

24 hodín, a úmrtia do 3 mesiacov boli medzi oboma skupinami podobné. Účinky tenekteplázy boli skúmané aj v ázijskej populácii klinickou štúdiou TRACE (Li et al., 2022) a následnou TRACE-2 (Wang et al., 2023). Štúdie tiež preukázali noninferioritu tenekteplázy z hľadiska účinnosti, ako aj porovnateľnú bezpečnosť u pacientov s iNCMP do 4,5 hodín od vzniku príznakov, ktorí neboli vhodní na embolektómiu.

Štúdia ATTEST-2 (Muir et al., 2023) potvrdila noninferioritu tenekteplázy voči altepláze 90 dní od vzniku príhody, s podobným bezpečnostným profilom u pacientov liečených do 4,5 hodiny od vzniku príhody. Štúdia TWIST (Roaldsen et al., 2023) sledovala efekt tenekteplázy v porovnaní s placebom podávaným u pacientov s iNCMP do 4,5 hodiny od prebudenia po vylúčení intracerebrálneho krvácania a veľkého ischemického jadra na nekontrastnom CT vyšetrení. Štúdia nepreukázala benefit tenekteplázy v porovnaní s placebom. Je však potrebné skonštatovať, že štúdia nedosiahla zaradenie 600 pôvodne plánovaných pacientov, a tak nedosiahla dostatočnú štatistickú silu. Štúdia TIMELESS (Albers et al., 2024) sledovala pacientov, u ktorých sa podávala tenektepláza alebo placebo a ktorí podstúpili endovaskulárnu trombektómiu 4,5–24 hodín od vzniku príhody s uzáverom vnútornej karotídy alebo ACM1 či ACM2 a mali prítomný perfúzy mismatch. Výsledky neukázali signifikantný rozdiel medzi skupinami v zmysle šance dosiahnutia nižšieho mRS skóre v deň 90, no u pacientov s tenekteplázou bola dosiahnutá vyššia miera rekanalizácie v prvých 24 hodinách v porovnaní s placebom. Aktuálne prebiehajú aj ďalšie klinické štúdie skúšajúce efekt tenekteplázy v rozšírenom terapeutickom okne.

Efekt tenekteplázy u kandidátov na trombektómiu (pacienti s akútnym uzáverom

vnútornej karotídy, arteria cerebri media či arteria basilaris do 4,5 hodiny) sa porovnával s alteplázou v klinickej štúdiu EXTEND-IA TNK (Campbell et al., 2018). Výsledky ukázali, že tenektepláza signifikantne zvyšovala šancu úspešnej rekanalizácie (medián mRS 2 vs. 3; OR 1,7 [95 % CI 1,0–2,8]; P = 0,04).

Metaanalýza 5 randomizovaných klinických štúdií (TNK-S2B, Australian-TNK, ATTEST, NOR-TEST a EXTEND-IA TNK) (Burgos et Saver, 2019) zahŕňajúca 1 585 pacientov poukázala, že veľmi dobrý klinický výsledok (mRS 0–1) po 3 mesiacoch dosiahlo 57,9 % pacientov s tenekteplázou oproti 55,4 % s alteplázou. Neformálna metaanalýza s modelom náhodných efektov ukázala rozdiel rizika 4 % (95 % CI 1–8 %).

Ďalším skúmaným ukazovateľom, ktorý splnil hranicu noninferiority tenekteplázy, bola funkčná nezávislosť (mRS skóre 0–2). Miera symptomatického intracerebrálneho krvácania a úmrtnosti bola nízka a porovnateľná medzi tenekteplázou a alteplázou.

Iná publikovaná metaanalýza troch klinických štúdií (NOR-TEST, Act, TRACE-2) (Xiong et al., 2023) potvrdila noninferioritu – výborný klinický výsledok v deň 90 53 % TNK vs. 50,5 % ALT (0,03 [95 % CI 0,00–0,06]; I2 = 0 %), a bezpečnosť tenekteplázy v porovnaní s alteplázou – intracerebrálna hemorágia (0,00 [95 % CI 0,01–0,01]; I2 = 0 %) alebo smrť (0,01 [95 % CI 0,01–0,02]; I2 = 0 %). Metaanalýza zahŕňajúca klinické štúdie ATTEST, Australian-TNK a EXTEND-IA TNK (Katsanos et al., 2021) analyzovala pacientov s uzáverom veľkej mozgovej tepny. Ide o prvú štúdiu, ktorej výsledky poukazujú na to, že pacienti liečení tenekteplázou majú 3-násobne vyššiu frekvenciu dosiahnutia úspešnej rekanalizácie (OR 3,05 [95 % CI 1,73–5,40]) a 2-násobne vyššiu šancu dosiahnutia dobrého klinického stavu (OR 2,06 [95 % CI 1,15–3,69]) v porovnaní s alteplázou, s porovnateľným bezpečnostným profilom.

