bagian penting dalam tata laksana. Kombinasi aspirin-clopidogrel telah lama digunakan, tetapi efektivitasnya dipengaruhi resistensi genetik, sedangkan aspirin-ticagrelor menawarkan efek antiplatelet yang lebih cepat dan konsisten. Penelitian ini bertujuan menganalisis efektivitas dan keamanan kedua regimen melalui *Systematic Literature Review* (SLR) dengan pencarian artikel pada PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Cochrane Library yang diterbitkan tahun 2015-2025. Hasil analisis menunjukkan bahwa aspirin-ticagrelor lebih efektif menurunkan *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) seperti infark miokard, stroke, dan mortalitas kardiovaskular, namun meningkatkan risiko perdarahan mayor dan dispnea. Sebaliknya, aspirin-clopidogrel lebih aman dan terjangkau meskipun efektivitasnya relatif moderat. Dengan demikian, pemilihan terapi DAPT sebaiknya dipertimbangkan secara individual berdasarkan risiko trombotik, risiko perdarahan, serta kondisi ekonomi pasien, sehingga pengobatan lebih tepat guna terutama pada konteks pelayanan kesehatan di negara berkembang seperti Indonesia.

Keywords: Sindrom Koroner Akut, Aspirin-Clopidogrel, Aspirin-Ticagrelor, Antiplatelet

ANALISIS EFEKTIFITAS TERAPI KOMBINASI ANTIPLATELET ASPIRIN-CLOPIDOGREL DENGAN ASPIRIN-TICAGRELOR PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

PENDAHULUAN

Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan salah satu penyebab utama kematian kardiovaskular dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Data global menunjukkan bahwa penyakit jantung iskemik, termasuk SKA, masih menjadi penyebab kematian nomor satu di dunia dengan kontribusi lebih dari 9 juta kematian setiap tahunnya (World Health Statistics, 2021). SKA mencakup *ST-Elevation Myocardial Infarction* (STEMI), *Non-ST-Elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI), dan *Unstable Angina* (UA) yang ditandai dengan terjadinya obstruksi mendadak pada arteri koroner sehingga membutuhkan terapi segera untuk menekan risiko komplikasi serius (Arslan *et al.*, 2021).

Tata laksana SKA tidak hanya berfokus pada intervensi revaskularisasi, tetapi juga pencegahan kejadian trombotik berulang melalui terapi antiplatelet ganda atau *dual antiplatelet therapy* (DAPT), yaitu kombinasi aspirin dengan antagonis reseptor P2Y₁₂ (Gimbel, Minderhoud and ten Berg, 2018). Clopidogrel telah lama digunakan dalam DAPT, namun efektivitasnya dapat bervariasi akibat adanya resistensi obat terkait polimorfisme genetik enzim CYP2C19 (Alkhalil and Kuzemczak, 2021). Sebaliknya, ticagrelor sebagai agen generasi baru memiliki efek antiplatelet yang lebih cepat dan konsisten karena tidak memerlukan bioaktivasi enzimatik (Watanabe *et al.*, 2022).

Sejumlah penelitian terkini menunjukkan bahwa ticagrelor lebih unggul dibanding clopidogrel dalam menurunkan kejadian *major adverse cardiovascular events* (MACE) termasuk infark miokard, stroke, dan kematian kardiovaskular (Alkhalil and Kuzemczak, 2021). Meta-analisis terbaru juga melaporkan bahwa pasien SKA yang menggunakan aspirin–ticagrelor mengalami penurunan kejadian kardiovaskular signifikan dibanding aspirin–clopidogrel, meskipun diikuti dengan peningkatan risiko perdarahan sedang hingga berat (Zhao *et al.*, 2024).

Namun demikian, penggunaan ticagrelor menghadapi kendala di negara berkembang karena harganya yang lebih tinggi dan akses terbatas, sehingga clopidogrel masih menjadi pilihan utama di banyak pusat layanan kesehatan (Kornowski *et al.*, 2024). Selain itu, bukti mengenai efektivitas jangka panjang ticagrelor pada populasi dengan risiko perdarahan tinggi masih terbatas, sehingga diperlukan kajian komprehensif yang mempertimbangkan efektivitas sekaligus keamanan kedua regimen tersebut (O'Donoghue, Murphy and Sabatine, 2020).

Kajian terdahulu umumnya berfokus pada uji klinis acak tunggal atau meta-analisis terbatas, sehingga bukti komprehensif yang membandingkan efektivitas dan keamanan

aspirin–clopidogrel dengan aspirin-ticagrelor pada pasien SKA masih terbatas. Hal ini menjadi penting mengingat prevalensi penyakit jantung di Indonesia terus meningkat; data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 melaporkan prevalensi penyakit jantung sebesar 1,5% atau sekitar 2.784.064 penduduk, dengan sindrom koroner akut menjadi salah satu penyebab utama kematian kardiovaskular. Kondisi tersebut menunjukkan kebutuhan mendesak akan bukti ilmiah yang lebih menyeluruh untuk mendukung pengambilan keputusan klinis, khususnya di negara berkembang dengan keterbatasan akses obat dan biaya pengobatan.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini secara khusus bertujuan untuk menganalisis dan membandingkan efektivitas serta keamanan terapi kombinasi aspirin clopidogrel dengan aspirin ticagrelor pada pasien SKA melalui metode *Systematic Literature Review*, sehingga dapat memberikan dasar ilmiah yang kuat bagi praktik klinis dan kebijakan kesehatan di Indonesia.

METODE PENELITIAN

Jenis dan Pendekatan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah *Systematic Literature Review* (SLR). Pendekatan ini dipilih karena mampu menyajikan ringkasan komprehensif mengenai penelitian yang telah dilakukan sebelumnya terkait efektivitas terapi kombinasi antiplatelet, khususnya aspirin–clopidogrel dibandingkan aspirin–ticagrelor pada pasien sindrom koroner akut. SLR tidak hanya mengumpulkan literatur yang relevan, tetapi juga melakukan penyaringan ketat berdasarkan kriteria tertentu untuk menjamin kualitas data (Page *et al.*, 2021).

