

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wydział Farmaceutyczny

Studium Kształcenia Podyplomowego

PRACA POGLĄDOWA W RAMACH SPECJALIZACJI Z FARMACJI KLINICZNEJ

Alteplaza i tenekteplaza.

Porównanie profilu działania w leczeniu udarów niedokrwiennego mózgu.

mgr farmacji Agnieszka Wyszyńska

Kierownik specjalizacji :

mgr farmacji Renata Mańkowska-Tarka

specjalista farmacji klinicznej

Ciechanów 2025

SPIS TREŚCI

1. Udar mózgu.....	3
1.1 Rodzaje udarów mózgu.....	3
1.2 Czynniki ryzyka udaru mózgu.....	5
1.3 Obraz kliniczny udaru mózgu	7
2. Udar niedokrwienny mózgu-leczenie	10
2.1 Leki trombolityczne.....	11
2.1.1 Alteplaza.....	14
2.1.2 Tenekteplaza.....	18
2.1.3 Wytyczne postępowania w udarze niedokrwienny mózgu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego- leczenia trombolitycznego.....	22
3. Porównanie alteplazy i tenekteplazy.....	32
4. Podsumowanie.....	39
5. Bibliografia.....	40

1. Udar mózgu [1]

Udary mózgu stanowią drugą, zaraz po chorobach serca, przyczynę zgonów osób dorosłych na świecie. Zgodnie z definicją WHO z 1970 r. udar mózgu (łac. apoplexia cerebri, insultus cerebri) to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 h (o ile wcześniej nie doprowadzą do zgonu) i spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi. W 2013 r. definicja ta uległa modyfikacji, udar mózgu należy rozpoznać również w sytuacji, gdy typowe kliniczne objawy udaru trwają krócej niż 24 h, ale ognisko niedokrwienne udokumentowano jednoznacznie za pomocą badań neuroobrazowych.

1.1 Rodzaje udarów mózgu

❖ Podział ze względu na:

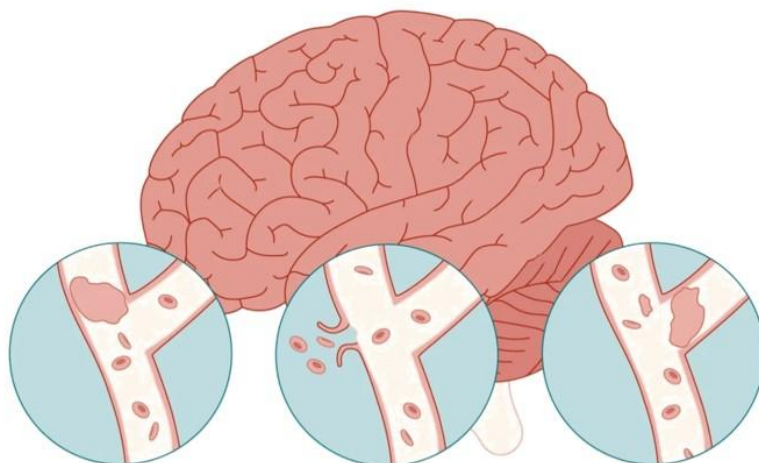
➤ Czas trwania i odwracalność

- Przemijający napad niedokrwienia mózgu(transient ischemic attack- TIA)- ogniskowe objawy neurologiczne utrzymujące się <24 h bez widocznego ogniska niedokrwiennego w badaniach neuroobrazowych
- Odwracalny udar niedokrwienny- objawy neurologiczne ustępują w ciągu 3 tygodni
- Udar dokonany- objawy utrzymujące się > 3 tygodni

➤ Patomechanizm

- Udar niedokrwienny (ok 80%)-zamknięcie tętnic, ograniczenie dopływu krwi do mózgu
- Udar spowodowany krwawieniem wewnątrzczaszkowym
 - Krwotok śródmózgowy (ok.15%)
 - Krwotok podpajęczynówkowy (ok 5%)
 - Udar żylny (< 1%)- powstaje na skutek zakrzepicy żył mózgowych lub zatok żylnych opony twardej

- ❖ Podział udarów niedokrwiennych o etiologii zakrzepowej i zatorowej na podstawie klasyfikacji TOAST:
 - Udar spowodowany zmianami miażdżycowymi w dużych tętnicach domózgowych (tętnice szyjne i kręgowce) lub w dużych i średnich tętnicach mózgu- wskutek zwężenia tętnic, zakrzepicy na zmianach miażdżycowych lub zatorów tętniczo-tętnicznych
 - Udar spowodowany zmianami w małych tętnicach mózgowych, tzw. udar zatokowy- najczęściej w następstwie nadciśnienia tętniczego i zmian zwyrodnieniowych w małych tętnicach przeszywających
 - Udar spowodowany zatorami pochodzenia sercowego w przebiegu :
 - Migotania przedsionków- najczęściej
 - Przetrwalego otworu owalnego
 - Wad zastawkowych, w tym sztucznych zastawek w lewej części serca
 - Zaburzeń kurczliwości, w tym tętniaka lewej komory
 - Zapalenia wsierdzia
 - Udar o innej etiologii- np. wskutek trombofilii lub układowego zapalenia naczyń
 - Udar o nieokreślonej przyczynie



udar niedokrwienny

(tętnica całkowicie zamknięta)

udar krwotoczny

(osłabiona tętnica pęka)

przemijający atak niedokrwienny

(tętnica tymczasowo zamknięta)

Źródło: [19]

1.2 Czynniki ryzyka udaru mózgu [1,2,10]

- Czynniki niepodlegające modyfikacji:
 - Wiek- ryzyko wzrasta wraz z wiekiem
 - Płeć- statystycznie częściej choruj mężczyźni
 - Uwarunkowania etniczne- częstsze zachorowania wśród rasy czarnej i Latynosów
 - Uwarunkowania genetyczne:
 - dziedziczne zespoły chorobowe, w których przebiegu występują udary mózgu: CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy) – mózgową autosomalną dominującą arteriopatiami z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią, spowodowaną mutacją w genie Notch3 oraz MELAS (Mitochondria myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) mitochondrialna encefalomiopatia z kwasicą mleczanową oraz epizodami udaropodobnymi, na podłożu mutacji mitochondrialnej
 - uwarunkowane genetycznie choroby związane z podwyższonym ryzykiem udaru, wśród nich: hemoglobinopatie (anemia sierpowata), koagulopatie (deficyt białka C i S, mutacja czynnika V Leiden), waskulopatie (moyamoya, dysplazja włóknisto-mięśniowa), zaburzenia tkanki łącznej (zespół Marfana), zaburzenia metaboliczne (hyperhomocysteinemia, choroba Fabry'ego)- w tych schorzeniach charakterystyczne jest występowanie udaru mózgu w młodszym wieku
 - Przebyty udar mózgu- ryzyko ponownego udaru mózgu jest największe w pierwszych tygodniach po jego wystąpieniu; udary mózgu przebyte w rodzinie

- Czynniki podlegające modyfikacji poprzez farmakoterapię
 - Migotanie przedsionków-prawdopodobieństwo wystąpienia udaru mózgu u osób z tym schorzeniem jest od 5 do 7 razy wyższe niż u osób zdrowych; w zależności od innych współistniejących czynników ryzyka, w zapobieganiu udaru u pacjentów ze zdiagnozowanym migotaniem przedsionków zaleca się stosowanie leków przeciwzakrzepowych.
 - Nadciśnienie tętnicze – związek liniowy: im wyższe ciśnienie krwi tym większe ryzyko udaru
 - Cukrzyca-nieleczona zwiększa ryzyko udaru mózgu dwukrotnie

- Hipercholesterolemia- ograniczenie występowania udarów u osób leczonych lekami obniżającymi poziom cholesterolu (tworzenia się w tętnicach blaszek miażdżycowych powodujących stopniowe narastanie i zwężenie światła tętnicy, całkowite zablokowanie tętnicy prowadzi do ustania przepływu krwi i udaru mózgu)
 - Zaburzenia hematologiczne- są rzadkimi przyczynami udarów mózgu, mogą jednak istotnie nasilać inne częste czynniki ryzyka; istotną rolę przypisuje się m.in.: dziedzicznemu zaburzeniu krzepnięcia krwi (trombofilia wrodzona), niedokrwistości sierpowatej oraz zespołowi antyfosfolipidowemu
- Pozostałe czynniki podlegające modyfikacji
- Mała aktywność fizyczna- zwiększenie aktywności fizycznej zmniejsza ryzyko otyłości związanej z wyższym ryzykiem udaru mózgu
 - Palenie tytoniu-ryzyko udaru rośnie proporcjonalnie do liczby wypalanych papierosów
 - Nadużywanie alkoholu- ryzyko udaru rośnie wraz z nadużywaniem alkoholu

1.3 Obraz kliniczny udaru mózgu [3]

Objawy zależą od typu udaru oraz rejonu unaczynienia

❖ UDAR NIEDOKRWIENNY

- Objawy często pojawiają się po nocnym spoczynku lub narastają stopniowo

OBJAWY UDARU NIEDOKRWIENNEGO W ZALEŻNOŚCI OD LOKALIZACJI			
ZAKRES UNACZYNIENIA			
TACI- udar obejmujący cały przedni zakres unaczynienia(tętnica szyjna wewnętrzna lub tętnica przednia i środkowa mózgu)	PACI-udar mózgu obejmujący część unaczynienia tętnicy przedniej i tętnicy środkowej mózgu	LACI- udar zatokowy	POCI-udar w rejonie unaczynienia tylnej części koła Willisa
OBJAWY			
Niedowład połowiczny	Niedowład połowiczny lub jednostronny deficyt czuciowy lub ruchowy	Czysty deficyt ruchowy(tyłna odnoga torebki wewnętrznej)	Ataksja
Niedoczulica połowiczna	Jednostronne niedowidzenie połowiczne lub zaburzenia wyższych czynności mózgowych	Czysty deficyt czuciowy(wzgórze)	Objawy uszkodzenia nerwów czaszkowych (podwójne widzenie, zaburzenia czucia na twarzy, obwodowy niedowład nerwu VII, zawroty głowy, dysfagia, dyzartia)
Amaurosis fagax (ślepotą jednooczną)	Izolowane zaburzenia wyższych czynności mózgowych lub izolowane deficyty ruchowe/czuciowe ograniczone do jednej kończyny lub twarzy	Hemipareza z ataksją(osłabienie i ataksja dotyczą tej samej kończyny)	Niedowład połowiczny (możliwa tetrapareza/tetraplegia)
Niedowidzenie połowiczne(droga wzrokowa, promienistość wzrokowa)		Zespół dyzartria/ niezgrabna ręka	Połowiczne zaburzenia czucia (mogą być obustronne)
Zaburzenia wyższych czynności mózgowych (afazja, zaniedbywanie)			Niedowidzenie połowiczne
			Ślepotą korową

❖ KRWOTOK ŚRÓDMÓZGOWY

- Objawy neurologiczne zależą od lokalizacji i ogniska krwotocznego, pacjenci częściej niż w udarze niedokrwiennym są w stanie ciężkim, mają silne bóle głowy, wymioty i zaburzenia świadomości

❖ KRWOTOK PODPAJĘCZYNÓWKOWY

- Bardzo silny, niespotykany wcześniej ból głowy u dotychczas zdrowej osoby (możliwy związek z wysiłkiem, defekacją)
- Często krótkotrwała utrata przytomności
- Nudności i wymioty
- Narastające zaburzenia świadomości
- Napady padaczkowe
- Sztywność karku i inne objawy oponowe, po kilku dniach bóle krzyża

Rosnąca z każdym rokiem ilość udarów mózgu jest istotnym problemem globalnym. W mediach społecznościowych, na stronach internetowych, w gazetach można znaleźć broszury informacyjne, dzięki którym możliwe jest jak najszybsze rozpoznanie objawów udaru mózgu.