Uzáver stredne veľkej tepny bol sekundárne analyzovaný z výsledkov klinickej štúdie Act (Bala et al., 2024). Výsledky opäť poukázali na to, že liečba tenekteplázou je porovnateľná z hľadiska účinnosti aj bezpečnosti. Jedna z posledných publikovaných metaanalýz konštatuje, že sa nenašiel zásadnejší rozdiel vo výbornom klinickom výsledku 3 mesiace po príhode (OR 1,10 [95 % CI 0,98–1,23; 95 % CI 0,5–5,2]), výskyt intrakraniálneho krvácania bol porovnateľný (OR 1,12; [95 % CI 0,79–1,59; 95 % CI 0,5–1,4]) a tenektepláza pravdepodobne znižuje mortalitu z ľubovoľnej príčiny (adjustované OR [aOR] 0,44 [95 % CI 0,30–0,64]) (Ma et al., 2024).

Podľa výsledkov in vitro aj ex vivo štúdií mala tenektepláza výraznejší protidoštičkový efekt v porovnaní s alteplázou (Serebruany et al., 2003). Na základe týchto údajov by sa dalo očakávať, že sa daná vlastnosť prejaví aj v klinických štúdiách. Avšak v klinických štúdiách sa tento benefit nepreukázal, čo naznačuje, že hoci tenektepláza môže mať v laboratórnych podmienkach lepšie antitrombotické vlastnosti, rozdiely sa nemusia vždy prejavíť v reálnom klinickom prostredí.

Záverom je možné skonštatovať, že tenektepláza predstavuje vhodnú alternatívu liečby akútnej iNCMP, najmä v terapeutickom okne 4,5 hodiny od vzniku ťažkostí. V porovnaní s alteplázou má výhodu jednorazového bolusového podania, bez nutnosti následnej hodinovej liečby. Tento fakt zásadným spôsobom zjednodušuje vnútronemocničný manažment iNCMP, skracuje door-to-needle time a zlepšuje logistiku sekundárneho transportu do komplexných cerebrovaskulárnych centier. Podanie tenekteplázy bude tiež potrebné inkorporovať do národných usmernení. Podľa dostupných informácií bude tenektepláza v Česku, ako aj na Slovensku dostupná najneskôr začiatkom roka 2025.

LITERATÚRA

- Albers GW, Juma M, Purdon B, et al. TIMELESS Investigators. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection. *New England Journal of Medicine*. 2024;390:701-711.
- Bala F, Singh N, Ignacio K, et al. Tenecteplase Versus Alteplase in Medium Vessel Occlusion Ischemic Stroke: A Secondary Analysis of the Alteplase Compared to Tenecteplase Randomized Trial. *J Stroke*. 2024 May;26(2):280-289.
- Baruah DB, Dash RN, Chaudhari MR, Kadam SS. Plasminogen activators: a comparison. *Vascular Pharmacology*. 2006;44:1-9.

- Bivard A, Huang X, Levi CR, et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: analysis of 2 trials. *Neurology*. 2017;89:62-67.
- Bivard A, Huang X, McElduff P, et al. Impact of computed tomography perfusion imaging on the response to tenecteplase in ischemic stroke: analysis of 2 randomized controlled trials. *Circulation*. 2017;135:440-448.
- Bivard A, Lin L, Parsons MW. Review of stroke thrombolytics. *Journal of Stroke*. 2013;15:90-98.
- Burgos AM, Saver JL. Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke: meta-analysis of

- 5 randomized trials. *Stroke*. 2019;50:2156-2162.

- Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:1573-1582.
- De Windt LJ, Doevendans PA, Chien KR. *Molecular Basis of Cardiovascular Disease* (2nd ed.). 2004. ISBN 9780721694283.
- Haley EC, Lyden PD, Johnston KC, Hemmen TM. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:607-612.
- Haley EC, Thompson JLP, Grotta JC, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of