

# Безопасность применения тикагрелора после фибринолиза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Mohamed Abdelshafy Tabl\*

Медицинский факультет университета Бенха, провинция Аль-Кальюбия, Бенха, Египет

## Автор

Mohamed Abdel Shafy Mohammady Tabl, преподаватель кардиологии.

**Цель.** Оценить безопасность применения тикагрелора у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, которым была проведена фибринолитическая терапия.

**Материалы и методы.** В данное одноцентровое нерандомизированное исследование было включено 200 пациентов (моложе 75 лет), перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и которым была проведена реперфузионная терапия стрептокиназой. Исследование проводилось в период с марта по май 2018 года. 100 пациентов получали тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг с дальнейшим переходом на прием 90 мг 2 раза в день ежедневно), в то время как другим 100 пациентам был назначен клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг с дальнейшим переходом на 75 мг ежедневно). Оба ингибитора P2Y<sub>12</sub> назначались спустя 2 часа после введения стрептокиназы, никому из включенных в исследование пациентов ранее терапия ингибиторами P2Y<sub>12</sub> не назначалась. Первичной конечной точкой являлись ассоциированные с тромболитической терапией инфаркт миокарда «большие» и «малые» кровотечения в течение 60 дней.

**Результаты.** По истечении 60 дней ассоциированные с тромболитическим кровотечением были отмечены у 4% пациентов, получавших тикагрелор, и у 3% пациентов, получавших клопидогрел (ОШ=1,3472; 95% ДИ = от 0,293% до 6,18%;  $p=0,7014$  в отношении безопасности). Не было отмечено ни одного случая кровотечения, приведшего к смертельному исходу, или внутримозгового кровоизлияния. «Малые» и незначительные кровотечения отмечались у 14% пациентов, получавших тикагрелор, и у 11% пациентов, получавших клопидогрел (ОШ=1,3171; 95% ДИ = от 0,566% до 3,06%;  $p=0,5221$  в отношении безопасности). После корректировки для подгруппы пациентов с изначально высоким риском кровотечения (HAS-BLED  $\geq 3$ ), частота кровотечений в группе тикагрелора не повышалась (ОШ=1,611; 95% ДИ=0,52–4,9; ИПВ (индекс потенциального вреда) =8,4;  $p=0,40$ ). Снижение относительного риска в группе клопидогреля составило лишь 1,25%.

**Заключение.** Среди пациентов моложе 75 лет, перенесших ИМ с подъемом ST, отсроченное назначение тикагрелора спустя 2 часа после фибринолитической терапии не уступало по безопасности клопидогрелю в отношении ассоциированных с тромболитическим кровотечением различной степени выраженности в течение 60 дней наблюдения, в том числе у пациентов с повышенным риском кровотечений ( $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED).

**Ключевые слова:** антитромбоцитарная терапия, инфаркт миокарда, фибринолиз, кровотечение.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила 1.08.2018

Принята к публикации 16.08.2018

## Safety of ticagrelor post fibrinolysis in STEMI patients

Mohamed Abdelshafy Tabl

Benha University, Benha, Egypt.

### Author

**Mohamed Abdel Shafy Mohammady Tabl**, Faculty of Medicine, University of Benha, province of Al Kahlubiya, Benha, Egypt.

**Aim.** To assess the safety of ticagrelor in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytic therapy.

**Materials and Methods.** This unicenter, non randomized trial enrolled 200 patients (less than 75 years) diagnosed with ST-segment elevation myocardial infarction who received streptokinase from March to May 2018. One hundred Patients received ticagrelor (180-mg loading dose followed with 90 mg twice daily) while other 100 patients received clopidogrel (300-mg loading dose then 75 mg daily). Both P2Y12 inhibitors were administrated 2 hours after streptokinase, all population were naïve for any P2Y12 inhibitors pretreatment. The primary end point was thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) major and minor bleedings through 60 days.

**Results.** At 60 days, TIMI major bleeding had occurred in 4% of patients who received ticagrelor and in 3% of patients who received clopidogrel (Odds ratio =1,3472, 95% CI =0,293% to 6,18%; P =0,7014 for safety). No rates of fatal or intracranial bleeding occurred. Minor and minimal bleeding had occurred in 14% of patients on ticagrelor and in 11% of patients on clopidogrel (Odds ratio =1,3171; 95% CI =0,566% to 3,06%; P =0,5221 for safety). After adjusting for subgroup of patients with high bleeding risk at baseline (HAS-BLED  $\geq$ 3), Bleeding rates not increased in ticagrelor group (Odd ratio=1,611; 95% CI=0,52–4,9; NNT for harm=8,4; P=0,40). RRR of bleeding rates in the clopidogrel group was only 1,25%.