Jak rozpoznać udar mózgu?

Wystarczy **jeden z objawów**, by go podejrzewać

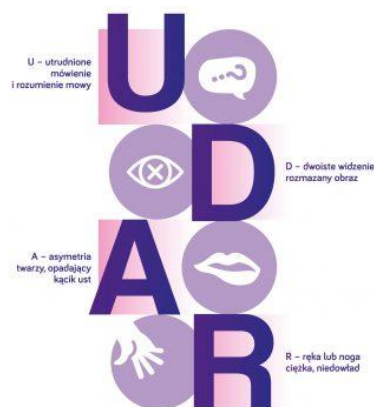


F (ang. face) – przyjrzyj się **twarzy**.
Jeśli jeden z kącików ust opada, twarz jest niesymetryczna, może to świadczyć o udarze.

A (ang. arms) – obserwuj **ramiona**.
Jeśli jedno z ramion będzie opadać, pojawi się trudność z uniesieniem ręki, można podejrzewać udar.

S (ang. speech) – postuchaj **mowy**.
Niepokoić może bektotliwa, niezrozumiała mowa, niemożność wypowiedzenia słów, przekręcanie ich.

T (ang. time) – **czas** od wystąpienia objawów.
Jeśli podejrzewasz udar, natychmiast zadzwoń pod numer alarmowy **999** lub **112**.



REAGUJ SZYBKO. DZWOŃ 999.
...bo liczy się czas!

Źródło: [20] materiał informacyjny Ministerstwa Zdrowia: <https://www.gov.pl/web/psse-jawor/29-pazdziernika---swiatowy-dzien-udaru-mozgu>

Źródło: [21]
<https://posilkiwchorobie.pl/neurologia/udar/pierwsza-pomoc-przy-udarze-mozgu/>

Przy podejrzeniu wystąpienia udaru mózgu należy jak najszybciej wezwać pomoc medyczną. Czas odgrywa nadrzędną rolę, wraz z jego wpływem zmniejsza się obszar względnego niedokrwienia tkanek, które można uratować. Po wykonaniu w szpitalu badania neuroobrazowego, w celu różnicowania pomiędzy udarem niedokrwiennym, krwotokiem śródmózgowym i krwotokiem podpajęczynówkowym, lekarz podejmuje decyzję dotyczącą sposobu leczenia danego schorzenia [17].

Niniejsza praca pogładowa przedstawia metody leczenia udaru niedokrwiennego mózgu, w szczególności uwzględniając leczenie trombolityczne z zastosowaniem dwóch substancji czynnych: alteplazy i tenekteplazy.

2. Udar niedokrwienny mózgu-leczenie [3,18]

Leczenie udaru niedokrwiennego mózgu
Leczenie trombolityczne
Trombektomia mechaniczna
Kwas acetylosalicylowy ASA- podanie 100-300 mg-24h rozpoczyna się natychmiast po wykluczeniu udaru krwotocznego- nie podawać, jeśli się planuje leczenie trombolityczne; włączenia ASA po 24 h do leczenia trombolitycznego po wykonaniu kontrolnej tomografii komputerowej mózgu; dawka podtrzymująca 75-100 mg/24 h
Nie ma bezwzględnych wskazań do rutynowego stosowania heparyny niefrakcjonowanej, drobnocząsteczkowej ani heparynoidów u chorych ze świeżym udarem niedokrwiennym- wzrost ryzyka powikłań krwotocznych

Leczenie metodą trombektomii mechanicznej możliwe jest do **6 godzin** od wystąpienia objawów udaru niedokrwiennego w przypadku udokumentowanego metodą angiografii niedrożności lub krytycznego zwężenia dużych tętnic z przedniego kręgu unaczynienia. Kwalifikacja do trombektomii mechanicznej powinna przebiegać jednocześnie z kwalifikacją do dożylnego leczenia trombolitycznego.

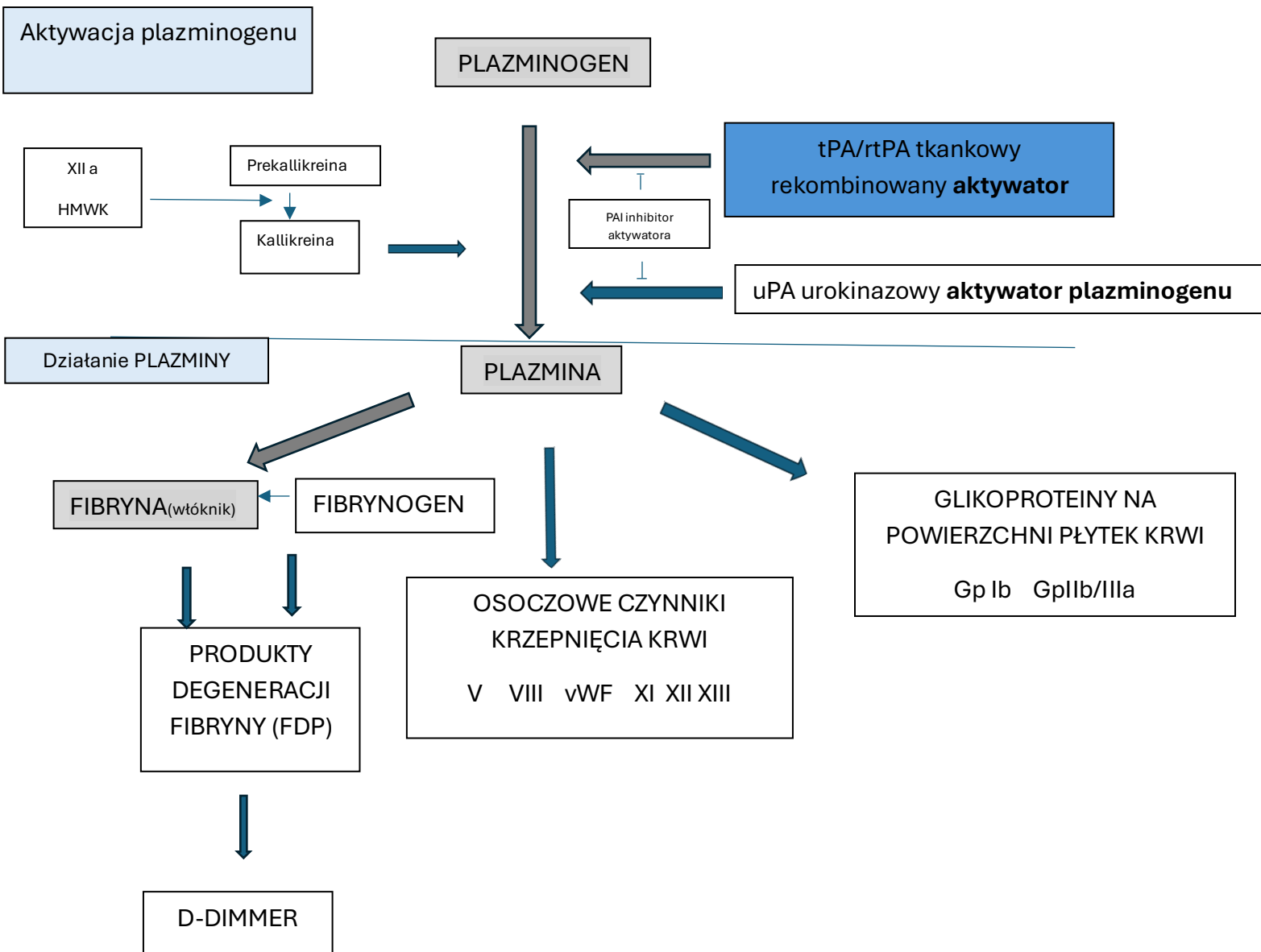
Kryteria kwalifikacji do leczenia trombektomią mechaniczną	
Wskazania	Przeciwwskazania
Rozpoznanie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu z deficytem neurologicznym zagrażającym niepełnosprawnością *	Niesprawność przed udarem
Możliwość wykonania nakłucia pachwiny ≤ 6 h od wystąpienia objawów	Liczba płytek krwi $\leq 50\ 000/\mu\text{l}$
Potwierdzona w badaniu obrazowym niedrożność lub krytyczne zwężenie dużej tętnicy odpowiedzialne za objawy aktualnego udaru mózgu	INR $>3,5$
Brak wczesnych zmian niedokrwiennych lub wczesne zmiany niedokrwienne obejmujące $\leq 1/3$ zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu lub ASPECTS ≥ 6	GFR < 40 ml/min//1,73 m ²
Rozwarstwienie tętnicy szyjnej wewnętrznej nie jest przeciwwskazaniem do trombektomii mechanicznej	
Jednoczesna niedrożność tętnicy środkowej mózgu i tętnicy szyjnej wewnętrznej nie jest przeciwwskazaniem (o ile dokumentacja medyczna nie wskazuje, że niedrożność tętnicy szyjnej wewnętrznej istniała już przed udarem mózgu)	
W przypadku niespełnienia kryterium czasu do leczenia trombektomią możliwe jest zastosowanie radiologicznych kryteriów leczenia wg protokołu badań DAWN i DEFUSE-3	

2.1 Leki trombolityczne [5,6]

Leki trombolityczne (fibrynolityczne) powodują aktywację endogennego układu fibrynolizy, prowadzi to do rozpuszczania skrzepu i udrożnienia światła naczynia.

Za rozpuszczenie skrzepu odpowiedzialna jest plazmina (enzym proteolityczny). Rozszczepia ona sieć fibrynową na mniejsze elementy doprowadzając do rozpuszczenia skrzepu. Ponadto hamuje on również krzepnięcie krwi m. in. poprzez inaktywację fibrynogeny oraz osoczowych czynników krzepnięcia.

Plazmina powstaje z plazminogenu pod wpływem aktywatorów plazminogenu. Aktywatory te mogą być inaktywowane przez inhibitory aktywatora plazminogenu (PAI-I)



Leki fibrynolityczne są aktywatorami plazminogenu. Wyróżniamy leki naturalne (I generacja) oraz syntetyczne (II i III generacja).

LEKI FIBRYNOLITYCZNE	
I GENERACJA	STREPTOKINAZA
	UROKINAZA
	ANISTREPLAZA
II GENERACJA	ALTEPLAZA
	DUTEPLAZA
III GENERACJA	RETEPLAZA
	TENEKTEPLAZA

Streptokinaza i urokinaza nie są specyficzne dla fibryny, aktywują także krążący plazminogen i działają ogólnoustrojowo. Pozostałe leki trombolityczne aktywują przede wszystkim plazminogen tworzący fibrynę- działają tylko w obrębie skrzepu.

Streptokinaza działa pośrednio, najpierw tworząc kompleks z plazminogenem, pozostałe leki są bezpośrednimi aktywatorami plazminogenu.

