

dopad. Vnútrožilová liečba alteplázou bola tri desaťročia jediným dobre etablovaným farmakologickým reperfúznym postupom pri liečbe iNCMP. U pacientov s potvrdenou oklúziou veľkej či stredne veľkej mozgovej tepny sa farmakologická liečba často kombinuje s endovaskulárnou liečbou. Pacienti primárnych centier, u ktorých bola indikovaná takáto kombinovaná liečba, boli po začatí liečby alteplázou transportovaní do centier pre endovaskulárnu liečbu, pričom vnútrožilová liečba sa často podávala aj počas transportu. Takýto manažment so sebou niesol riziká komplikácií spojených s trombolýzou.

Tenektepláza predstavuje novšiu generáciu fibrinolytickej liečby, ktorá je podľa posledných odporúčaní Európskej organizácie pre cievne mozgové príhody (ESO) z roku 2023 vhodnou alternatívou k altepláze. Tieto odporúčania platia pre pacientov s ischemickou mozgovou príhodou (iNCMP) vrátane tých s uzáverom veľkej mozgovej tepny, ak sa liečba začne do 4,5 hodiny od vzniku príhody. Podobné odporúčania boli vydané aj v Národnej klinickej smernici pre liečbu mŕtvice v Spojenom kráľovstve a Írsku. V reálnych podmienkach sa mnoho centier preorientovalo z alteplázy na off-label použitie tenekteplázy na základe údajov z klinických štúdií a odporúčaní z rôznych usmernení. Tenektepláza ponúka výhodu jednoduchšieho a efektívnejšieho podania vďaka dlhšiemu polčasu, čo môže znižovať riziko komplikácií spojených s trombolýzou. Táto zmena v prístupe k liečbe iNCMP môže viesť k lepším výsledkom pre pacientov a efektívnejšiemu využitiu zdravotníckych zdrojov.

Tenektepláza je modifikovaná forma ľudského tkanivového aktivátora plazminogénu (t-PA), ktorá sa viaže na fibrín a premieňa plazminogén na plazmín (Baruah et al., 2006). V porovnaní s alteplázou má tenektepláza 15-násobne vyššiu špecificitu pre fibrín, 80-násobne zníženú väzbu na inhibítora aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1) a 6-násobne dlhší plazmatický polčas (Tanswell, 2002).

Tenektepláza má v porovnaní s alteplázou trojitú mutáciu aminokyselín, ktoré sú exprimované v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (CHO) (Bivard, Lin et Parsons, 2013). Glykozylácia na mieste Asn117 je odstránená nahradením Asn117 glutamínom (N117Q) a no-

vá glykozylácia je vytvorená v tej istej doméne nahradením Thr103 asparagínom (T103N). Zmena glykozylácie výrazne zvyšuje väzbu na fibrín, čo ovplyvňuje sérový polčas. Sekvencia Lys296-His297-Arg298-Arg299 je nahradená štyrmi po sebe idúcimi alanínmi, čo zvyšuje odolnosť voči PAI-1 a zlepšuje špecifickosť k fibrínu. Tenektepláza má v porovnaní s alteplázou vyššiu fibrinolytickú účinnosť, pričom nebola hlásená žiadna imunogénna odpoveď. Tenektepláza má až 80-násobne vyššiu odolnosť voči PAI-1 (Ross, 1999) a 4-násobne nižší klírens, čo umožňuje podanie tenekteplázy vo forme jednorazového bolusu. Tenektepláza má tiež 14-násobne vyššiu špecificitu pre fibrín, čo celi účinnosť na novovzniknutý trombus, zároveň sa minimalizuje systémová aktivácia plazminogénu a menšie vyčerpanie fibrinogénu (Ouriel, 2002). Tieto vlastnosti poskytujú tenektepláze podanej vnútrožilovo v dávke 0,25 mg/kg (max. 25 mg) výhodu jednorazovej bolusovej injekcie s účinnosťou a bezpečnosťou porovnateľnou s alteplázou (De Windt, Doevendans et Chien, 2004). V roku 2005 sa uskutočnila pilotná štúdia na 88 pacientoch s ischemickou mozgovou príhodou (AIS) do 3 hodín od nástupu príznakov, ktorá skúmala bezpečnosť dávok tenekteplázy v rozsahu od 0,1 do 0,4 mg/kg, s hlavným cieľom zistiť výskyt symptomatického intrakraniálneho krvácania (sICH) (Haley et al., 2005). V ďalšej fáze IIB/III štúdie s 112 pacientmi sa zistilo, že dávka 0,4 mg/kg spôsobuje vysoký výskyt sICH, a nebolo možné určiť jasnú účinnosť dávok 0,1 mg/kg a 0,25 mg/kg (Haley et al., 2010). V roku 2012 austrálska štúdia Australian-TNK preukázala, že tenektepláza 0,25 mg/kg bola vhodnejšia ako 0,1 mg/kg a altepláza 0,9 mg/kg pre rekanalizáciu a 24-hodinové klinické zlepšenie bez zvýšeného rizika krvácania (Parsons et al., 2012). Štúdia ATTEST zistila podobné percento záchranu penumbry pri CT perfúznom zobrazovaní pri porovnaní dávky tenekteplázy 0,25 mg/kg a alteplázy 0,9 mg/kg podanej do 4,5 hodiny od nástupu príznakov (Huang et al., 2015).