**Conclusion.** In patients younger than 75 years with ST-segment elevation myocardial infarction, delayed administration of ticagrelor for 2 hours after fibrinolytic therapy was safe and non inferior to clopidogrel for TIMI major and minor bleeding up to 60 days even in patients with high risk of bleeding (HAS-BLED score  $\geq$ 3).

**Key words:** Anti platelets, myocardial infarction, fibrinolysis, bleeding.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

### Список сокращений

t-PA — активатор тканевого плазминогена  
 ДИ — доверительный интервал  
 ИМ — инфаркт миокарда  
 ИМ — инфаркт миокарда  
 МАССЕ — основных неблагоприятных кардио-церебральных событий  
 МНО — международное нормализованное отношение

ОАК — общий анализ крови  
 ОКС — острый коронарный синдром  
 ОШ — отношение шансов  
 СД — сахарный диабет  
 СОР — снижение относительного риска  
 ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий  
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

### Введение

Фибринолитическая терапия является важной реперфузионной тактикой в случаях, когда первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не может быть выполнено в требуемых временных

рамках, особенно в развивающихся странах за пределами Европы и США. Наибольшим абсолютным преимуществом эта тактика обладает среди пациентов высокого риска, включая пожилых, а также тогда, когда лечение проводится позднее 2 часов

от начала развития симптомов [1]. Внутривенное введение стрептокиназы при инфаркте миокарда (ИМ) было впервые применено в 1958 году. Повышение выживаемости при использовании этого метода было продемонстрировано в 1980-е годы в первом крупномасштабном рандомизированном исследовании GISSI-I [2]. В дальнейшем были разработаны и изучены во многих исследованиях и другие тромболитические агенты, например, активатор тканевого плазминогена (t-PA). Все из них показали хорошие результаты в неотложных ситуациях, таких, как ИМ и тяжелая тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА), но также увеличивали риск кровотечений [3]. Что касается дополнительной антитромбоцитарной терапии, то добавление клопидогрела к аспирину является оправданной мерой, поскольку снижает риск сердечно-сосудистых событий и общую смертность среди пациентов, которым проводился фибринолиз. Два крупных рандомизированных клинических исследования установили безопасность сочетания аспирина и клопидогрела при использовании в целях снижения частоты повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с последующим фибринолизом (CLARITY и COMMIT) [4]. Только в некоторых исследованиях рассматривалась безопасность применения тикагрелора в аналогичных случаях, в то время как в крупном рандомизированном исследовании PLATO, установившем преимущество тикагрелора над клопидогрелом при остром коронарном синдроме (ОКС), из выборки были исключены пациенты, которым проводился фибринолиз [5]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2017 года по ведению ИМ с подъемом ST, из соображений безопасности целесообразен переход с клопидогрела на более сильные ингибиторы P2Y12 (тикагрелор или прасугрель) спустя как минимум 48 часов. Эта тактика опирается только на экспертную оценку (уровень доказательности IIb) [6].

TREAT — новейшее рандомизированное исследование, целью которого являлось определение отсутствия преимуществ клопидогрела над тикагрелором при ИМ с подъемом ST. Оно включало 3799 пациентов в возрасте до 75 лет, которые были рандомизированы в две группы, одна из которых получала 180 мг тикагрелора в самые ранние сроки после сердечно-сосудистого события (в течение 24 часов) с дальнейшим переходом на прием 90 мг 1 раза в день ежедневно в течение 12 меся-

цев, а другая получала нагрузочную дозу в 300 мг клопидогрела в первые сутки с дальнейшим переходом на 75 мг в день в течение 12 месяцев. Рандомизация по приему ингибиторов P2Y12 была применена спустя 11,5 часов после фибринолиза. Касательно первичного исхода в виде ассоциированного с тромбозом «большого» кровотечения, группы не продемонстрировали различий: в каждой из групп частота «больших» кровотечений составляла примерно 0,7%. Незначительные кровотечения чаще отмечались в группе тикагрелора. Авторы исследования TREAT сделали вывод о том, что отсроченное назначение тикагрелора после фибринолитической терапии не уступает клопидогрелю по безопасности в отношении возникновения ассоциированных с тромбозом тяжелых кровотечений в течение первых 30 дней, без преимуществ в эффективности и исходах [7].