❖ Wskazania do stosowania leków fibrynolitycznych:

▪ Tromboliza w:

- Świeżym zawale serca
- Rozległej zatorowości płucnej
- Kilkudniowej zakrzepicy żyłnej
- Ostrem zamknięciu tętnicy obwodowej
- Udarze niedokrwiennym mózgu

❖ Działania niepożądane

- Krwawienia (najpoważniejszym powikłaniem jest krwawienie śródmózgowe)
- Hipotonia
- Nadwrażliwość na lek
- Streptokinaza- odczyn alergiczny, na skutek tworzenia przeciwciał

❖ Przeciwwskazania bezwzględne

- Udar w ciągu ostatnich 6 miesięcy, zawsze przeciwwskazane po przebyciu udaru krwotocznego
- Uraz, operacja głowy w ciągu ostatnich 3 tygodni
- Choroba nowotworowa OUN lub inna choroba neurologiczna
- Krwawienie z przewodu pokarmowego w czasie ostatniego miesiąca
- Znane zaburzenia układu krzepnięcia
- Rozwarstwiający tętniak aorty

❖ Przeciwwskazania względne

- TIA w ciągu ostatnich 6 miesięcy
- Doustna terapia przeciwzakrzepowa
- Cięża
- Punkcja okolicy, w której nie można zastosować ucisku
- Nadciśnienie odporne na leki (>180 mmHg)
- Czynna choroba wrzodowa, zaawansowana choroba wątroby
- Resuscytacja pourazowa

2.1.1 Alteplaza

Alteplaza jest glikoproteina, będącą odpowiednikiem wydzielanego przez śródbłonek tkankowego aktywatora plazminogenu (*tissue plasminogen activator* – t-PA). Otrzymywana jest w wyniku rekombinacji genetycznej w komórkach jajowych chomika chińskiego. Uaktywnia się po połączeniu z fibryną, powodując przekształcenie plazminogenu w plazminę.

Po podaniu dożylnym szybko ulega rozkładowi, 20 min od podania jej stężenie nie przekracza 10% wartości początkowej[8].

Alteplaza została zarejestrowana w leczeniu udaru niedokrwienego mózgu w Stanach Zjednoczonych w 1996 r., zaś w Europie w 2003 r.

Jedynym preparatem na polskim rynku zawierającym alteplazę jest lek

Actilyse 10mg, 20 mg, 50 mg ® firmy Boehringer Ingelheim International.



- ❖ Wskazania do stosowania (wg CHPL Actilyse 10 mg)
 - Leczenie trombolityczne świeżego zawału mięśnia sercowego
 - ✓ 90-minutowy (przyspieszony) schemat: u pacjentów, u których leczenie może być rozpoczęte w okresie do 6 godzin od chwili wystąpienia objawów
 - ✓ 3-godzinny schemat dawkowania: u pacjentów, u których leczenie może być rozpoczęte w okresie od 6 do 12 godzin od chwili wystąpienia objawów, pod warunkiem, że wyżej wymienione wskazanie do zastosowania jest pewne
 - Leczenie trombolityczne ostrej masywnej zatorowości płucnej z niestabilnością hemodynamiczną
 - Leczenie trombolityczne w ostrym udarze niedokrwicznym
 - ✓ Leczenie musi być rozpoczęte możliwie najwcześniej w okresie **do 4,5 godziny** od wystąpienia objawów udaru po uprzednim wykluczeniu krwawienia śródczaszkowego przy pomocy odpowiednich technik obrazowania (np. tomografia komputerowa lub inne techniki obrazowania pozwalające wykryć krwawienie). Wynik leczenia zależy od czasu podania produktu leczniczego, wcześniejsze podanie zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnej reakcji na leczenie.

- ❖ Dawkowanie w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu
 - Zalecana dawka całkowita wynosi 0,9 mg alteplazy/kg masy ciała (maksymalnie 90 mg) z początkowym podaniem 10% dawki całkowitej w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i natychmiastowym podaniem następnie pozostałej części dawki całkowitej w dożylnym wlewie w ciągu 60 minut.

Tabela dawkowania w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego			
Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg)	Dawka w szybkim wstrzyknięciu (bolus) w mg	Dawka we wlewie (mg)*
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0

*podawana w stężeniu 1 mg/ml w ciągu 60 minut

❖ Przeciwwskazania do stosowania:

Produktu leczniczego Actilyse nie należy stosować w przypadkach, gdy istnieje duże ryzyko krwawień, np.:

- istotne zaburzenia krzepliwości występujące obecnie lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy
- stwierdzona skaza krwotoczna
- skuteczne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną sodową z INR > 1,3
- istniejące bądź świeżo przebyte ciężkie lub niebezpieczne krwawienia
- krwawienie śródczaszkowe w wywiadzie bądź podejrzenie wystąpienia krwawienia śródczaszkowego
- podejrzenie krwawienia podpajęczynówkowego lub stan po krwawieniu podpajęczynówkowym z powodu tętniaka
- uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (np. nowotwór, tętniak, operacja wewnątrz czaszki lub w obrębie kręgosłupa)
- świeżo przebyte (w ostatnich 10 dniach) zewnętrzny urazowy masaż serca, poród, świeże wkłucia do trudno dostępnych i trudnych do uciśnięcia naczyń (żył podobojczykowych lub szyjnych)
- ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- bakteryjne zapalenie wsierdzia, zapalenie osierdzia
- ostre zapalenie trzustki
- udokumentowana choroba wrzodowa żołądka lub jelit w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających leczenie, żylaki przełyku, tętniak rozwarstwiający aorty, nieprawidłowości rozwoju tętnic i (lub) żył
- nowotwory ze zwiększonym ryzykiem krwawienia
- ciężkie choroby wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość wątroby, nadciśnienie wrotne (żylaki przełyku), czynne zapalenie wątroby,
- ciężkie urazy lub duże zabiegi chirurgiczne przebyte w ostatnich 3 miesiącach

Dodatkowe przeciwwskazania w ostrym udarze niedokrwiennym:

- wystąpienie objawów udaru niedokrwiennego wcześniej niż 4,5 godziny przed rozpoczęciem podawania Actilyse lub kiedy czas wystąpienia objawów nie jest znany i mógł wystąpić wcześniej niż 4,5 godziny przed rozpoczęciem podawania
- niewielkie nasilenie objawów neurologicznych lub szybkie zmniejszenie się nasilenia objawów neurologicznych tuż przed rozpoczęciem wlewu
- ciężki udar oceniony klinicznie (np. > 25 punktów w skali NIHSS) i (lub) za pomocą odpowiednich technik obrazowania
- drgawki w początkowej fazie udaru
- krwawienie śródczaszkowe stwierdzone za pomocą tomografii komputerowej

- objawy sugerujące krwawienie podpajęczynówkowe, nawet jeśli obraz z tomografu komputerowego jest prawidłowy
- podawanie heparyny w okresie 48 godzin poprzedzających początek udaru z przedłużonym czasem częściowo aktywowanej tromboplastyny (APTT)
 - udar w wywiadzie ze współistniejącą cukrzycą
 - udar przebyty w okresie ostatnich 3 miesięcy
 - ilość płytek krwi poniżej 100000/mm³
- ciśnienie skurczowe wyższe niż 185 mmHg lub rozkurczowe wyższe niż 110 mmHg, lub leczenie agresywne (wlewy dożylnie) niezbędne do obniżenia ciśnienia do tych wartości
- stężenie glukozy we krwi mniejsze od 50 mg/dl lub większe niż 400 mg/dl (< 2,8 mmol/l lub > 22,2 mmol/l)
- dzieci w wieku poniżej 16 lat (dzieci w wieku \geq 16 lat)

❖ Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Leki wpływające na krzepliwość/czynność płytek krwi-Ryzyko krwawienia może wzrosnąć, jeżeli stosowano (wcześniej, w czasie podawania lub w ciągu pierwszych 24 godzin po zakończeniu leczenia alteplazą) następujące leki: pochodne kumaryny, doustne leki przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek, niefrakcjonowaną heparynę, heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) lub inne leki hamujące krzepnięcie i należy unikać ich stosowania w ciągu 24 pierwszych godzin po leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego
- Inhibitory ACE -Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE może zwiększać ryzyko reakcji nadwrażliwości
- Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień

❖ Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po zastosowaniu Actilyse są krwawienia prowadzące do obniżenia hematokrytu i stężenia hemoglobiny.

2.1.2 Tenekteplaza

Tenekteplaza jest lekiem fibrynolitycznym III generacji. Uzyskuje się ją z natywnego t-PA poprzez modyfikacje trzech pozycji w strukturze białkowej (T103N, N117Q, KHRR 296-299 AAAA)[9]. Tenekteplaza ma większe powinowactwo do plazminogenu związanego z fibryną, dzięki czemu plazmina trawi wyłącznie skrzeplinę, nie degradując wolnego fibrynogenu - powoduje to zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych w czasie leczenia trombolitycznego oraz zwiększa efektywność leczenia fibrynolitycznego. Ponadto tenekteplaza charakteryzuje się większą odpornością na unieczynnienie przez endogenne inhibitory (PAI-1) w porównaniu z natywnym t-PA.

Preparatem na polskim rynku zawierającym tenekteplazę jest lek Metalyse 25mg ® firmy Boehringer Ingelheim International.



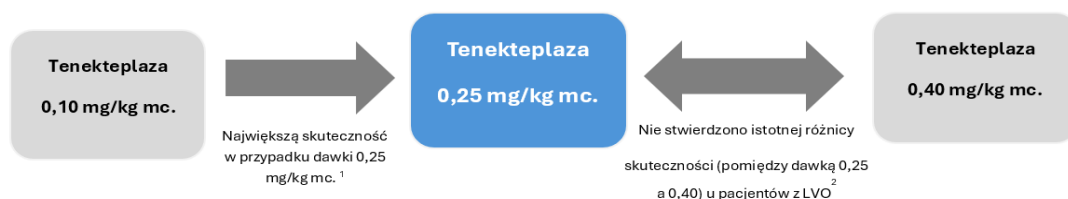
Lek Metalyse otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w całej UE od dnia 23 lutego 2001 r.