Kelebihan metode ini adalah sifatnya yang sistematis, transparan, dan dapat direplikasi. Dengan menggunakan protokol standar seperti PRISMA 2020, hasil penelitian dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah. SLR berbeda dengan narrative review biasa karena memiliki pertanyaan penelitian yang jelas, kriteria inklusi-eksklusi tertentu, serta alur pencarian literatur yang terdokumentasi (Snyder, 2019).

Dalam bidang farmasi klinis, SLR bermanfaat besar karena dapat membantu tenaga kesehatan memahami pola hasil penelitian yang beragam, menilai konsistensi bukti, serta mengidentifikasi gap penelitian yang masih ada. Dengan demikian, SLR berperan penting sebagai dasar rekomendasi klinis dalam pengobatan pasien sindrom koroner akut (Muka *et al.*, 2020).

Proses pengumpulan literatur dilakukan melalui beberapa tahap. Pertama, peneliti menentukan kata kunci pencarian seperti “*dual antiplatelet therapy*”, “*aspirin-clopidogrel*”, “*aspirin-ticagrelor*”, “*acute coronary syndrome*”, dan “*randomized controlled trial*”. Kata

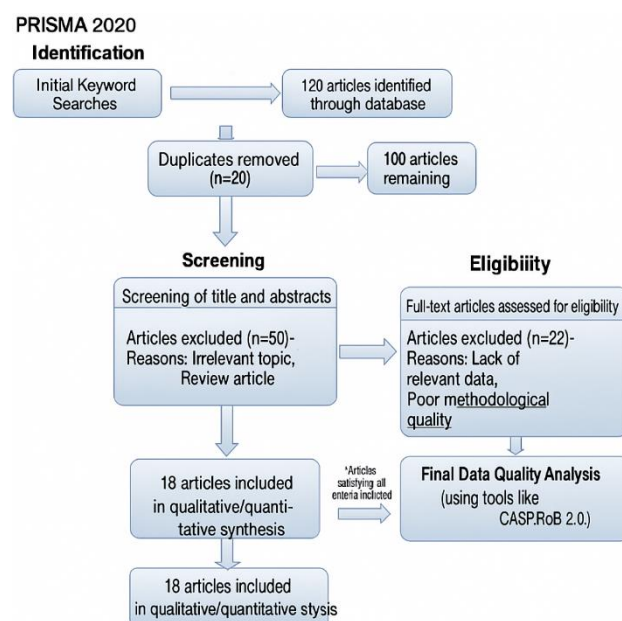
ANALISIS EFEKTIFITAS TERAPI KOMBINASI ANTIPLATELET ASPIRIN-CLOPIDOGREL DENGAN ASPIRIN-TICAGRELOR PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

kunci dikombinasikan dengan operator Boolean (AND, OR) agar hasil pencarian lebih spesifik. Pencarian dilakukan melalui database PubMed, Scopus, ScienceDirect, Cochrane Library, Google Scholar, dan Sinta (Rethlefsen *et al.*, 2021).

Kedua, dilakukan seleksi artikel menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi: (1) artikel terbit tahun 2015-2025, (2) penelitian pada pasien dengan sindrom koroner akut, (3) membandingkan aspirin-clopidogrel dengan aspirin-ticagrelor, dan (4) memiliki desain RCT, kohort prospektif, atau meta-analisis. Kriteria eksklusi adalah conference abstract, laporan kasus, artikel non-empiris, publikasi selain bahasa Inggris/Indonesia, serta artikel tanpa data klinis lengkap (Page *et al.*, 2021).

Ketiga, proses seleksi mengikuti alur PRISMA 2020 yang mencakup identifikasi, screening, eligibility, dan inklusi. Dari pencarian awal diperoleh 120 artikel, kemudian setelah eliminasi duplikasi tersisa 100 artikel. Pada tahap *screening* judul dan abstrak, 60 artikel dieliminasi karena tidak relevan. Sebanyak 40 artikel masuk tahap *eligibility* untuk ditelaah full-text, namun 22 artikel dieliminasi karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Akhirnya, terdapat 18 artikel yang memenuhi kriteria dan dianalisis lebih lanjut.

Keempat, untuk menjamin kualitas data, setiap artikel yang lolos dianalisis menggunakan Cochrane Risk of Bias Tool bagi penelitian RCT dan Newcastle-Ottawa Scale (NOS) bagi studi kohort prospektif. Penilaian dilakukan oleh dua peneliti secara independen, kemudian hasilnya dibandingkan dan diselesaikan melalui diskusi bila terdapat perbedaan.



Gambar 1. Diagram Alur Proses Seleksi Literatur (PRISMA 2020)