Kombinovaná analýza týchto troch štúdií zistila, že dávka 0,25 mg/kg tenekteplázy mala najväčšiu pravdepodobnosť skorého neurologického zlepšenia a vynikajúceho funkčného výsledku po 3 mesiacoch, s nižšou pravdepodobnosťou ICH v porovnaní s alteplázou

(Huang et al., 2016). Výsledky kombinovanej analýzy štúdií ATTEST a Australian-TNK naznačili, že prínosy tenekteplázy môžu byť výraznejšie v podskupine pacientov s absolútnym objemom mismatchu > 15 ml, pomerom mismatchu > 1,8, bazálnym ischemickým jadrom < 70 ml a objemom závažnej hypoperfúzie < 100 ml. V tejto podskupine mali pacienti signifikantne výraznejšie skoré klinické zlepšenie a výborný výsledný klinický stav (mRS 0–1) v porovnaní s alteplázou (Bivard Huang, McElduff et al., 2017). Podobná kombinovaná analýza ukázala, že pacienti s oklúziou tepny mali signifikantne častejšiu kompletnú rekanalizáciu, markantnejšie klinické zlepšenie do 24 hodín od príhody a vyšší podiel mRS 0–1 po 90 dňoch od vzniku iNCMP. Riziko krvácania bolo pritom signifikantne nižšie a žiadny z pacientov nemal symptomatické intracerebrálne krvácanie (Bivard, Huang, Levi et al., 2017). Úspešne ukončené pilotné štúdie viedli k začatiu fázy 3 randomizovaných štúdií s tenekteplázou, ktoré ju porovnávali s alteplázou. Štúdia NOR-TEST (Logallo et al., 2017) zahŕňala 1100 pacientov v 13 jednotkách v Nórsku a skúmala tenekteplázu pri dávke 0,4 mg/kg oproti altepláze 0,9 mg/kg v terapeutickom okne 4,5 hodiny, resp. iNCMP po zbudení. NOR-TEST poukázal na podobný bezpečnostný profil tenekteplázy v porovnaní s alteplázou napriek zvýšenej dávke tenekteplázy. Tenektepláza nemala signifikantne lepší efekt na dosiahnutie vynikajúceho výsledného klinického stavu (mRS 0 – 1) než altepláza. Najnovšia štúdia NOR-TEST 2 (Kvistad et al., 2022) skúmala účinnosť a bezpečnosť tenekteplázy 0,4 mg/kg oproti altepláze podávanej do 4,5 hodiny od vzniku príhody alebo wake-up príhody u pacientov, ktorí mali DWI/FLAIR mismatch, a ukázala horšie výsledky z hľadiska výsledného klinického stavu, ako aj bezpečnosti tenekteplázy pri stredne ťažkej a ťažkej ischemickej mozgovej príhode. Teraz prebieha druhá časť skúšania s nižšou dávkou tenekteplázy (0,25 mg/kg).

Výsledky klinickej štúdie AcT (Menon et al., 2022) taktiež potvrdili noninferioritu tenekteplázy (0,25 mg/kg) oproti altepláze z pohľadu výborného výsledného klinického stavu (mRS 0–1) u pacientov do 4,5 hodín od vzniku iNCMP po 90 až 120 dňoch. Frekvencia intracerebrálnej hemorágie, ktorá vznikla do