- ❖ Wskazania do stosowania (wg CHPL Metalyse 25 mg)
 - **Produkt leczniczy Metalyse jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu trombolitycznym ostrego udaru niedokrwiennego w ciągu 4,5 godziny od ostatniego momentu przed wystąpieniem jego objawów i po wykluczeniu krwotoku wewnątrzczaszkowego.**

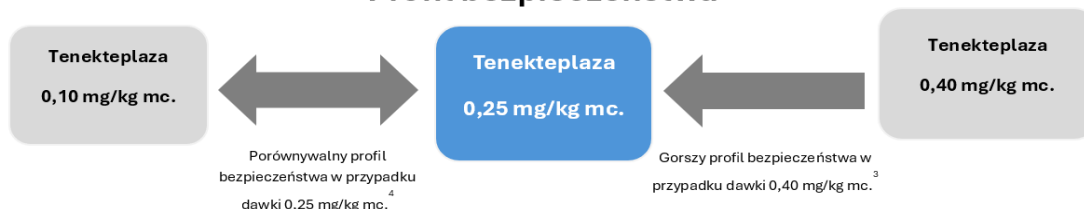
❖ Dawkowanie

Optymalną dawką tenekteplazy w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu jest 0,25 mg/kg mc (Dawka w bolusie w przeliczeniu na masę ciała w wyznaczonych przedziałach, zasadniczo 0,25 mg/kg mc. do dawki maksymalnej 25 mg) [11, 19]

Skuteczność



Profil bezpieczeństwa



Źródło: [19]

- Produkt leczniczy Metalyse należy podawać w oparciu o masę ciała, przy czym maksymalna dawka pojedyncza to 5 000 jednostek (25 mg tenekteplazy) we wskazaniu ostrego udaru niedokrwienny.
- Ze względu na ograniczoną dostępność danych należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia tenekteplazą u pacjentów o masie ciała 50 kg lub mniej.
- Wymaganą dawkę należy podać w postaci pojedynczego dożylnego bolusa w ciągu około 5 do 10 sekund
- Objętość roztworu potrzebną do podania prawidłowej dawki całkowitej można obliczyć w oparciu o następujący schemat:

Podział pacjentów według masy ciała (kg)	Tenekteplaza (j.)	Tenekteplaza (mg)	Odpowiadająca objętość zrekonstruowanego roztworu (mL)
< 60	3 000	15,0	3,0
≥ 60 do < 70	3 500	17,5	3,5
≥ 70 do < 80	4 000	20,0	4,0
≥ 80 do < 90	4 500	22,5	4,5
≥ 90	5 000	25,0	5,0

- Tenekteplazę w dawce 0,5 mg/kg podaje się w leczeniu ostrego zawału mięśnia sercowego [7]

❖ Przeciwwskazania

- istotne zaburzenie krwawienia występujące aktualnie lub w okresie ostatnich 6 miesięcy
- skuteczne leczenie przeciwzakrzepowe (np. INR > 1,3)
- krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzony w wywiadzie lub jego podejrzenie
- objawy wskazujące na krwotok podpajęczynówkowy, nawet jeśli wynik tomografii komputerowej jest prawidłowy
- ciężki udar mózgu według oceny klinicznej (np. NIHSS > 25) i/lub za pomocą odpowiednich technik obrazowania
- ostry udar niedokrwienny bez upośledzającego deficytu neurologicznego lub objawy szybko ustępujące przed rozpoczęciem wstrzyknięcia
- jakiegokolwiek uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (tzn. nowotwór, tętniak, operacje wewnątrzczaszkowe lub dotyczące rdzenia kręgowego)
- znana skaza krwotoczna
- ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- poważny zabieg chirurgiczny, biopsja narządu mięszzowego lub znaczący uraz w okresie ostatnich 2 miesięcy

- niedawny uraz głowy lub czaszki
- przedłużona reanimacja krążeniowo-oddechowa (> 2 minuty) w okresie ostatnich 2 tygodni
- ostre zapalenie osierdzia i/lub podostre bakteryjne zapalenie wsierdzia
- ostre zapalenie trzustki
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość, nadciśnienie wrotne (żylaki przełyku) i czynne zapalenie wątroby
- czynna choroba wrzodowa żołądka lub jelit
- tętniak oraz znane malformacje tętniczo-żylne
- nowotwór ze zwiększonym ryzykiem krwawienia
- objawy napadu niedokrwiennego rozpoczynające się ponad 4,5 godziny przed wstrzyknięciem lub objawy, których czas wystąpienia jest nieznany i które potencjalnie mogły wystąpić ponad 4,5 godziny wcześniej
- napad padaczkowy na początku udaru
- podanie heparyny w ciągu ostatnich 48 godzin i czas trombolizacji przekraczający górną granicę normy dla laboratorium
- pacjenci z udarem mózgu w wywiadzie i współistniejącą cukrzycą
- przebyty udar w ciągu ostatnich 3 miesięcy
- liczba płytek krwi poniżej 100 000/mm³
- skurczowe ciśnienie krwi > 185 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi > 110 mmHg lub agresywne postępowanie (farmakoterapia dożylna) konieczne do obniżenia ciśnienia krwi do tych wartości granicznych
- stężenie glukozy we krwi < 50 mg/dL lub > 400 mg/dL (< 2,8 mmol/L lub > 22,2 mmol/L)

❖ Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Produkty lecznicze wpływające na krzepnięcie krwi lub czynność płytek mogą zwiększać ryzyko krwawienia w okresie poprzedzającym leczenie tenekteplazą, w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu i należy unikać ich stosowania w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego
- Inhibitory ACE- Równoczesne leczenie inhibitorami ACE może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości.
- Opublikowane randomizowane badania akademickie z udziałem ponad 2 000 pacjentów leczonych tenekteplazą nie wykazały żadnych klinicznie istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym.

❖ Działania niepożądane

- Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z zastosowaniem tenekteplazy jest krwotok. Może to być krwotok powierzchowny w miejscu wstrzyknięcia lub wewnętrzny w dowolnym miejscu lub jamie ciała. Zgon lub trwałe kalectwo nastąpiły u pacjentów z epizodami krwawienia.

2.1.3 Wytyczne postępowania w udarze niedokrwiennym mózgu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego- leczenie trombolityczne [13]

We wrześniu 2024 Polskie Towarzystwo Neurologiczne- Sekcja Chorób Naczyniowych- opublikowało najnowsze wytyczne dotyczące leczenia udarów mózgu- poniżej przedstawione zalecenia dotyczące leczenia trombolitycznego.

Treść wytycznej SChN PTN 2024	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
ZALECENIA OGÓLNE		
Dożylne leczenie trombolityczne przy pomocy tenekteplazy lub alteplazy powinno być zastosowane u każdego pacjenta spełniającego kryteria kwalifikacji, w sytuacjach niejednoznacznych posługując się opisanymi poniżej wskazówkami	Wysoka	Silny
Podstawowym wskazaniem do dożylnego leczenia trombolitycznego tenekteplazą lub alteplazą jest rozpoznanie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu jako głównej przyczyny stwierdzanych zaburzeń neurologicznych	Wysoka	Silny
Istnieje silna negatywna zależność pomiędzy czasem, jaki upłynął od momentu zachorowania a skutecznością kliniczną alteplazy. Zaleca się dążenie do maksymalnego skrócenia czasu pomiędzy wystąpieniem objawów a rozpoczęciem dożylnego leczenia trombolitycznego.	Wysoka	Silny
! W oknie terapeutycznym do 4,5 godz. od czasu, kiedy pacjent był widziany po raz ostatni zdrowy należy dążyć stosowania tenekteplazy zamiast alteplazy by zwiększyć szanse na utrzymanie pełnej sprawności i lepszy ogólny efekt funkcjonalny.	Wysoka	Silny
Ilość danych dotyczących zastosowania tenekteplazy w sytuacjach szczególnych jest znacząco mniejsza niż dla alteplazy. Dlatego nie jest możliwe sformułowanie jednoznacznych szczegółowych rekomendacji dotyczących przeciwwskazań do leczenia.	-	-
Z uwagi na (i) identyczny mechanizm działania tenekteplazy i alteplazy oraz (ii) wyższą efektywność i bezpieczeństwo tenekteplazy nad alteplazę w oknie terapeutycznym <4,5 godz., eksperti SChN PTN (12 na 12 głosujących) sugerują by w odniesieniu do tenekteplazy stosować kryteria wyłączające z leczenia przyjęte dla alteplazy.		Konsensus 12/12 ekspertów
Czas od przybycia pacjenta do szpitala do podania bolusa alteplazy lub tenekteplazy powinien być możliwie jak najkrótszy. Co najmniej połowa pacjentów powinna otrzymać leczenie w ciągu 45 min od dotarcia do szpitala (optymalnie w ciągu 30 min).	Bardzo niska	Silny

Zaleca się ograniczenie do minimum zakresu badań pracownianych i laboratoryjnych pozwalającego na podjęcie w danym przypadku decyzji terapeutycznej. Zwłaszcza jeżeli wykonanie tych badań (m.in. spoczynkowego EKG i dodatkowych badań obrazowych) wiązałoby się z istotnym wzrostem opóźnienia.	Średnia	Silny
Jedynymi badaniami laboratoryjnymi, których wyniki powinny być znane przed rozpoczęciem leczenia, są glikemia (u każdego pacjenta) oraz INR (u pacjenta z potwierdzonym lub możliwym przewlekłym stosowaniem antagonistów witaminy K w wywiadzie) lub aPTT (u pacjenta otrzymującego heparyny niefrakcjonowane). Oznaczenie glikemii i INR można wykonać za pomocą testów paskowych z krwi włośniczkowej.	Średnia	Silny
Należy pobrać próbki krwi do badania morfologii krwi, badań biochemicznych i oceny układu krzepnięcia. Jednak, o ile nie wymaga tego sytuacja, nie należy odraczać decyzji terapeutycznej do czasu uzyskania wyników.	Niska	Silny
Zaleca się rutynowe stosowanie dożylnego leczenia alteplazą lub tenekteplazą bez górnej granicy wieku .	Wysoka	Silny
DAWKOWANIE		
Alteplaza powinna być podawana dożylnie w dawce 0,9 mg/kg rzeczywistej lub ewentualnie szacunkowej masy ciała pacjenta (maksymalnie 90 mg). Dziesięć procent całkowitej dawki należy podać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, a pozostałe 90% w trwającym 60 min ciągłym wlewie dożylnym.	Wysoka	Silny
Tenekteplaza powinna być podawana dożylnie w dawce 0,25 mg/kg rzeczywistej lub ewentualnie szacunkowej masy ciała pacjenta (maksymalnie 25 mg), według przedziałów wagowych <60 kg: 15 mg, ≥60 do <70 kg: 17,5 mg, ≥70 do <80 kg: 20 mg, ≥80 do <90 kg: 22,5 mg, ≥90 kg: 25 mg. Całość dawki podaje się w trwającym około 5 sekund pojedynczym wstrzyknięciu .	Wysoka	Silny
CZAS TRWANIA OBJAWÓW UDARU MÓZGU		
Za czas zachorowania przyjmuje się moment wystąpienia objawów. Jeżeli nie jest on znany, za czas zachorowania należy przyjąć moment, kiedy pacjent po raz ostatni z całą pewnością był wolny od objawów	Wysoka	Silny
Zaleca się leczenie alteplazą, jeżeli deficyt neurologiczny utrzymuje się ≥30 min	Bardzo niska	Silny
Można rozważyć leczenie alteplazą w przypadku szybko ustępującego zespołu neurologicznego, o ile jego nasilenie w	Bardzo niska	Słaby