Tabel 1. 8 Artikel Utama yang Diinklusi dalam Systematic Literature Review

Penulis & Tahun	Judul	Jurnal	Desain	Hasil utama	Keterbatasan
(Halkar and Lincoff, 2016)	Dual antiplatelet therapy for ACS: How long to continue?	Cleveland Clinic J Med	Review klinis	Membahas durasi terapi DAPT, keamanan penggunaan jangka panjang, serta isu resistensi obat	Artikel review, bukan RCT
(Arslan <i>et al.</i> , 2021)	2020 ESC Guidelines on ACS without ST elevation	Netherlands Heart J	Guideline appraisal	Memberikan rekomendasi tata laksana terbaru ESC untuk ACS tanpa ST elevasi, termasuk pilihan terapi antiplatelet	Bukan studi primer, hanya guideline appraisal
(Angiolillo <i>et al.</i> , 2019)	De-escalation from ticagrelor to clopidogrel in ACS	J Thromb Thrombolysis	Systematic review & meta-analisis	Menyimpulkan bahwa de-eskalasi dari ticagrelor ke clopidogrel relatif aman pada kelompok pasien tertentu	Fokus switching, bukan head-to-head tetap
(Valgimigli <i>et al.</i> , 2021)	Dual Antiplatelet Therapy after PCI in High Bleeding Risk patients	NEJM	RCT multicenter	Menunjukkan bahwa durasi pendek DAPT setelah PCI tetap aman dan efektif pada pasien dengan risiko perdarahan tinggi	Populasi spesifik, tidak langsung bandingkan clopidogrel vs ticagrelor
(O'Donoghue, Murphy and Sabatine, 2020)	Safety of aspirin discontinuation on P2Y12 inhibitor background after PCI	Circulation	Systematic review & meta-analisis	A Menunjukkan bahwa penghentian aspirin lebih awal dengan tetap menggunakan P2Y12 inhibitor dapat mengurangi risiko perdarahan tanpa peningkatan kejadian iskemik	Heterogenitas studi tinggi
(Watanabe <i>et al.</i> , 2022)	STOPDAPT-2 ACS Trial	JAMA Cardiol	RCT	Menunjukkan bahwa clopidogrel monoterapi setelah 1–2 bulan DAPT tidak inferior dibandingkan dengan 12 bulan DAPT standar	Durasi pendek diuji terutama di Asia, generalisasi terbatas
(Zhao <i>et al.</i> , 2024)	Ticagrelor vs Clopidogrel after DES in ACS patients	BMC Cardiovasc Disord	Kohort, PSM analysis	Menunjukkan bahwa ticagrelor lebih efektif menurunkan kejadian MACE dibandingkan clopidogrel, namun disertai peningkatan risiko perdarahan	Observasional, masih ada residual confounding

ANALISIS EFEKTIFITAS TERAPI KOMBINASI ANTIPLATELET ASPIRIN-CLOPIDOGREL DENGAN ASPIRIN-TICAGRELOR PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

(Kornowski <i>et al.</i> , 2024)	PCI with Ridaforolimus-Eluting Stent in High Bleeding Risk	J Am Heart Assoc	Prospekt if multicenter	Mengevaluasi keamanan dan efektivitas penggunaan stent DES pada pasien dengan risiko perdarahan tinggi	Tidak fokus spesifik clopidogrel vs ticagrelor
(Goto <i>et al.</i> , 2015)	Ticagrelor vs Clopidogrel in Asian ACS Patients	Eur Heart J	RCT multicenter	Ticagrelor tidak lebih unggul dibandingkan clopidogrel dan dikaitkan dengan risiko perdarahan lebih tinggi pada populasi Asia	Jumlah sampel kecil dan hanya melibatkan pasien Asia
(Berwanger <i>et al.</i> , 2018)	Ticagrelor vs Clopidogrel in STEMI after Fibrinolysis	NEJM	RCT multicenter	Ticagrelor terbukti non-inferior terhadap clopidogrel; lebih banyak kasus perdarahan ringan ditemukan	Mayoritas pasien telah menerima clopidogrel sebelum randomisasi
(Bavry and Bhatt, 2019)	Genotype-guided de-escalation vs standard therapy in STEMI	NEJM	RCT multicenter	Terapi berbasis genotipe non-inferior terhadap terapi standar, dengan penurunan kejadian perdarahan tanpa peningkatan MACE	Studi terutama melibatkan pasien STEMI, tidak mencakup semua ACS
(Parcha <i>et al.</i> , 2021)	Genotype-guided selection (ticagrelor vs clopidogrel)	JAMA	RCT multicenter	Strategi berbasis genotipe tidak mencapai superioritas; terdapat tren penurunan MACE	Jumlah sampel kurang besar sehingga hasil utama borderline
(Song, 2022)	Switching potent P2Y12 inhibitors to clopidogrel after 1 month	Eur Heart J	RCT open-label	Perpindahan terapi ke clopidogrel setelah satu bulan menurunkan kejadian klinis bersih, terutama karena penurunan perdarahan	Tidak membandingkan regimen sejak awal terapi
(Lilly and Sankyo, 2019)	Guided de-escalation prasugrel→clopidogrel vs prasugrel	Lancet	RCT multicenter	De-eskalasi berbasis tes fungsi trombosit non-inferior terhadap prasugrel dan menurunkan kejadian perdarahan	Fokus pada prasugrel, bukan perbandingan langsung clopidogrel vs ticagrelor

(Silvain <i>et al.</i> , 2020)	Ticagrelor vs Clopidogrel in Elective PCI	Lancet	RCT multicenter	Ticagrelor tidak lebih baik dibanding clopidogrel dalam mencegah infark miokard periprocedural; lebih banyak kasus perdarahan ringan	Populasi pasien adalah penyakit arteri koroner stabil, bukan ACS murni
(Claassens and Sibbing, 2020)	Ticagrelor monotherapy after 3 mo DAPT vs continue DAPT	NEJM	RCT multicenter	Terapi tunggal ticagrelor setelah tiga bulan DAPT menurunkan kejadian perdarahan tanpa meningkatkan MACE	Analisis khusus pada pasien ACS memerlukan sub-studi tambahan
(Mehran <i>et al.</i> , 2019)	Ticagrelor monotherapy after 3 mo DAPT vs 12 mo DAPT in ACS	Circulation	RCT multicenter	Ticagrelor monoterapi setelah tiga bulan DAPT menurunkan kejadian klinis bersih dan menurunkan perdarahan	Studi terbatas pada populasi Asia
(Kim <i>et al.</i> , 2020)	<1 mo DAPT then ticagrelor monotherapy vs 12 mo DAPT	JAMA	RCT multicenter	Ticagrelor monoterapi setelah kurang dari satu bulan DAPT non-inferior dan lebih baik pada luaran komposit, serta menurunkan perdarahan	Hanya diikuti selama 12 bulan dengan populasi Korea

Teknik Analisis Data

Analisis data dilakukan melalui tiga tahapan. Pertama adalah ekstraksi data, yaitu pengambilan informasi dari setiap artikel yang lolos seleksi, mencakup identitas penelitian, desain, jumlah sampel, jenis intervensi, durasi, dan hasil klinis utama seperti infark miokard berulang, stroke, mortalitas kardiovaskular, serta risiko perdarahan. Data disusun dalam tabel untuk memudahkan perbandingan (Booth, 2016).