Фибринолитики первого поколения (стрептокиназа) ассоциированы с меньшим риском кровотечений по сравнению с препаратами новых поколений (альтеплаза или тенектеплаза). Пик активности стрептокиназы в крови наблюдается спустя 20 минут после введения. Стрептокиназа имеет двухфазную кинетику элиминации. Малая часть введенной дозы связывается с антителами к стрептокиназе и метаболизируется с периодом полувыведения 18 минут, в то время как наибольшая часть формирует комплекс с активатором плазминогена и подвергается биотрансформации с периодом полувыведения около 80 минут [8]. Основываясь на этих фармакологических данных, ассоциированный со стрептокиназой риск кровотечений снижается спустя 2 часа после введения. В данном исследовании сильные ингибиторы P2Y12 (тикагрелор) назначались лишь спустя 2 часа после введения стрептокиназы (1500000 ЕД).

## Материалы и методы

### *Исследуемая когорта*

Данное одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование было проведено в период с марта по май 2018 года. Критериями включения являлись диагностированный инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом ST, возраст пациентов до 75 лет, тромболитическая терапия стрептокиназой. Критериями исключения были предшествующие исследованию ОКС, ЧКВ, аорто-коронарное шунтирование или терапия ингибиторами P2Y12 или пероральными антикоагулянтами в анамнезе.

### **Протокол исследования**

Исследование было запланировано для оценки безопасности тикагрелора и определения отсутствия преимуществ клопидогреля перед тикагрелором в отношении риска возникновения кровотечений, ассоциированных с тромболитической терапией ИМ. Тикагрелор и клопидогрель применялись в качестве антитромбоцитарной терапии после фибринолиза.

Выборка из 200 пациентов была разделена на 2 равные группы, после того как каждому больному была проведена фибринолитическая терапия (стрептокиназа в стандартной дозе 1500000 Ед) в течение 3 часов от выявления острого ИМ с подъемом ST.

Группа I — 100 пациентов — получали тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг спустя 2 часа после введения стрептокиназы с дальнейшим переходом на 90 мг 2 раза в день ежедневно).

Группа II — 100 пациентов — получали клопидогрель (нагрузочная доза 300 мг спустя 2 часа после введения стрептокиназы с дальнейшим переходом на 75 мг 1 раз в день ежедневно).

### **Методы**

В случае каждого пациента собирался полный анамнез, проводилось физическое обследование, электрокардиограмма в 12 отведениях, трансторакальная эхокардиография, лабораторные исследования (сердечные тропонины, креатинин сыворотки, печеночные пробы, полный общий анализ крови (ОАК), HbA1C, коагулограмма и международное нормализованное отношение (МНО)).

Для оценки риска кровотечений на начальном уровне использовалась шкала HAS-BLED; по ней оценивается восемь параметров, каждый значением в 0–2 балла, всего можно выставить от 0 до 9 баллов. Название шкалы представляет собой акроним из Hypertension (гипертония), Abnormal renal and liver function (нарушение функции почек и печени), Stroke (инсульт), Bleeding (кровотечения), Labile INR (лабильное МНО), Elderly (возраст >65 лет), Drugs or alcohol (медикаменты или алкоголь). В обеих группах пациенты были классифицированы в зависимости от начального риска кровотечений: за низкий риск принималось значение по шкале  $\leq 2$ , за высокий риск —  $\geq 3$  [9].

### **Конечные точки исследования и основные определения**

Конечные точки исследования являлись комбинированными и включали в себя клинически значи-

мые «большие» и «малые» кровотечения, ассоциированные с тромболитической терапией после ИМ.

Под «большими» кровотечениями понимались внутричерепное кровоизлияние и клинически манифестные кровотечения, сопровождающиеся снижением гемоглобина на более, чем 5 г/дл или абсолютным снижением гематокрита на более, чем 15%, а также любое фатальное кровотечение (кровотечение, приведшее к смерти в течение 7 дней).

К «малым» кровотечениям относились любые клинически манифестные кровотечения, сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина до 3–5 г/дл или снижением гематокрита на более, чем 10% [10].