momencie rozpoczęcia trombolizy w ocenie lekarza lub pacjenta nadal stwarza zagrożenie niesprawnością		
Nie należy odraczać decyzji terapeutycznej w oczekiwaniu na ewentualne dalsze ustępowanie objawów udaru mózgu	Bardzo niska	Silny
Nie zaleca się leczenia alteplazą ani tenekteplazą, jeżeli objawy kliniczne silnie sugerują krwotok podpajęczynówkowy, nawet w przypadku niepotwierdzenia obecności krwi w badaniu TK lub RM głowy.	Bardzo niska	Silny
Zaleca się rutynowe stosowanie dożylnego leczenia tenekteplazą w ciągu pierwszych 4,5 godz. od wystąpienia objawów, tak szybko, jak to możliwe.	Wysoka	Silny
Zaleca się rutynowe stosowanie dożylnego leczenia alteplazą w ciągu pierwszych 3 godz. od wystąpienia objawów, tak szybko, jak to możliwe.	Wysoka	Silny
Pomimo niższej efektywności zaleca się również rutynowe stosowanie dożylnego leczenia alteplazą w oknie terapeutycznym 3,0–4,5 godz. od wystąpienia objawów, tak szybko, jak to możliwe.	Średnia	Silny
U chorych ze znanym czasem zachorowania należy rozważyć leczenia alteplazą w oknie terapeutycznym 4,5-9 godz. Warunkiem koniecznym jest łączne spełnienie poniższych kryteriów: (i) uwidocznienia ogniska odwracalnego niedokrwienia >10ml, (ii) ogniska dokonanego niedokrwienia <70ml oraz (iii) niedopasowania definiowanego jako stosunek obszaru hypoperfuzji do dokonanego niedokrwienia >1,2 w badaniu perfuzji TK lub perfuzji/dyfuzji RM, optymalnie z zastosowaniem oprogramowania do automatycznej oceny neuroobrazowania.	Średnia	Silny
U chorych o niejasnym czasie zachorowania (zwłaszcza budzących się z objawami UM ze snu nocnego) należy rozważyć leczenie alteplazą ≤ 4,5 godz. od stwierdzenia objawów udaru. Warunkiem koniecznym spełnienie jednego z poniższych kryteriów: (i) stwierdzenie w RM mózgu odpowiedzialnego za objawy ogniska ograniczenia dyfuzji, któremu nie odpowiada wyraźnie hiperintensywny sygnał w sekwencji FLAIR lub (ii) uwidocznienie ogniska odwracalnego niedokrwienia >10ml, ogniska dokonanego niedokrwienia <70ml oraz niedopasowania definiowanego jako stosunek obszaru hypoperfuzji do dokonanego niedokrwienia >1,2 w badaniu perfuzji TK lub perfuzji/dyfuzji RM, optymalnie z zastosowaniem oprogramowania do automatycznej oceny neuroobrazowania.	Średnia	Silny
Nie zaleca się rutynowego stosowania dożylnego leczenia trombolitycznego przy pomocy tenekteplazy u pacjentów w	Średnia	Słaby

oknie terapeutycznym 4,5-24 godz., w szczególności jeżeli planowana jest trombektomia mechaniczna		
Jeżeli nie jest planowana trombektomia mechaniczna, eksperci SChN PTN (12 na 12 głosujących) sugeruje rozważenie leczenia przy pomocy tenekteplazy w oknie terapeutycznym 4,5-24 godz., pod warunkiem łącznego spełnienia następujących kryteriów: (i) mRS 0-1 przed zachorowaniem, (ii) NIHSS ≥ 5 , (iii) niedrożność tętnicy środkowej mózgu w odcinku M1 lub M2, (iv) wykonanie badania perfuzyjnego ze wsparciem oprogramowania do postprocessing obrazowania, (v) objętość ogniska zwałowego < 70 ml, (vi) stosunek łącznej objętości hipoperfuzji do objętości ogniska zwałowego $\geq 1,8$, (vii) objętość odwracalnego niedokrwienia ≥ 15 ml.	-	Konsensus 12/12 ekspertów
DEFICYT NEUROLOGICZNY		
Zaleca się leczenie alteplazą lub tenekteplazą, jeżeli kliniczne objawy udaru mózgu w ocenie lekarza lub pacjenta zagrażają wystąpieniem niepełnosprawności istotnej z perspektywy dotychczasowego funkcjonowania pacjenta, niezależnie od liczby punktów w NIHSS.	Wysoka	Silny
Nie zaleca się leczenia alteplazą ani tenekteplazą pacjentów bez stwierdzonego w badaniu klinicznym deficytu neurologicznego.	Bardzo niska	Silny
Nie zaleca się leczenia alteplazą ani tenekteplazą, jeżeli kliniczne objawy udaru mózgu w ocenie lekarza lub pacjenta nie zagrażają wystąpieniem istotnej niepełnosprawności.	Średnia	Słaby
Zaleca się leczenie alteplazą bez górnej granicy w NIHSS, o ile możliwe jest jego rozpoczęcie w ciągu pierwszych 3 godz. od zachorowania.	Niska	Silny
Można ostrożnie rozważyć leczenie alteplazą u pacjentów z bardzo ciężkim zespołem neurologicznym ocenionym na ≥ 25 pkt w NIHSS w oknie terapeutycznym 3,0–4,5 godz. od zachorowania, zwłaszcza jeżeli nie ma możliwości wykonania trombektomii mechanicznej embolektomii.	Niska	Słaby
OBRAZOWANIE MÓZGU		
Przed rozpoczęciem leczenia alteplazą lub tenekteplazą konieczne jest wykluczenie wewnątrzczaszkowej obecności świeżej krwi za pomocą TK lub RM.	Wysoka	Silny

Zaleca się rutynowe leczenie alteplazą lub tenekteplazą w przypadku niestwierdzenia w TK mózgu wczesnych zmian niedokrwiennych (rozumianych jako hipodensja niewielka do umiarkowanej) lub też stwierdzenia obecności wczesnych zmian niedokrwiennych o niewielkim nasileniu i rozległości	Niska	Silny
Nie zaleca się leczenia alteplazą ani tenekteplazą u pacjentów z rozległym obszarem ewidentnej hipodensji odzwierciedlającej nieodwracalne uszkodzenie mózgu.	Średnia	Słaby
Można rozważyć leczenie alteplazą u pacjentów z wczesnymi zmianami niedokrwiennymi potwierdzonymi w TK (hipodensja niewielka do umiarkowanej) obejmującymi rozległy obszar mózgu.	Niska	Słaby
WCZEŚNIEJSZY STAN FUNKCJONALNY		
Zaleca się leczenie alteplazą u chorych uprzednio niesamodzielnymi w zakresie czynności dnia codziennego lub z zespołem otępiennym, biorąc pod uwagę gorsze rokowanie w tej grupie chorych bez względu na zastosowane leczenie oraz możliwą progresję dotychczasowej niepełnosprawności.	Średnia	Silny
WCZEŚNIEJSZE LECZENIE PRZECIWKAZRZEPOWE		
Zaleca się leczenie alteplazą bez względu na wcześniejsze przyjmowanie leków przeciwplytkowych (w tym podwójnej terapii przeciwplytkowej). Korzyści z leczenia trombolitycznego przeważają nad prawdopodobnie nieco podwyższonym ryzykiem wystąpienia objawowego krwotoku do mózgu	Średnia	Silny
Zaleca się leczenie alteplazą u chorych stosujących VKA, o ile wartość INR wynosi $\leq 1,7$	Niska	Silny
Zaleca się rutynowo leczenie alteplazą lub tenekteplazą, o ile czas od przyjęcia ostatniej dawki dabigatranu wynosi ≥ 48 godz. , a pacjent nie ma zaawansowanej niewydolności nerek. W przeciwnym razie, o ile to możliwe, należy preferować pierwotną trombektomię mechaniczną.	Niska	Silny
Należy rozważyć leczenie alteplazą u chorych przyjmujących dabigatran, o ile ostatnia dawka leku została przyjęta w ciągu poprzedzających 48 godz. lub czas od jej przyjęcia pozostaje nieznan, a stężenie leku w surowicy krwi wynosi < 30 ng/ml; ostrożnie rozważyć, jeżeli stężenie leku we krwi wynosi 30–50 ng/ml.	Niska	Silny

Należy rozważyć leczenie alteplazą u chorych przyjmujących dabigatran, o ile ostatnia dawka leku została przyjęta w ciągu ≤ 48 godz. lub czas jej przyjęcia jest nieznany, a jednocześnie wartości TT/dTT mieszczą się w granicach norm lokalnego laboratorium	Niska	Słaby
Można rozważyć leczenie alteplazą u chorych przyjmujących dabigatran, o ile przed rozpoczęciem trombolizy podany zostanie idarucyzumab (5 g w 10-min. wlewie lub bolusie).	Niska	Słaby
Zaleca się rutynowo leczenie alteplazę lub tenekteplazą, o ile czas od przyjęcia ostatniej dawki ksabanu wynosi ≥ 48 godz., a pacjent nie ma zaawansowanej niewydolności nerek. W przeciwnym razie, o ile to możliwe, należy preferować pierwotną trombektomię mechaniczną.	Niska	Silny
Należy rozważyć leczenie alteplazą u chorych przyjmujących ksabany, o ile ostatnia dawka leku została przyjęta w ciągu ≤ 48 godz. lub czas od jej przyjęcia pozostaje nieznany, a stężenie leku w surowicy krwi wynosi < 30 ng/ml; ostrożnie rozważyć, jeśli mieści się w przedziale 30–50 ng/ml.	Niska	Silny
Można rozważyć leczenie alteplazą u chorych przyjmujących ksabany, o ile ostatnia dawka leku została przyjęta w ciągu ≤ 48 godz. lub czas od jej przyjęcia pozostaje nieznany, a jednocześnie aktywność anti-Xa oznaczona za pomocą swoistego testu ilościowego wynosi $< 0,5$ j./ml.	Niska	Słaby
Można ostrożnie rozważyć leczenie alteplazą u chorych przyjmujących ksabany, nawet jeżeli ostatnia dawka leku została przyjęta < 48 godz.	Niska	Słaby
Nie zaleca się leczenia alteplazą ani tenekteplazą u chorych otrzymujących heparyny niefrakcjonowane, jeżeli ich ostatnia dawka była podana w ciągu ≤ 48 godz., a aPTT jest wydłużony powyżej górnej normy lokalnego laboratorium.	Wysoka	Silny
Nie zaleca się leczenia alteplazą ani tenekteplazą u chorych przyjmujących heparyny drobnocząsteczkowe w dawce terapeutycznej, jeżeli czas od przyjęcia ostatniej dawki wynosi < 24 godz.	Bardzo niska	Słaby
WYNIKI BADAŃ LABORATORYJNYCH KRWI		
Nie zaleca się leczenia alteplazą ani tenekteplazą w przypadku skazy krwotocznej	Niska	Silny

<p>Nie zaleca się leczenia alteplazą ani tenekteplazą w przypadku liczby płytek krwi <100 K/μl lub innej istotnej koagulopatii, bez względu na przyczynę.</p>	Niska	Słaby
<p>Z uwagi na wyjątkowo niskie ryzyko przypadkowego wykrycia niezdiagnozowanej wcześniej koagulopatii, w pełni uzasadnione jest rozpoczynanie leczenia alteplazę lub tenekteplazą przed uzyskaniem informacji o liczbie płytek krwi, wartości aPTT, PT i INR, o ile dane z wywiadu, jakimi w momencie podejmowania decyzji terapeutycznej dysponuje lekarz, nie wskazują na istotne ryzyko koagulopatii. Po uzyskaniu wyników badań laboratoryjnych należy niezwłocznie zweryfikować zasadność kontynuowania wlewu alteplazy, zwłaszcza w przypadku trombocytopenii <100 K/μl.</p>	Niska	Silny
<p>Zaleca się rutynowo leczenie alteplazą lub tenekteplazą u pacjentów z glikemią w zakresie 50–400 mg/dl.</p>	Wysoka	Silny
<p>Można ostrożnie rozważyć leczenie alteplazą u chorych z glikemią <50 mg/dl, o ile nasilone objawy UM utrzymują się pomimo uzyskania normalizacji stężenia glukozy we krwi. Złłaszcza w przypadku stwierdzenia niedrożności dużego pnia tętniczego zaopatrującego obszar odpowiedzialny za zespół neurologiczny.</p>	Bardzo niska	Słaby
<p>Należy rozważyć leczenie alteplazą u chorych z glikemią >400 mg/dl, o ile zespół neurologiczny utrzymuje się pomimo zastosowania adekwatnego dożylnego leczenia insuliną (bolus z następowym wlewem dożylnym).</p>	Niska	Słaby
CIŚNIENIE TĘTNICZE KRWI		
<p>Zaleca się rutynowe leczenie alteplazą lub tenekteplazą u chorych z ciśnieniem tętniczym <185/110 mm Hg.</p>	Wysoka	Silny
<p>Nie zaleca się rutynowego stosowania leków hipotensyjnych w celu doraźnego uzyskania wartości ciśnienia tętniczego krwi <185/110mmHg mającej umożliwić rozpoczęcie dożylnego leczenia trombolitycznego. Nie wykazano by taka strategia wiązała się z korzystnym efektem klinicznym w porównaniu ze strategią polegającą na wyczekiwaniu na ewentualne samoistne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi do wartości <185/110 mm Hg.</p>	Niska	Słaby
<p>Ciśnienie tętnicze < 180/105 mm Hg powinno być utrzymane przez kolejne 24 h po rozpoczęciu dożylnego leczenia trombolitycznego</p>	Wysoka	Silny