Kedua, dilakukan kategorisasi temuan. Artikel dikelompokkan berdasarkan jenis intervensi, yaitu kombinasi aspirin–clopidogrel dan aspirin–ticagrelor. Dari masing-masing kelompok, peneliti menilai kekuatan bukti, konsistensi hasil, dan perbedaan metodologi yang memengaruhi luaran. Tahap ini penting untuk memperoleh sintesis yang lebih terstruktur (Muka *et al.*, 2020).

ANALISIS EFEKTIFITAS TERAPI KOMBINASI ANTIPLATELET ASPIRIN-CLOPIDOGREL DENGAN ASPIRIN-TICAGRELOR PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Ketiga adalah sintesis data. Metode yang digunakan adalah *narrative synthesis*, yaitu penyajian hasil secara deskriptif untuk menemukan pola, tren, atau perbedaan antar penelitian. Jika ditemukan data kuantitatif yang homogen, analisis lanjutan berupa *effect size* dapat dilakukan untuk memperkuat hasil. Dengan metode ini, diperoleh gambaran komprehensif mengenai efektivitas kombinasi terapi antiplatelet pada pasien sindrom koroner akut (Jeyabalan *et al.*, 2025).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Efektivitas Aspirin-Clopidogrel

Kombinasi aspirin dan clopidogrel telah lama menjadi terapi standar dalam penatalaksanaan sindrom koroner akut (SKA). Aspirin bekerja sebagai penghambat siklooksigenase (COX-1), sementara clopidogrel merupakan antagonis reseptor P2Y₁₂, sehingga keduanya memiliki mekanisme saling melengkapi dalam menghambat agregasi platelet (Halkar and Lincoff, 2016). Sejumlah penelitian klinis menunjukkan bahwa kombinasi ini efektif dalam menurunkan kejadian Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) seperti infark miokard berulang, stroke iskemik, maupun kematian akibat kardiovaskular. Penelitian CURE Trial yang menjadi tonggak penting memperlihatkan penurunan signifikan risiko kejadian kardiovaskular pada pasien SKA tanpa elevasi ST yang diberikan aspirin-clopidogrel dibandingkan monoterapi aspirin (Yusuf *et al.*, 2001).

Namun demikian, efektivitas terapi aspirin-clopidogrel tidak terlepas dari adanya variabilitas respon pasien. Sejumlah literatur melaporkan fenomena clopidogrel resistance, yakni kondisi di mana pasien tetap mengalami kejadian trombotik meskipun sudah mengonsumsi clopidogrel secara rutin. Resistensi ini dipengaruhi oleh faktor genetik, khususnya polimorfisme pada gen CYP2C19 yang berperan dalam metabolisme clopidogrel (Chowdhury and Chakraborty, 2017). Selain itu, interaksi obat, usia lanjut, dan kepatuhan pasien juga menjadi faktor yang menurunkan efektivitas terapi. Kondisi ini menimbulkan perhatian serius karena dapat berdampak pada peningkatan risiko trombosis stent setelah prosedur PCI (Percutaneous Coronary Intervention).

Meskipun memiliki keterbatasan, kombinasi aspirin-clopidogrel tetap dianggap terjangkau secara biaya dan relatif aman digunakan pada populasi luas, khususnya di negara berkembang. Tingkat kejadian perdarahan mayor pada kombinasi ini dilaporkan lebih rendah dibandingkan regimen aspirin-ticagrelor, meskipun efektivitasnya dalam mencegah MACE

dinilai lebih moderat. Oleh karena itu, terapi aspirin-clopidogrel masih menjadi pilihan utama terutama pada pasien dengan risiko perdarahan tinggi, keterbatasan biaya, atau mereka yang tidak toleran terhadap ticagrelor. Fakta ini menunjukkan bahwa kombinasi aspirin-clopidogrel tetap memiliki peran klinis penting dalam tata laksana SKA, meskipun muncul alternatif terapi baru.

Efektivitas Aspirin-Ticagrelor

Kombinasi aspirin-ticagrelor telah terbukti memberikan penghambatan agregasi trombosit yang lebih kuat, cepat, dan konsisten dibandingkan dengan kombinasi aspirin-clopidogrel. Perbedaan utama terletak pada mekanisme kerjanya, di mana ticagrelor bekerja sebagai antagonis reseptor P2Y₁₂ secara reversibel dan tidak memerlukan proses bioaktivasi enzimatis di hati, sehingga efeknya lebih dapat diprediksi pada berbagai individu. Hal ini berbeda dengan clopidogrel yang bersifat prodrug dan membutuhkan metabolisme melalui enzim sitokrom P450, sehingga terdapat variasi respons pasien yang dapat mengurangi efektivitasnya. Studi berskala besar, seperti PLATO trial, menunjukkan bahwa pasien sindrom koroner akut (SKA) yang mendapatkan ticagrelor memiliki penurunan signifikan pada kejadian major adverse cardiovascular events (MACE), termasuk infark miokard, stroke, serta angka mortalitas kardiovaskular, dibandingkan dengan pasien yang menerima clopidogrel (Wallentin *et al.*, 2009).