### **Статистический анализ**

Взаимосвязь между переменными и между двумя группами была исследована с помощью критерия хи-квадрат и точного теста Фишера. Параметрический непарный Z-тест использовался для оценки различий между непрерывными переменными в обеих группах. Связь между типом лечения и клинической конечной точкой выражалась через отношение шансов (ОШ); также приводилось значение 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ снижения относительного риска (СОР) применялся для определения значимого снижения числа исходов в виде кровотечений в двух группах. За уровень статистической значимости принимался  $p$  менее 0,05. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Stata 12 (StataCorp LP, Колледж-Стэйшн, Техас).

## **Результаты**

### **Исследуемая популяция**

Демографические, клинические переменные, а также переменные стратификации риска представлены в табл. 1. Не было отмечено значимых различий между двумя группами в отношении возраста, пола, наличия сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии; оценка по шкале HAS-BLED и наличие кровотечений в анамнезе были эквивалентны в обеих группах.

### **Частота возникновения серьезных или легких кровотечений, ассоциированных с тромболитической терапией при ИМ**

Наступление комбинированной конечной точки в виде как «больших», так и «малых» кровотечений, ассоциированных с тромболитической терапией при ИМ, было отмечено у 18% пациентов из

Таблица 1

**Демографические, клинические переменные и переменные стратификации риска**

| Переменная                            | группа I<br>100 чел. | группа II<br>100 чел. | Значение p |
|---------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------|
| Клинические переменные                |                      |                       |            |
| Возраст                               | 65±2                 | 64±4                  | 0.065      |
| Женский пол                           | 40%                  | 43%                   | 0.66       |
| Сахарный диабет                       | 62%                  | 59%                   | 0.6651     |
| Артериальная гипертензия              | 49%                  | 55%                   | 0.396      |
| Кровотечения в анамнезе               | 11                   | 9                     | 0.638      |
| Оценка по шкале HAS-BLED              |                      |                       |            |
| Нарушение функции почек               | 4                    | 6                     | 0.51       |
| Нарушение функции печени              | 5                    | 6                     | 0.75       |
| Инсульт в анамнезе                    | 3                    | 2                     | 0.65       |
| Лабильное МНО                         | 3                    | 1                     | 0.31       |
| Возраст > 65 лет                      | 40                   | 38                    | 0.772      |
| Прием НПВС                            | 50                   | 40                    | 0.156      |
| Употребление алкоголя                 | -                    | 1                     | -          |
| Низкий риск кровотечений HAS-BLED <2  | 89                   | 87                    | 0.664      |
| Высокий риск кровотечений HAS-BLED >3 | 11                   | 13                    | 0.66       |
| Дополнительные антикоагулянты         |                      |                       |            |
| Нефракционированные гепарины          | 21                   | 30                    | 0.145      |
| Низкомолекулярные гепарины            | 79                   | 70                    | 0.143      |

группы, принимавшей тикагрелор (группа I) и у 14 % пациентов из второй группы (ОШ 1,348, 95 %ДИ = -6,29-14,25; ИПВ =25;  $p=0,441$  в отношении безопасности; группа II). Изолированно «большие» или «малые» кровотечения случались чаще в группе, получавшей лечение тикагрелором, но различия между группами оказались статистически незначимыми ( $p=0,7$  и  $p=0,5$  соответственно) (табл. 2, рис. 1).

**Частота кровотечений среди пациентов высокого риска ( $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED)**

После корректировки результатов по подгруппе пациентов с изначально высоким риском кровотечений ( $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED), общая частота ассоциированных с тромболитической терапией кровотечений осталась неизменной в обеих группах (ОШ=1,611; 95 % ДИ=0,52-4,9; ИПВ=8,4;  $p=0,40$ ). Показатель снижения относительного риска (СОР) для частоты возникновения кровотечений в группе клопидогрела составил лишь 1,25% (табл. 3).

**Обсуждение результатов**

Тикагрелор является новым обратимым ингибитором агрегации тромбоцитов и отличается значительной клинической эффективностью и безопасностью [11]. Впрочем, эффективность и безопасность тикагрелора при применении его у пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST и последующую фибринолитическую терапию, еще не ясна. В данном исследовании ставилась цель оценить короткосрочную безопасность использования тикагрелора в подобных ситуациях. По рекомендациям ЕОК 2017 года по ведению пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, переход с клопидогрела на тикагрелор в целях безопасности следует осуществлять спустя 48 часов (уровень доказательности IIb) [6].