PRZEBYTY UDAR MÓZGU		
Należy rozważyć leczenie alteplazą u chorych z przebyłym udarem niedokrwinnym mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy w wywiadzie , biorąc pod uwagę m.in. upływ czasu od poprzedniego udaru, rozległość ogniska zawałowego, rezydualny zespół neurologiczny, stopień samodzielności pacjenta, głębokość nowego deficytu neurologicznego oraz czas od wystąpienia objawów do ewentualnego rozpoczęcia leczenia trombolitycznego	Niska	Słaby
Należy rozważyć leczenie alteplazą u chorych z przebyłym udarem niedokrwinnym mózgu i współistniejącą cukrzycą w wywiadzie , biorąc pod uwagę gorsze rokowanie niż w innych grupach chorych bez względu na zastosowane leczenie	Niska	Słaby
Eksperci SChN PTN (9 na 12 głosujących) sugerują rozważenie leczenia alteplazą osób z wywiadem krwawienia wewnątrzczaszkowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy, o ile przyczyna krwawienia została usunięta.	-	Konsensus 9/12 ekspertów
Eksperci SChN PTN (12 na 12 głosujących) sugerują leczenie alteplazą osób z wywiadem krwawienia wewnątrzczaszkowego > 3miesiący, o ile przyczyna krwawienia została usunięta.	-	Konsensus 12/12 ekspertów
KRWAWIENIA I ZABIEGI W WYWIADZIE		
Eksperci SChN PTN (11 na 12 głosujących) sugerują rozważenie leczenia alteplazą chorych z wywiadem zagrażającego życiu krwawienia w ciągu ostatnich 3 miesięcy, o ile jego przyczyna została usunięta.	-	Konsensus 11/12 ekspertów
Eksperci SChN PTN (11 na 12 głosujących) sugerują rozważenie leczenia alteplazą w przypadku istotnego klinicznie krwawienia z przewodu pokarmowego lub układu moczowego, które miało miejsce w ciągu poprzedzających 1–3 miesięcy.	-	Konsensus 11/12 ekspertów
Eksperci SChN PTN (12 na 12 głosujących) nie zalecają leczenia alteplazą w przypadku istotnego klinicznie krwawienia z przewodu pokarmowego lub układu moczowego w ciągu ostatniego 1 miesiąca.	-	Konsensus 12/12 ekspertów
Eksperci SChN PTN (12 na 12 głosujących) nie zalecają leczenia alteplazą w przypadku dużego zabiegu chirurgicznego lub rozległego urazu niedotycznego głowy przebytego w ciągu ostatniego 1 miesiąca.	-	Konsensus 12/12 ekspertów

Ekspert SChN PTN (11 na 12 głosujących) sugerują rozważenie leczenia alteplazą w przypadku dużego zabiegu chirurgicznego lub rozległego urazu niedotycznego głowy przebytego w ciągu ostatnich 1–3 miesięcy.	-	Konsensus 11/12 ekspertów
Ekspert SChN PTN (12 na 12 głosujących) sugerują rozważenie leczenia alteplazą w przypadku niewielkiego zabiegu chirurgicznego przebytego w ciągu ostatniego 1 miesiąca.	-	Konsensus 12/12 ekspertów
Ekspert SChN PTN (9 na 12 głosujących) nie zalecają leczenia alteplazą w ciągu 7 dni po nakłuciu lędźwiowym	-	Konsensus 9/12 ekspertów
Ekspert SChN PTN (12 na 12 głosujących) sugerują rozważenie leczenia alteplazą jatrogennego udaru mózgu, do którego doszło podczas wykonywania innej procedury wewnątrznaczyniowej.	-	Konsensus 12/12 ekspertów
POZOSTAŁE SYTUACJE SZCZEGÓLNE		
Ekspert SChN PTN (12 na 12 głosujących) sugerują rozważenie leczenia alteplazą u pacjenta z towarzyszącym świeżym zawałem serca. Po zastosowaniu leczenia reperfuzyjnego mózgu pacjent w drugiej kolejności powinien przejść zabieg koronarografii z ewentualną implantacją stentu.	-	Konsensus 12/12 ekspertów
Ekspert SChN PTN (12 na 12 głosujących) nie zalecają leczenia alteplazą w przypadku aktywnego ostrego zapalenia trzustki.	-	Konsensus 12/12 ekspertów
Ekspert SChN PTN (12 na 12 głosujących) nie zalecają leczenia alteplazą w przypadku obecności nowotworu o wysokim ryzyku krwawienia.	-	Konsensus 12/12 ekspertów
Ekspert SChN PTN (12 na 12 głosujących) nie zalecają rutynowego leczenia alteplazą w przypadku współistnienia patologii wewnątrzmoźgowej mogącej istotnie zwiększyć ryzyko krwotoku (nie dotyczy oponiaków, nerwiaków osłonkowych i malformacji naczyniowych).	-	Konsensus 12/12 ekspertów
Ekspert SChN PTN (11 na 12 głosujących) sugerują rozważenie leczenia alteplazą w przypadku niektórych innych guzów mózgu (np. niebędących oponiakami lub nerwiakami osłonkowymi i malformacjami naczyniowymi) lub niepełkniętych malformacji naczyniowych.	-	Konsensus 11/12 ekspertów
Ekspert SChN PTN (11 na 12 głosujących) sugerują leczenie alteplazą u pacjentów z oponiami lub nerwiakami osłonkowymi.	-	Konsensus 11/12 ekspertów
Ekspert SChN PTN (12 na 12 głosujących) sugerują rozważenie leczenia alteplazą w przypadku potwierdzonej endoskopowow ciągu ostatnich 3 miesięcy aktywnej choroby	-	Konsensus 12/12 ekspertów

wrzodowej żołądka/dwunastnicy, żyłaków przełyku, tętniaka lub malformacji tętniczo-żylnych o lokalizacji pozamózgowej, o ile nie współistnieją aktywne krwawienie.		
Ekspertki SChN PTN (11 na 12 głosujących) nie zalecają leczenia alteplazą w przypadku aktywnego bakteryjnego zapalenia wsierdza lub aktywnego zapalenia osierdza.	-	Konsensus 11/12 ekspertów
Ekspertki SChN PTN (9 na 12 głosujących) sugerują rozważenie leczenia alteplazą osób z retinopatią krwotoczną (np. w przebiegu cukrzycy), biorąc pod uwagę ryzyko utraty wzroku.	-	Konsensus 9/12 ekspertów
Ekspertki SChN PTN (12 na 12 głosujących) sugerują rozważenie leczenia alteplazą kobiet w ciąży nieobarczonej podwyższonym ryzykiem krwotoku wewnątrzmacicznego.	-	Konsensus 12/12 ekspertów
Ekspertki SChN PTN (12 na 12 głosujących) sugerują leczenie alteplazą w trakcie menstruacji.	-	Konsensus 12/12 ekspertów
Ekspertki SChN PTN (11 na 12 głosujących) nie zalecają leczenia alteplazą ≤14 dni po porodzie siłami natury.	-	Konsensus 11/12 ekspertów

3. Porównanie alteplazy i tenekteplazy

Alteplaza, będąca niegdyś wiodącą substancją leczenia trombolitycznego udaru niedokrwienego mózgu oraz tenekteplaza są obecnie tematem wielu badań klinicznych, metaanaliz i opracowań porównujących właściwości tych substancji.

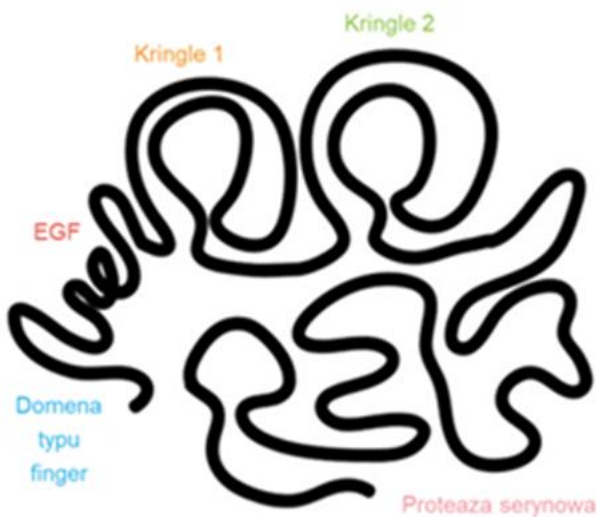
Poniżej zostały przedstawione wybrane porównania oraz przeglądy naukowe dotyczące alteplazy i tenekteplazy.



➤ Budowa cząsteczki

CZĄSTECZKA ALTEPLAZY tPA

CZĄSTECZKA TENEKTEPLAZY
TNK



Źródło: [4] Annie Zhu, Phavalan Rajendram, Eric Tseng, Shelagh B Coutts, Amy Y X Yu: *Alteplase or tenecteplase for thrombolysis in ischemic stroke: An illustrated review*



Cecha	Alteplaza	Tenekteplaza
Okres półtrwania	3,5 minuty	22 minuty
Dawka	0,9 mg/kg mc.	0,25 mg/kg mc.*
Czas trwania leczenia	61 minut	5–10 sekund
Swoistość wobec fibryny		15x większa
Oporność na działanie PAI-1		80x większa
Utrzymanie fibrynogenu w osoczu		10x większe



Źródło: [7] Evolving Thrombolytics: from Alteplase to Tenecteplase Samantha E. Miller, Steven J. Warach; Neurotherapeutics



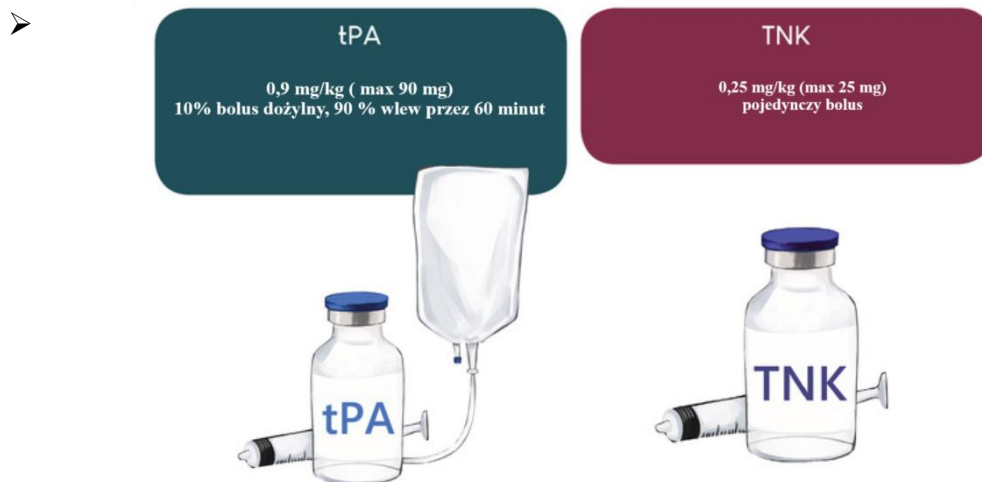
Zalety TNK

- Łatwiejsza podaż- bolus**
- Mniejsze ryzyko błędu dawkowania bez infuzji**
- Większa wydajność- szybsze leczenie, lepsze warunki transportu między szpitalami**
- Bardziej skuteczne zapobieganie zakażeniom**