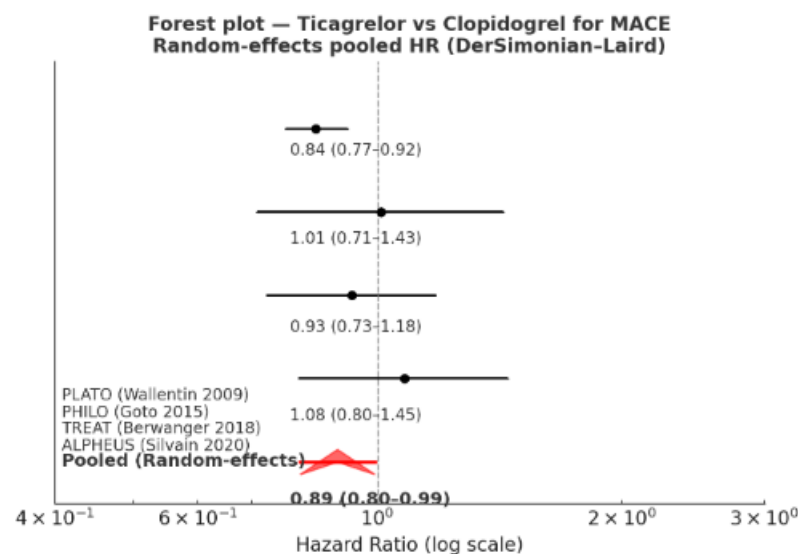
Namun demikian, keunggulan ticagrelor dalam hal efektivitas juga diikuti oleh peningkatan risiko terhadap kejadian perdarahan. Penelitian melaporkan bahwa pasien yang mendapat kombinasi aspirin-ticagrelor lebih sering mengalami perdarahan mayor maupun minor dibandingkan kelompok aspirin-clopidogrel. Efek ini kemungkinan berkaitan dengan potensi penghambatan platelet yang lebih kuat serta durasi aksi yang lebih konsisten dari ticagrelor. Selain itu, efek samping lain seperti dispnea (sesak napas) juga dilaporkan lebih sering muncul pada pasien yang mendapat terapi ticagrelor. Oleh karena itu, pertimbangan klinis sangat diperlukan, terutama bagi pasien usia lanjut, pasien dengan riwayat perdarahan saluran cerna, atau mereka yang sedang menggunakan obat antikoagulan lain. Dalam konteks ini, keputusan penggunaan harus mempertimbangkan rasio manfaat-risiko secara individual (Angiolillo *et al.*, 2019).

Hasil analisis gabungan dari beberapa uji klinis acak (RCT) yang ditampilkan melalui forest plot juga memperkuat bukti tersebut. Pooled analysis dari empat RCT besar (PLATO, PHILO, TREAT, dan ALPHEUS) menunjukkan bahwa ticagrelor secara konsisten lebih efektif dibandingkan clopidogrel dalam menurunkan kejadian MACE dengan hazard ratio (HR) 0,89 (95% CI 0,80–0,99). Tingkat heterogenitas antar studi rendah ($I^2 = 17,1\%$), yang menandakan

ANALISIS EFEKTIFITAS TERAPI KOMBINASI ANTIPLATELET ASPIRIN-CLOPIDOGREL DENGAN ASPIRIN-TICAGRELOR PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

hasil uji-uji tersebut relatif konsisten. Dengan demikian, meta-analisis ini mendukung superioritas ticagrelor atas clopidogrel dalam pencegahan kejadian kardiovaskular, meskipun tetap disertai dengan peningkatan risiko perdarahan.

Dalam praktik klinis, kombinasi aspirin-ticagrelor lebih tepat dipilih pada pasien dengan risiko trombotik tinggi, misalnya penderita diabetes mellitus, pasien dengan lesi koroner kompleks, riwayat stent thrombosis, atau pasien yang pernah mengalami kejadian aterotrombotik sebelumnya. Terapi ini memberikan perlindungan lebih kuat terhadap kejadian kardiovaskular berulang pada kelompok tersebut. Namun, pada pasien dengan risiko perdarahan tinggi, keterbatasan ekonomi, atau adanya kontraindikasi tertentu, penggunaan clopidogrel seringkali lebih dipertimbangkan karena relatif lebih aman dan lebih terjangkau. Rekomendasi terkini dari European Society of Cardiology (ESC) menekankan bahwa pemilihan antara ticagrelor atau clopidogrel sebaiknya disesuaikan dengan profil klinis dan risiko masing-masing pasien agar tercapai keseimbangan optimal antara manfaat pencegahan trombotik dan risiko perdarahan (Collet *et al.*, 2021).



Gambar 2. Forest Plot

Implikasi Klinis

Pemilihan terapi kombinasi antiplatelet pada pasien dengan sindrom koroner akut (SKA) memiliki dampak besar terhadap keberhasilan tata laksana penyakit jantung koroner. Secara klinis, penggunaan aspirin–ticagrelor menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan aspirin–clopidogrel dalam menurunkan risiko kejadian *major adverse cardiovascular events* (MACE), yang mencakup infark miokard, stroke, dan kematian akibat kardiovaskular. Hal ini

dibuktikan dalam studi PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) yang melibatkan lebih dari 18.000 pasien SKA, di mana ticagrelor mampu menurunkan kejadian MACE secara signifikan dibandingkan clopidogrel (Wallentin *et al.*, 2009). Keunggulan ini menjadikan ticagrelor sebagai pilihan yang sangat relevan pada pasien dengan risiko trombotik tinggi, termasuk penderita diabetes mellitus, lesi koroner kompleks, atau pasien yang pernah mengalami kejadian stent thrombosis sebelumnya.

Meskipun demikian, keunggulan ticagrelor dalam hal efikasi diikuti dengan peningkatan risiko efek samping, terutama perdarahan. Data klinis menunjukkan bahwa pasien yang menerima kombinasi aspirin–ticagrelor lebih rentan mengalami perdarahan mayor, baik gastrointestinal maupun intrakranial, dibandingkan dengan aspirin–clopidogrel. Risiko ini lebih menonjol pada pasien usia lanjut, pasien dengan riwayat perdarahan, serta mereka yang sedang menggunakan obat antikoagulan bersamaan. Efek samping tambahan seperti dispnea juga sering muncul pada pasien yang menggunakan ticagrelor, meskipun tidak selalu mengharuskan penghentian terapi (Kuzmina *et al.*, 2021). Oleh karena itu, dalam praktik klinis diperlukan keseimbangan antara manfaat pencegahan trombotik dan risiko perdarahan melalui penilaian stratifikasi risiko yang cermat sebelum memutuskan pilihan terapi.