В данном исследовании частота «больших» кровотечений, ассоциированных с тромболитической терапией, практически не отличалась между группами тикагрелора и клопидогреля (ОШ=1,3472, 95 % ДИ=от 0,293 % до 6,18 %;  $p=0,7014$  в отношении безопасности). Эти результаты согласуются с выводами, сделанными в исследовании TREAT;

Таблица 2

**Исходы в виде кровотечений в исследуемой популяции пациентов**

| Переменная              | Группа I | Группа II | ОШ     | 95 % ДИ      | СОР   | ИПВ  | Значение p |
|-------------------------|----------|-----------|--------|--------------|-------|------|------------|
| «большое» кровотечение  | 4 %      | 3 %       | 1,3472 | 0,29-6,18    | 1,333 | 100  | 0,7014     |
| «малое» кровотечение    | 14 %     | 11 %      | 1,3171 | 0,56-3,06    | 1,272 | 33,3 | 0,5221     |
| Общая доля кровотечений | 18 %     | 14 %      | 1,3484 | - 6,29-14,25 | 1,285 | 25   | 0,441      |

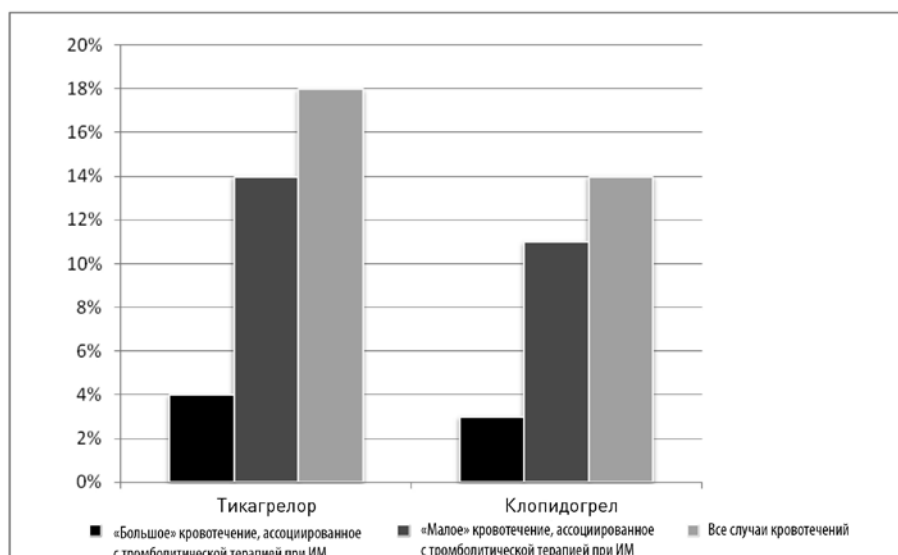


Рис. 1. Исходы в виде кровотечений в исследуемой популяции пациентов

«большие» кровотечения были отмечены у 14 из 1913 пациентов (0,73%), получавших тикагрелор, и у 13 из 1886 пациентов (0,69%), получавших клопидогрел (абсолютная разница 0,04%, 95% ДИ от -0,49% до 0,58%;  $p < 0,001$  в отношении равной результативности). В нашем исследовании не было отмечено повышения частоты «малых» кровотечений в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелем (ОШ=1,3171, 95% ДИ = от 0,566% до 3,06%;  $p=0,5221$  в отношении безопасности). По результатам TREAT, «малые» и «большие» кровотечения чаще отмечались при приеме тикагрелора, чем при приеме клопидогреля (табл. 2).

После корректировки для подгруппы пациентов с изначально высоким риском кровотечений, общая частота ассоциированных с тромболитической терапией кровотечений оставалась неизменно одинаковой в обеих группах (ОШ=1,611; 95% ДИ=0,52–4,9, ИПВ =8,4;  $p=0,40$ ). Показатель снижения относительного риска (СОР) для частоты возникновения кровотечений в группе клопидогреля составил всего лишь 1,25% (табл. 3). Эти результаты подтверждают, что тикагрелор, являясь мощным антиагрегантом, равнозначен клопидогрелю с точ-

ки зрения безопасности. В исследовании TREAT основная проблема заключалась в несколько более отсроченном начале терапии антиагрегантами после фибринолиза (медиана 11,4 часа) [7].