Wady TNK

- Brak możliwości przerwania infuzji w przypadku zmiany stanu klinicznego pacjenta lub pojawienia się nowych informacji**

Źródło: [4] Annie Zhu, Phavalan Rajendram, Eric Tseng, Shelagh B Coutts , Amy Y X Yu: *Alteplase or tenecteplase for thrombolysis in ischemic stroke: An illustrated review*



Źródło: [4] Annie Zhu, Phavalan Rajendram, Eric Tseng, Shelagh B Coutts, Amy Y X Yu: *Alteplase or tenecteplase for thrombolysis in ischemic stroke: An illustrated review*

Cecha	Aktualna sytuacja w przypadku alteplazy	Zalety podawania tenekteplazy	Zainteresowane strony		
			Pacjenci	Personel medyczny	Płatnicy
Wygoda podawania	Bolus dożylny, a następnie 1-godzinny wlew	Podanie przez 5–10 sekund w bolusie dożylnym	✓	✓	✓
Wpływ na przebieg zdarzeń w czasie		Krótsze czasy DIDO i DTN*	✓	✓	✓
Efektywność wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej:					
• Monitorowanie pacjentów	Monitorowanie pacjenta w trakcie 1-godzinnej infuzji	Ograniczenie monitorowania pacjenta		✓	✓
• Przewożenie pacjenta	Często konieczne jest przewiezienie pacjenta z opieką medyczną (z lekarzem w karetce)	Ograniczenie konieczności przewożenia pacjenta z opieką medyczną, w tym zgodnie z zasadą Drip & Ship†		✓	✓
Ciągłość lizy	Potencjalna przerwa pomiędzy podaniem leku w bolusie i w infuzji	Bez przerwy w lizie	✓	✓	
Liza z równoczesną trombektomią	Pacjenci mogą nie otrzymać pełnej dawki leku przed trombektomią	Cała dawka TNK zostaje szybko podana pacjentom przed trombektomią	✓	✓	

Źródło: [19]

- DIDO(Door in-door out) Czas pomiędzy przyjęciem do pierwszego szpitala prowadzącego leczenie, a rozpoczęciem transferu w celu podjęcia zaawansowanego leczenia po IVT do specjalistycznego ośrodka leczenia udarów; 22 minuty krótsza mediana czasu DIDO w grupie tenekteplazy[19].
- DNT (Door-to-needle) Czas pomiędzy przybyciem pacjenta do szpitala a podaniem leku do IVT; 6 minut krótsza mediana DTN w grupie tenekteplazy [19].

- Według Donaldsona i współpracowników zasadne jest przejście z alteplazy na tenekteplazę [12]. Tenekteplaza ma dłuższy okres półtrwania, 15-krotnie wyższą swoistość do fibryny, zmniejszone powinowactwo wiązania do inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) oraz jest korzystniejsza z uwagi na podaż w jednym, krótkim bolusie. Naukowcy podsumowali najważniejsze badania kliniczne nad tenekteplazą (Tabela 1), porównujące zastosowanie różnych dawek leku, jak i różnych substancji trombolitycznych.

Tabela 1. Najnowsze badania dotyczące zastosowania tenekteplazy w leczeniu ostrego udaru mózgu.

Autor	Rok	Nazwa projektu/próby	Uczestnicy	Dawka tenekteplazy	Porównanie	Wynik podstawowy	Notatki
Logallo i in. [16]	2017	Randomizowane, otwarte, zaslepione badanie wyższości. NOR-TEST.	1100 w 13 oddziałach udarowych w Norwegii	0,4 mg/kg	Alteplaza 0,9 mg/kg	mRS 0–3 po 3 miesiącach. OR 1,08 (CI 0,84–1,38) $p = 0,52$	W ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów do przebudzenia z objawami. Włącznie z pomostowaniem do trombektomii. Mediana NIHSS 4 (IQR 2–8). Drugorzędne wyniki i wyniki dotyczące bezpieczeństwa: -Zgon w dniu 90 ($p = 0,68$) -Poważne działania niepożądane do dnia 90 ($p = 0,74$)
Campbell i in. [4]	2018	Randomizowane, otwarte, zaslepione, badanie niegorszości z następującą po nim wyższością. EXTEND-IA TNK część 1.	202 w 13 ośrodkach w Australii i Nowej Zelandii	0,25 mg/kg	Alteplaza 0,9 mg/kg	Reperfuzja >50% obszaru niedokrwienia lub brak odzyskiwalnego skrzepu. Niegorszość: -Różnica częstości występowania 12 punktów procentowych (CI 2–21) - $p = 0,002$ Wyższość: -Skorygowany OR 2,6 (1,1–5,9) - $p = 0,02$.	W ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów. Włącznie z pomostowaniem do trombektomii. Duże niedrożności naczyń (ICA, M1, M2, podstawne). Mediana NIHSS 17 (IQR 12–22) w obu grupach. Drugorzędowe wyniki i wyniki dotyczące bezpieczeństwa: - mRS ordinal po 90 dniach (TNK 2 vs. 3 $p = 0,04$) - Niezależność funkcjonalna ($p = 0,06$) - Wczesna poprawa neurologiczna ($p = 0,70$) - Śmierć z przyczyn bezpieczeństwa ($p = 0,08$) - sICH ($p = 0,99$)
Campbell i in. [17]	2020	Randomizowane, otwarte, zaslepione. EXTEND-IA TNK część 2.	300 w 27 szpitalach w Australii i Nowej Zelandii	0,4 mg/kg	0,25 mg/kg tenekteplazy	Reperfuzja >50% obszaru niedokrwienia. Różnica ryzyka 0,0% (CI -8,9%–8,9%) $p = 0,89$.	W ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów, przed planowaną trombektomią. Duże niedrożności naczyń (ICA, M1, M2, podstawna). Mediana NIHSS 17 (0,4 mg/kg) i 16 (0,25 mg/kg). Drugorzędne wyniki i wyniki dotyczące bezpieczeństwa: -mRS 90 dni ($p = 0,73$) -Brak niepełnosprawności ($p = 0,69$) -sICH 36 godzin ($p = 0,12$) -Zgon z jakiegokolwiek przyczyny ($p = 0,35$)

Bivard i in. [18]	2022	Badanie randomizowane, otwarte, zaslepione (maskowane), wyższość. TASTE-A.	104 w 5 szpitalach trzeciego stopnia w Melbourne	0,25 mg/kg	Alteplaza 0,9 mg/kg	Objętość uszkodzenia perfuzyjnego po przybyciu do szpitala na CTP. Skorygowany współczynnik częstości występowania 0,55 (CI 0,37–0,81) $p = 0,003$	W ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów. Mediana NIHSS 8 w obu grupach (IQR 5–14 i 5–17). Wyniki drugorzędne i dotyczące bezpieczeństwa: -mRS 5–6 po 90 dniach ($p = 0,93$) -sICH 36 h (żaden nie wystąpił) -Zgon 90 dni ($p = 0,88$)
Kvistad i in. [5]	2022	Randomizowane, otwarte, zaslepione, niegorszość (margines 3%). NOR-TEST 2, część A.	204 pacjentów w 11 szpitalach w Norwegii	0,4 mg/kg	Alteplaza 0,9 mg/kg	mRS 0–1 po 3 miesiącach. OR 0,45 (CI 0,25–0,8). $p = 0,0064$	W ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów. Wcześniej przerwane z powodu wyższych wskaźników sICH w grupie TNK. Umiarkowane lub ciężkie udary, NIHSS 6 lub więcej. Drugorzędne i wyniki dotyczące bezpieczeństwa: -Jakikolwiek krwotok śródmózgowy (więcej TNK $p = 0,0031$) -sICH (więcej TNK $p = 0,061$) -Śmiertelność (więcej TNK $p = 0,013$)
Menon i in. [6]	2022	Randomizowane, otwarte, zaslepione, niegorszość 5% margines (wyższość wtórna). AcT.	1577 pacjentów w 22 podstawowych i kompleksowych ośrodkach leczenia udarów w Kanadzie	0,25 mg/kg	Alteplaza 0,9 mg/kg	mRS 0–1 w okresie 90–120 dni. Różnica ryzyka 2,15 (CI –2,6–6,9). Spełnienie progno niegorszości.	W ciągu 4,5 h od wystąpienia objawów. Włącznie z pomostowaniem do trombektomii. Trend TNK w kierunku lepszego, nie lepszego, w analizie wtórnej. Mediana NIHSS 9 (TNK) 10 (alteplaza). Wyniki wtórne i dotyczące bezpieczeństwa: -sICH (brak różnicy) -Zgon (brak różnicy)
Roaldsen i in. [19]	2023	Randomizowane, kontrolne, otwarte, zaslepione badanie końcowe. TWIST.	578 pacjentów w 77 szpitalach w 10 krajach.	0,25 mg/kg	Bez trombolizy	mRS po 90 dniach (porządkowa regresja logistyczna z ITT). OR 1,18 (CI 0,88–1,58). $p = 0,27$.	W ciągu 4,5 h od przebudzenia z objawami. Udar po przebudzeniu NIHSS > 2 lub afazja. Selekcja z TK bez kontrastu. Mediana ASPECT 10. >50% NIHSS < 8 (patrz tabela). Wyniki drugorzędne i dotyczące bezpieczeństwa: - Śmiertelność ($p = 0,37$) - sICH ($p = 0,28$) - Jakikolwiek krwiak wewnątrzczaszkowy ($p = 0,64$)
Wang i in. [7]	2023	Randomizowane, otwarte, zaslepione badanie końcowe, niegorszość 3,74%. TRACE-2.	1430 pacjentów w 53 ośrodkach w Chinach	0,25 mg/kg	Alteplaza 0,9 mg/kg	mRS 0–1 po 90 dniach. RR 1,07 (CI 0,98–1,16). TNK nie gorszy.	W ciągu 4,5 godziny od ostatniego znanego stanu zdrowia. Wykluczono, jeśli pacjent jest kandydatem do trombektomii (niekwalifikujący się lub odrzucony). NIHSS 5–25. >50% NIHSS < 8. Drugorzędne wyniki i wyniki dotyczące bezpieczeństwa: -sICH ($p = 0,74$) -śmiertelność (0,22)