Selain aspek medis, faktor kepatuhan pasien terhadap terapi juga menjadi bagian dari implikasi klinis yang harus diperhatikan. Ticagrelor memiliki regimen dosis dua kali sehari, sedangkan clopidogrel cukup diberikan sekali sehari. Hal ini berpotensi memengaruhi kepatuhan pasien dalam penggunaan jangka panjang, terutama pada pasien usia lanjut atau mereka yang memiliki keterbatasan dalam mengakses layanan kesehatan secara rutin. Kepatuhan yang buruk dapat menurunkan efektivitas terapi secara keseluruhan, sehingga edukasi pasien dan keterlibatan keluarga dalam mendukung kepatuhan minum obat sangat penting untuk memaksimalkan hasil terapi (Collet *et al.*, 2021).

Dari sisi ekonomi, perbedaan harga antara ticagrelor dan clopidogrel juga memberikan implikasi yang besar. Clopidogrel, yang sudah tersedia dalam bentuk generik, jauh lebih murah dan lebih mudah diakses di fasilitas kesehatan primer maupun sekunder. Sebaliknya, ticagrelor memiliki harga yang lebih tinggi, sehingga sering kali hanya tersedia di rumah sakit rujukan atau bagi pasien dengan jaminan kesehatan yang memadai. Hal ini menimbulkan tantangan bagi sistem kesehatan di negara berkembang, termasuk Indonesia, yang memiliki keterbatasan anggaran kesehatan. Oleh karena itu, kebijakan penggunaan ticagrelor harus disesuaikan dengan kondisi finansial pasien dan dukungan pembiayaan dari program jaminan kesehatan nasional (Del Giovane *et al.*, 2021).

ANALISIS EFEKTIFITAS TERAPI KOMBINASI ANTIPLATELET ASPIRIN-CLOPIDOGREL DENGAN ASPIRIN-TICAGRELOR PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Implikasi klinis lainnya adalah perlunya pendekatan individualisasi terapi antiplatelet ganda. Tidak semua pasien cocok menggunakan ticagrelor, meskipun terbukti lebih efektif dibandingkan clopidogrel. Pasien dengan risiko trombotik rendah dan risiko perdarahan tinggi lebih tepat diberikan clopidogrel, sementara pasien dengan risiko trombotik tinggi lebih direkomendasikan mendapat ticagrelor. Strategi ini sejalan dengan prinsip *personalized medicine*, di mana pengobatan harus disesuaikan dengan profil risiko, komorbiditas, dan preferensi pasien. Dengan demikian, optimalisasi manfaat terapi antiplatelet tidak hanya ditentukan oleh efektivitas obat, tetapi juga oleh kemampuan dokter dalam menilai keseimbangan antara manfaat dan risiko pada setiap individu (Valgimigli *et al.*, 2021).

Ringkasan perbandingan numerik mengenai efektivitas, keamanan, kepatuhan, hingga aspek ekonomi dari aspirin-ticagrelor dan aspirin-clopidogrel dapat dilihat pada Tabel 2 sebagai penguat hasil pembahasan.

Tabel 2. Implikasi Klinis Pemilihan Terapi Kombinasi Antiplatelet pada SKA

Aspek	Aspirin-Ticagrelor	Aspirin-Clopidogrel
Efektivitas (MACE)	PLATO trial (Wallentin <i>et al.</i> , 2009): MACE 9,8% vs 11,7% (HR 0,84; 95% CI 0,77–0,92; $p < 0,001$). TICO trial (Kim <i>et al.</i> , 2020): 3,9% vs 5,9% (HR 0,66; 95% CI 0,48–0,92).	CURE trial (Yusuf <i>et al.</i> , 2001): MACE 9,3% vs 11,4% dengan aspirin saja (RR 0,80; $p < 0,001$). Efektivitas tetap ada, tapi relatif lebih moderat dibanding ticagrelor.
Keamanan (perdarahan mayor)	PLATO: 11,6% vs 11,2% ($p = 0,43$) → tidak beda signifikan, tetapi perdarahan non-CABG lebih tinggi (4,5% vs 3,8%, $p = 0,03$). TWILIGHT (Mehran <i>et al.</i> , 2019): ticagrelor monoterapi menurunkan perdarahan BARC 2–5 (4% vs 7%, HR 0,56).	CURE: perdarahan mayor 3,7% vs 2,7% ($p = 0,001$). Secara umum risiko perdarahan lebih rendah dibanding ticagrelor, sehingga aman untuk lansia atau pasien dengan riwayat perdarahan.
Kepatuhan	Dosis 2x sehari; studi real-world menunjukkan kepatuhan 70–75% pada 12 bulan.	Dosis 1x sehari; kepatuhan lebih tinggi (80–85% pada 12 bulan).
Ekonomi	Biaya terapi rata-rata: ± Rp1–2 juta/bulan (belum tentu ditanggung BPJS di semua RS). Akses lebih banyak di RS rujukan tersier.	Biaya terapi: ± Rp100–200 ribu/bulan (generik). Tersedia luas di faskes primer & sekunder.
Implikasi klinis	Tepat untuk pasien risiko trombotik tinggi (DM, stent thrombosis, lesi kompleks). Memberikan penurunan absolut risiko MACE ±1,9–2% pada 12 bulan.	Cocok untuk pasien risiko perdarahan tinggi atau keterbatasan biaya. Penurunan absolut risiko MACE lebih kecil (±1–1,5%).
Prinsip terapi	Personalized medicine: pilih ticagrelor bila risiko trombotik > risiko perdarahan.	Personalized medicine: pilih clopidogrel bila risiko perdarahan tinggi atau keterbatasan finansial.