В отличие от TREAT, в нашем исследовании «окно безопасности» между введением стрептокиназы и началом терапии тикагрелором было снижено до 2 часов. В клинической практике раннее начало двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, ассоциировано со значимым снижением внутрибольничной частоты основных неблагоприятных кардио-церебральных событий (МАССЕ) независимо от изначальной реперфузионной тактики [12]. Все еще необходимы дальнейшие исследования с еще более коротким временным промежутком между тромболитиком и началом антитромбоцитарной терапии.

Преимущество данного исследования перед TREAT может заключаться в следующем: безопасность тикагрелора оценивалась в течение более длительного периода (на 30 дней) по сравнению с TREAT. За безопасный промежуток после фибринолиза были приняты 2 часа, в то время как

Таблица 3

Частота кровотечений среди пациентов высокого риска ( $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED)

| Переменная              | Пациенты высокого риска кровотечений в группе I (11 человек) | Пациенты высокого риска кровотечений в группе II (13 человек) | ОШ    | 95% ДИ     | СОР  | ИПВ | Значение p |
|-------------------------|--|---|-------|------------|------|-----|------------|
| «большое» кровотечение  | 4/11   | 2/13  | 3,14  | 0,44–21,95 | 2    | 7,5 | 0,248      |
| «малое» кровотечение    | 11/11  | 9/13  | 1,44  | 0,43–4,75  | 1,22 | 11  | 0,545      |
| Все случаи кровотечений | 15/11  | 11/13   | 1,611 | 0,52–4,92  | 1,25 | 8,4 | 0,40       |

в TREAT требовались 11,4 часа. Недостатком данного исследования по сравнению с TREAT может считаться то, что достижение эффекта не считалось конечной точкой. В то же время, TREAT продемонстрировал отсутствие различий в отношении эффективности. Малый объем выборки являлся значительным ограничением в нашем исследовании и мог повлиять на результаты.

Более того, многие ключевые вопросы остались без ответа, как, например, что может произойти в группе пациентов, которым был проведен как фибринолиз, так и терапия тикагрелором. Другой проблемой является исключение старшей группы пациентов (> 75 лет) как из TREAT, так и из нашего исследования, несмотря на то, что именно эта группа пациентов наиболее подвержена кровотечениям, в том числе, если терапия тикагрелором была начата спустя 2 часа после введения фибринолитиков.

## Литература / References

1. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343 (8893): 311–322.
2. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet Lond Engl* 1986; 1:397–402.
3. Maroo A, Topol EJ. The early history and development of thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1867–70.
4. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in patients with STEMI: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1607–1621.
5. The writing committee for the TREAT study. Ticagrelor vs clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2018.
6. ESC guidelines of STEMI managements: *European Heart Journal* (2017) 00, 1–66.
7. Yancy CW & Harrington RA. TREAT trial — moving ST-elevation myocardial infarction care forward, with more to do. *JAMA Cardiol.* 2018.
8. [www.medicines.org.uk/emc/links](http://www.medicines.org.uk/emc/links). All the information on the eMC website comes directly from pharmaceutical companies, April 2018
9. Lip H & Gregory Y.H. Implications of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores for Thrombo prophylaxis in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine* (2011) 124 (2): 111–4.
10. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J; et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation.* 2011, 123 (23): 2736–47.
11. Zhang X & Ke Y. Clinical research of new type P2Y12 receptor inhibitor ticagrelor. *Chin J Clin Pharmacol Ther.* 2014;(04): 459–64.
12. Zeymer U, Gitt A, Jünger C, Bauer T, Heer T, Koeth O, et al. Clopidogrel in addition to aspirin reduces in-hospital major cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with acute ST segment elevation myocardial. *Thromb Haemost.* 2008 Jan; 99 (1): 155–60.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

## Заключение

Среди пациентов моложе 75 лет, получавших терапию фибринолитиками первого поколения (стрептокиназа) по поводу инфаркта миокарда с подъемом ST, назначение тикагрелора спустя только 2 часа после введения стрептокиназы оказалось безопасным и не уступало по безопасности клопидогрелю. Не было отмечено увеличения частоты «больших» кровотечений, фатальных или внутричерепных, при приеме тикагрелора по сравнению с клопидогрелем. Тикагрелор может являться препаратом выбора у пациентов, у которых имеется аллергия или отмечается слабый ответ на терапию клопидогрелем. Если будущие исследования не продемонстрируют обратное, назначение тикагрелора спустя 2 часа после фибринолиза у пациентов, перенесших ИМ с подъемом ST, оказалось безопасным.