Albers i in. [14]	2024	Randomizowana kontrola placebo, podwójnie ślepa. PONADCZASOWA.	458 pacjentów ze 112 ośrodków w USA i Kanadzie.	0,25 mg/kg	Placebo	mRS po 90 dniach. Skorygowany wspólny iloraz szans 1,13 (CI 0,82–1,57). $p = 0,45$.	4,5–24 h od ostatniego dobrego samopoczucia. Włącznie z pomostowaniem do trombektomii (77,3% pacjentów). MCA M1 lub M2 lub ICA –tylko. Mediana NIHSS 12 w obu grupach. Drugorzędowe wyniki i wyniki dotyczące bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> - Niezależność funkcjonalna (brak różnicy) - sICH (brak różnicy) - Zgon (brak różnicy) - Analiza podgrup (brak mocy) faworyzująca TNK w okluzji M1.
Coutts i in. [20]	2024	Randomizowane, otwarte badanie kontrolne TEMPO-2	886 pacjentów w 48 szpitalach w Australii, Austrii, Brazylii, Kanadzie, Finlandii, Irlandii, Nowej Zelandii, Singapurze, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii.	0,25 mg/kg	Standardowe leczenie bez stosowania środków trombolitycznych.	Powrót do funkcji bazowej (mRS) RR 0,96 (CI 0,88–1,04) $p = 0,29$	W ciągu 12 godzin od wystąpienia udaru. Wcześniej przerwane z powodu bezcelowości (brak korzyści i możliwe szkody). Niewielki udar NIHSS 0–5 z nieodróżnieniem naczyń lub niedoborem perfuzji w obrazowaniu. Wyniki wtórne i dotyczące bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> -sICH — wyższe w TNK: RR 4,2 (0,9–19,7, $p = 0,059$) -Zgon — wyższe w TNK: skorygowany HR 3,8 (CI 1,4–10,2, $p = 0,0085$)
Xiong i in. [9]	2024	Randomizowana, zaślepiąca ocena punktu końcowego, kontrola, badanie otwarte TRACE-III	516 pacjentów w 58 ośrodkach w Chinach.	0,25 mg/kg	Standardowe leczenie medyczne.	Brak niepełnosprawności (mRS 0–1) po 90 dniach Współczynnik względny (?OR) 1,37 (CI 1,04–1,81) $p = 0,03$	4,5–24 h od ostatniego znanego stanu. Nieodróżnienie dużego naczynia (gałąź ICA lub MCA M1 lub M2). Wykluczono, jeśli planowano trombektomię, ale <2% (podobnie w każdej grupie) miało ratunkową trombektomię. Mediana NIHSS 11 w grupie TNK i 10 w grupach kontrolnych. Wyniki drugorzędne i dotyczące bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> - sICH wyższy w grupie TNK. - Zgon (podobny między grupami)
Parsons i in. [21]	2024	Randomizowane, otwarte, zaślepiąca badanie końcowe, niegorszość 3%. SMAK	601 pacjentów (spośród planowanych 830 pacjentów) w 35 szpitalach w 8 krajach.	0,25 mg/kg	Alteplaza 0,9 mg/kg	mRS 0–1 po 3 miesiącach. Standaryzowany RD 0,03 (kryteria niegorszości mniejsze niż –0,03)	W ciągu 4,5 h od wystąpienia objawów. Zatrzymano wcześniej ze względu na wyniki poprzednich badań tenekteplazy. Niegorszość wykazana w analizie per-protocol. Bezpieczeństwo Drugorzędne wyniki i wyniki bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> -sICH -Śmiertelność z wszystkich przyczyn

Muir i in. [22]	Jeszcze nieopublikowane. Preprint w Lancet	Randomizowane, nie gorsze i lepsze. ATTEST-2.	1858 pacjentów w 40 szpitalach w Wielkiej Brytanii.	0,25 mg/kg	Alteplaza 0,9 mg/kg	Skorygowany typowy OR 1,07 (CI 0,90–1,27) spełniający kryterium niegorszości, ale nie wyższości.	Nieopublikowane jeszcze, ale zaprezentowane na World Stroke Conference 2023. W ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów. Wyniki drugorzędne i dotyczące bezpieczeństwa: -mRS 0–1 -mRS ogółem -Bezpieczeństwo (brak różnicy)
-----------------	--	---	---	------------	---------------------	--	---

Podsumowując swoją pracę Donaldsona i współpracownicy wykazali liczne zalety zamiany alteplazy na tenekteplazę. Między innymi to osiągnięcie lepszej rekanalizacji naczyń (udrożnienia zamkniętego naczynia) oraz zauważalne korzyści finansowe w sektorze zdrowia. Retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej w sześciu szpitalach w okresie 4 miesięcy w 2022 r. w Stanach Zjednoczonych wykazał bezpośrednie oszczędności kosztów dla systemu opieki zdrowotnej w wysokości 209 476,80 USD podczas leczenia 129 pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym tenekteplazą w porównaniu z alteplazą (102 pacjentów z alteplazą i 117 pacjentów z tenekteplazą).

- Po podaniu tenekteplazy obserwowano przebiegające w sposób zależny od dawki zużycie α 2-antyplazminy (inhibitor plazminy w fazie płynnej) i związany z tym wzrost systemowego wytwarzania plazminy. Obserwacja ta jest zgodna z zamierzonym efektem w postaci aktywacji plazminogenu. W badaniach porównawczych u pacjentów leczonych maksymalną dawką tenekteplazy (10 000 j., co odpowiada dawce 50 mg) obserwowany spadek poziomu fibrynogenu wynosił mniej niż 15%, a spadek poziomu plazminogenu mniej niż 25%, podczas gdy zastosowanie alteplazy powodowało obniżenie poziomu fibrynogenu i plazminogenu o około 50%. Nie stwierdzono wytwarzania przeciwciał w ilości klinicznie istotnej w okresie 30 dni. CHPL Metalyse 25 mg [16]

4. Podsumowanie

Rosnąca liczba udarów mózgu jest problemem globalnym. Zbyt późno zdiagnozowane oraz poddane leczeniu prowadzą do trwałej niepełnosprawności. Leki trombolityczne stanowią podstawę leczenia udaru niedokrwienego mózgu. Alteplaza od 1995 roku była używana jako główny lek fibrynolityczny. W związku z koniecznością opracowania zróżnicowanych, skuteczniejszych i tańszych leków trombolitycznych powstała tenekteplaza. Według najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego należy dążyć do podaży tenekteplazy, gdyż cechuje się ona wyższą efektywnością i bezpieczeństwem niż alteplaza w oknie terapeutycznym <4,5 godz. Liczne badania kliniczne udowodniły, iż nowsza cząsteczka ma dłuższy okres półtrwania, czas podaży jest krótszy i bezpieczniejszy dla pacjenta. Według niektórych opracowań tenekteplaza prowadzi do osiągnięcia lepszej rekanalizacji naczyń. Lek Metalyse, zawierający tenekteplazę, staje się obecnie coraz bardziej dostępnym preparatem w leczeniu udaru niedokrwienego mózgu w Polsce.

5. Bibliografia:

- 1) Anna Członkowska, Maciej Niewada; *Udar mózgu*; Interna Szczeklika 2023; 2308-2318
- 2) Agnieszka Strepikowska, Adam Buciński; *Udar mózgu – czynniki ryzyka i profilaktyka*; Farmacja Polska 2009 : Tom 65, nr 1: 46-50
- 3) Tomasz Hryniewiecki; Halina Sienkiewicz- Jarosz; *Udar mózgu*; Stany nagłe wydanie 4 2023;180-193
- 4) Annie Zhu, Phavalan Rajendram, Eric Tseng, Shelagh B Coutts , Amy Y X Yu; *Alteplase or tenecteplase for thrombolysis in ischemic stroke: An illustrated review*; Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 06.2022;vol 6: 2795
- 5) Agnieszka Kapłon, Piotr Biskup; *Farmakoterapia przeciwzakrzepowa i fibrynolityczna- aspekty praktyczne*; Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej 2006, tom 4: 109-112
- 6) Dagmara Mirowska- Guzel; *Last minute Farmakologia*, wydanie 2; Edra Urban&Partner 2020; 33-35
- 7) Samantha E Miller, Steven J Warach; *Evolving Thrombolytics: from Alteplase to Tenecteplase*; Neurotherapeutics 2023 June 5;20(3):664–678
- 8) Shuya Li, M.D., HongQiu Gu, Ph.D., Hao Li, M.D.,Ph.D., Xuechun Wang, M.D., Aoming Jin, Ph.D.,Shuming Guo, M.D., Guozhi Lu,M.D., Fengyuan Che, M.D., Weiwei Wang, M.D., Yan Wei, M.D., Yilong Wang, M.D., Zixiao Li, M.D., Xia Meng, M.D., Xingquan Zhao, M.D., Liping Liu, M.D.and Yongjun Wang, M.D.; *Retepase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke*; The New England Journal of Medicine 2024 June 14;390:2264-2273
- 9) Xia Meng , Shuya Li , Hongguo Dai , Guozhi Lu , Weiwei Wang , Fengyuan Che , Yu Geng , Minghui Sun , Xiyan Li , Hao Li , Yongjun Wang; *Tenecteplase vs Alteplase for Patients With Acute Ischemic Stroke: The ORIGINAL Randomized Clinical Trial*; JAMA. 2024;332(17):1437-1445
- 10) Jacek Antecki, Edyta Brelak, Piotr Sobolewski, Grzegorz Kozera; *Profilaktyka pierwotna i wtórna udaru niedokrwiennego mózgu w świetle obecnych zaleceń i rekomendacji*; Forum Medycyny Rodzinnej 2018, tom 12, nr 3, 89–98
- 11) Xiong, Y., Campbell B.C.V., Schwamm L.H. i wsp. *Tenecteplase for Ischemic Stroke at 4.5 to 24 Hours without Thrombectomy*; The New England Journal of Medicine 2024; 391: 203–212.
- 12) Jack Donaldson, Joel Winders, Yassar Alamri, Dhara Knight, Teddy Y Wu; *The Changing Landscape of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischaemic Stroke*; Journal of Clinical Medicine 09.2024, 1-13:5826
- 13) <https://neuroedu.pl/rekomendacje> -dostęp 11.03.2025- Wytyczne postępowania w udarze niedokrwiennym mózgu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego- leczenie trombolityczne
- 14) Yue Wang, Xiuying Cai, Qi Fang, Juehua Zhu; *Efficacy and safety outcomes of Tenecteplase versus Alteplase for thrombolysis of acute ischemic stroke: A meta-analysis of 9 randomized controlled trials*; Journal of the Neurological Sciences: 03.2024, 458: 122912
- 15) Charakterystyka Produktu Leczniczego: Actilyse 10mg- data ostatniej modyfikacji 18 października 2023r.
- 16) Charakterystyka Produktu Leczniczego: Metalyse 25 mg- data ostatniej modyfikacji

12 stycznia 2024

- 17) *Udary mózgu – rosnący problem w starzejącym się społeczeństwie, Raport Instytutu Ochrony Zdrowia*- <https://www.ioz.org.pl/raporty>; dostęp 20.04.2025
- 18) Piotr Luchowski, Konrad Rejdak; *Metody leczenia udaru mózgu*; Lekarz POZ, 03.2020; 199-204
- 19) Prezentacja firmy Boehringer Ingelheim International „*Stosowanie leku Metalyse w ostrym udarze niedokrwiennym (AIS)*” 10.2024
- 20) Materiał informacyjny Ministerstwa Zdrowia: <https://www.gov.pl/web/psse-jawor/29-pazdziernika---swiatowy-dzien-udaru-mozgu>, dostęp 11.03.2025
- 21) <https://posilkiwchorobie.pl/neurologia/udar/pierwsza-pomoc-przy-udarze-mozgu/> dostęp 11.03.2025