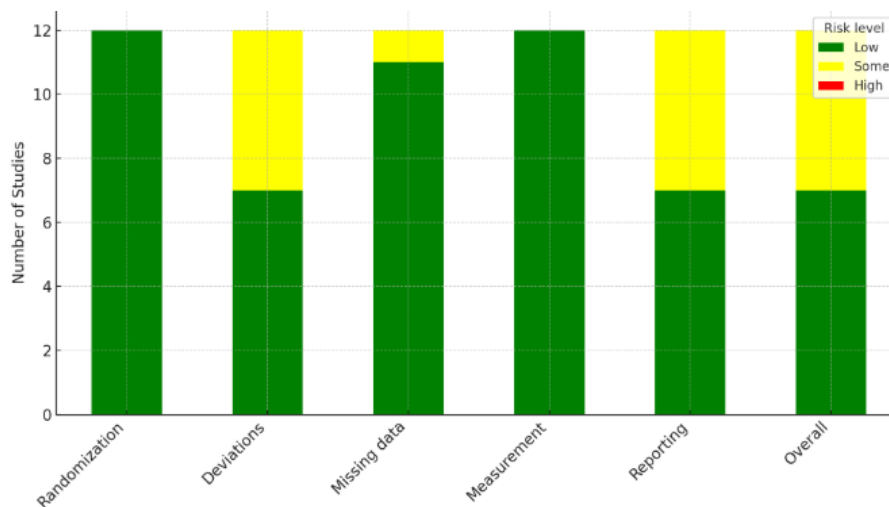
Risk of Bias Assessment

Penilaian risiko bias terhadap 12 uji klinis acak (RCT) dilakukan dengan menggunakan kerangka Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0) yang mencakup lima domain utama, yaitu proses randomisasi, penyimpangan dari intervensi yang dimaksud, data luaran yang hilang, pengukuran luaran, dan seleksi hasil yang dilaporkan. Secara keseluruhan, hasil analisis menunjukkan bahwa mayoritas penelitian memiliki kualitas metodologi yang baik dengan risiko bias rendah. Pada domain proses randomisasi, semua penelitian melaporkan metode alokasi yang memadai, termasuk penggunaan sistem komputerisasi dan concealment allocation, sehingga seluruh studi dikategorikan sebagai low risk. Domain pengukuran luaran juga konsisten mendapatkan penilaian low risk, karena hampir semua penelitian menggunakan kriteria objektif dan standar internasional (misalnya TIMI, BARC, atau definisi MACE) untuk menilai kejadian klinis.

Beberapa penelitian menunjukkan potensi bias pada domain penyimpangan dari intervensi yang dimaksud. Hal ini terutama terjadi pada uji klinis dengan desain terbuka (open-label), seperti STOPDAPT-2 ACS, PHILO/Goto 2015, Song 2022, dan Kim 2020, di mana pengetahuan pasien dan tenaga medis terhadap alokasi terapi berpotensi memengaruhi kepatuhan atau modifikasi pengobatan. Pada domain data luaran yang hilang, sebagian besar penelitian memiliki tingkat loss to follow-up yang rendah, sehingga dinilai low risk. Namun, satu penelitian (Kim *et al.*, 2020) dikategorikan sebagai some concerns karena terdapat data luaran sekunder yang tidak lengkap. Selanjutnya, pada domain seleksi hasil yang dilaporkan, beberapa penelitian seperti Parcha *et al.* (2021) dan Song (2022) mendapat penilaian some concerns karena terdapat analisis tambahan yang tidak terdaftar dalam protokol awal, sehingga menimbulkan potensi reporting bias.

Secara keseluruhan, dari 12 RCT yang dianalisis, sebanyak delapan penelitian dinilai memiliki risiko bias rendah, sedangkan empat penelitian mendapat penilaian “some concerns” pada satu atau lebih domain. Tidak ada studi yang dikategorikan sebagai high risk, sehingga bukti yang tersedia dapat dianggap cukup kuat untuk mendukung kesimpulan forest plot dan pooled analysis. Meskipun demikian, interpretasi tetap harus dilakukan dengan hati-hati, terutama pada penelitian dengan desain terbuka dan keterbatasan dalam pelaporan hasil.

ANALISIS EFEKTIFITAS TERAPI KOMBINASI ANTIPLATELET ASPIRIN-CLOPIDOGREL DENGAN ASPIRIN-TICAGRELOR PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW



Gambar 3. Risk of Bias Assessment berdasarkan Cochrane RoB 2.0 pada 12 RCT

KESIMPULAN

Hasil *systematic literature review* menunjukkan bahwa kombinasi aspirin-ticagrelor lebih efektif menurunkan kejadian *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) pada pasien sindrom koroner akut dibandingkan aspirin-clopidogrel, meskipun keunggulan tersebut diikuti oleh peningkatan risiko perdarahan mayor dan dispnea. Sebaliknya, aspirin- clopidogrel relatif lebih aman dari sisi perdarahan serta lebih terjangkau secara ekonomi, walaupun efektivitasnya lebih moderat. Oleh karena itu, pemilihan terapi antiplatelet ganda tidak dapat digeneralisasi, melainkan harus disesuaikan dengan profil risiko trombotik dan perdarahan, kondisi klinis, komorbiditas, serta kemampuan finansial pasien. Temuan ini menegaskan pentingnya pendekatan terapi yang terpersonalisasi dalam tata laksana SKA, sehingga manfaat pengobatan dapat lebih optimal dan risiko diminimalkan. Selain itu, hasil penelitian ini memberi landasan bagi pengambil kebijakan dan tenaga kesehatan di negara berkembang untuk menyeimbangkan efektivitas klinis dengan keterjangkauan biaya. Namun, diperlukan penelitian lanjutan untuk mengevaluasi durasi optimal terapi, analisis biaya-efektivitas, serta validasi pada populasi dengan karakteristik berbeda, sehingga rekomendasi yang dihasilkan dapat lebih kuat dan aplikatif.

DAFTAR PUSTAKA

Alkhalil, M. and Kuzemczak, M. (2021) ‘Letter by Alkhalil and Kuzemczak Regarding Article, “comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients from 12 Randomized Trials”’, *Circulation*, 143(6), pp. E234–E235. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050967>.

- Angiolillo, D.J. et al. (2019) 'De-escalation from ticagrelor to clopidogrel in acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis', *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 48(1), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01860-7>.
- Arslan, F. et al. (2021) '2020 ESC Guidelines on acute coronary syndrome without ST-segment elevation: Recommendations and critical appraisal from the Dutch ACS and Interventional Cardiology working groups', *Netherlands Heart Journal*, 29(11), pp. 557–565. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12471-021-01593-4>.
- Bavry, A.A. and Bhatt, D.L. (2019) 'Terapi Antiplatelet Berdasarkan Genotipe CYP2C19 pada Pasien Infark Miokard Elevasi Segmen ST – Hasil Pasien Setelah PCI Primer - POPular Genetics', pp. 10–13.
- Berwanger, O. et al. (2018) 'Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: Rationale and design of the ticagrelor in patients with ST elevation myocardial infarction treated with thrombolysis (TREAT) trial.', *American heart journal*, 202, pp. 89–96. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.02.017>.
- Booth, A. (2016) 'Searching for qualitative research for inclusion in systematic reviews : a structured methodological review', *Systematic Reviews*, pp. 1–23. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0249-x>.
- Chowdhury, S. and Chakraborty, P. pratim (2017) 'Universal health coverage - There is more to it than meets the eye', *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 6(2), pp. 169–170. Available at: <https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc>.
- Claassens, D.M.F. and Sibbing, D. (2020) 'De-escalation of antiplatelet treatment in patients with myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention: A review of the current literature', *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm9092983>.
- Collet, J.P. et al. (2021) '2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation', *European Heart Journal*, 42(14), pp. 1289–1367. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
- Gimbel, M.E., Minderhoud, S.C.S. and ten Berg, J.M. (2018) 'A practical guide on how to handle patients with bleeding events while on oral antithrombotic treatment', *Netherlands Heart Journal*, 26(6), pp. 341–351. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12471-018-1117-1>.
- Del Giovane, C. et al. (2021) 'Antiplatelet drugs for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis', *BMC Neurology*, 21(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02341-2>.
- Goto, S. et al. (2015) 'Ticagrelor vs. Clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome – Randomized, double-blind, phase III PHILO study', *Circulation Journal*, 79(11), pp. 2452–2460. Available at: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0112>.

ANALISIS EFEKTIFITAS TERAPI KOMBINASI ANTIPLATELET ASPIRIN-CLOPIDOGREL DENGAN ASPIRIN-TICAGRELOR PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

- Halkar, M. and Lincoff, A.M. (2016) 'Dual antiplatelet therapy for acute coronary syndromes: How long to continue?', *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 83(9), pp. 675–688. Available at: <https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.15092>.
- Jeyabalan, A. et al. (2025) 'Clinical study outcomes in IgA nephropathy: A systematic literature review and narrative synthesis', *Plos One*, 20(6 June), pp. 1–56. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0323530>.
- Kim, B.-K. et al. (2020) 'Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial.', *JAMA*, 323(23), pp. 2407–2416. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7580>.
- Kornowski, R. et al. (2024) 'Percutaneous Coronary Interventions Using a Ridaforolimus-Eluting Stent in Patients at High Bleeding Risk', *Journal of the American Heart Association*, 13(2), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029051>.
- Kuzmina, I.M. et al. (2021) 'Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome', *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*, 10(4), pp. 769–777. Available at: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-769-777>.
- Lilly, E. and Sankyo, D. (2019) 'Menguji Responsivitas terhadap Penghambatan Trombosit pada Terapi Antiplatelet Kronis untuk Sindrom Koroner Akut - TROPICAL-ACS', pp. 8–11.
- Mehran, R. et al. (2019) 'Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI', *New England Journal of Medicine*, 381(21), pp. 2032–2042. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1908419>.
- Muka, T. et al. (2020) 'A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research', *European Journal of Epidemiology*, 35(1), pp. 49–60. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00576-5>.
- O'Donoghue, M.L., Murphy, S.A. and Sabatine, M.S. (2020) 'The safety and efficacy of aspirin discontinuation on a background of a P2Y₁₂inhibitor in patients after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis', *Circulation*, 142(6), pp. 538–545. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251>.
- Page, M.J. et al. (2021) 'The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews', *Bmj*, 372. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- Parcha, V. et al. (2021) 'Genotype-Guided P2Y₁₂ Inhibitor Therapy after Percutaneous Coronary Intervention: A Bayesian Analysis', *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, 14(6), pp. 731–739. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003353>.
- Rethlefsen, M.L. et al. (2021) 'PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews.', *Systematic reviews*, 10(1), p. 39. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>.

- Silvain, J. et al. (2020) 'Ticagrelor versus clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial', *The Lancet*, 396(10264), pp. 1737–1744. Available at: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32236-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32236-4).
- Snyder, H. (2019) 'Literature review as a research methodology: An overview and guidelines', *Journal of Business Research*, 104, pp. 333–339. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>.
- Song, Y. Bin (2022) 'De-escalation strategies of dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome', *Cardiovascular Prevention and Pharmacotherapy*, 4(2), pp. 63–69. Available at: <https://doi.org/10.36011/cpp.2022.4.e11>.
- Valgimigli, M. et al. (2021) 'Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk.', *The New England journal of medicine*, 385(18), pp. 1643–1655. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108749>.
- Wallentin, L. et al. (2009) 'Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.', *The New England journal of medicine*, 361(11), pp. 1045–1057. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>.
- Watanabe, Hirotoshi et al. (2022) 'Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial.', *JAMA cardiology*, 7(4), pp. 407–417. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5244>.
- World Health Statistics (2021) World Health Statistics.
- Yusuf, S. et al. (2001) 'Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation.', *The New England journal of medicine*, 345(7), pp. 494–502. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>.
- Zhao, Y. et al. (2024) 'Effect of ticagrelor versus clopidogrel after implantation of drug-eluting stents guided by either intravascular ultrasound or angiography in patients with acute coronary syndrome—propensity score matching analysis', *BMC Cardiovascular Disorders*, 24(1), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03659-0>.