



Перспективи використання тенектеплази при ішемічному інсульті з погляду доказовості

О. Р. Левицька¹, Б. П. Громовик¹, Г. М. Пришляк²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, ²Комунальна міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Львів, Україна

Одним із сучасних методів лікування хворих на ішемічний інсульт (ІІ), який має найвищий рівень доказовості, є системна тромболітична терапія (ТЛТ). Це ключове втручання, яке може знизити інвалідність після ІІ. Для системної ТЛТ дозволено використовувати єдиний лікарський засіб (ЛЗ) – альтеплазу (рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (recombinant tissue plasminogen activator – rtPA). Проте цей ЛЗ має певні обмеження до застосування та низку серйозних ускладнень. Це зумовлює необхідність дослідження інших ЛЗ, які можна застосовувати для системної ТЛТ. Одним із таких ЛЗ може стати тенектеплаза (TNK-tPA).

Мета роботи – пошук та узагальнення доказових даних щодо використання тенектеплази, а також оцінювання її переваг для тромболітичної терапії при ІІ.

Матеріали та методи. Матеріали: систематичні огляди, результати метааналізів і клінічних досліджень (КД). Застосували методи інформаційного пошуку, аналізу й синтезу та графічно-математичного оцінювання.

Результати. З баз даних доказової медицини DORIS (дослідження щодо інсульту) і Medline Національної медичної бібліотеки США, а також бази даних КД виділили один систематичний огляд, два метааналізи, п'ять завершених КД, на підставі яких узагальнили доказову базу використання тенектеплази при ІІ. Графічно-математичне оцінювання засвідчило: за такими показниками, як реканалізація через 24 год, функціональні результати через 3 місяці, співвідношення користь/ризик, спосіб введення, селективність до фібрину, період напіввиведення та стійкість до впливу інгібітора активатора плазміногену I типу тенектеплаза переважає, а за вартістю поступається альтеплазі. Коефіцієнт конкурентоспроможності в тенектеплазі в 4,3 раза вищий, ніж в альтеплазі.

Висновки. Тенектеплаза за обраними критеріями порівняння має чималі переваги перед альтеплазою, тому може стати її альтернативою, враховуючи майже аналогічний профіль безпеки й ефективності, а також більшу зручність використання. Для підтвердження чи спростування цього необхідні наступні масштабні КД, позаяк інтереси хворих на ІІ мають бути пріоритетом систем охорони здоров'я.

Перспективы использования тенектеплазы при ишемическом инсульте с точки зрения доказательности

О. Р. Левицкая, Б. П. Громовик, Г. Н. Пришляк

Одним из современных методов лечения больных с ишемическим инсультом (ИИ), имеющим самый высокий уровень доказательности, является системная тромболитическая терапия (ТЛТ). Это ключевое вмешательство, которое может снизить инвалидность после ИИ. Для проведения системной ТЛТ разрешено использовать единственное лекарственное средство (ЛС) – альтеплазу (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator – rtPA). Однако это ЛС имеет определенные ограничения к применению и ряд серьезных осложнений. Это предопределяет необходимость исследований других ЛС, которые можно применять для системной ТЛТ. Одним из таких ЛС может стать тенектеплаза (TNK-tPA).

Цель работы – поиск и обобщение доказательных данных по использованию тенектеплазы, а также оценка ее преимуществ для тромболитической терапии при ИИ.

Материалы и методы. Материалы: систематические обзоры, результаты мета-анализов и клинических исследований (КИ). Использовали методы информационного поиска, анализа и синтеза, графически-математической оценки.

Результаты. Из баз данных доказательной медицины DORIS (исследования по инсульту) и Medline Национальной медицинской библиотеки США, а также базы данных КИ выделен один систематический обзор, два мета-анализа, пять завершенных КИ, на основании которых обобщена доказательная база использования тенектеплазы при ИИ. Графически-математическая оценка показала, что по таким показателям, как реканализация через 24 ч, функциональные результаты через 3 месяца, соотношение польза/риск, способ введения, селективность к фибрину, период полувыведения и устойчивость к воздействию ингибитора активатора плазминогена I типа тенектеплаза превышает, а по стоимости уступает альтеплазе. Коэффициент конкурентоспособности тенектеплазы в 4,3 раза выше, чем альтеплазы.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133489>

УДК: 615.22:616.831-005.1:001.8
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133489

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 245–250

Ключові слова: інсульт, тромболітична терапія, тенектеплаза

E-mail: levytska.oksana@gmail.com, hromovyk@gmail.com

Надійшла до редакції : 17.04.2018 // Після доопрацювання: 24.04.2018 // Прийнято до друку: 04.05.2018

Выводы. Тенектеплаза по выбранным критериям сравнения имеет значительные преимущества перед альтеплазой, поэтому может стать ее вероятной альтернативой, учитывая почти аналогичные профиль безопасности и эффективности, а также большее удобство в использовании. Для подтверждения или опровержения этого необходимы дальнейшие широкомасштабные КИ, так как интересы больных с ИИ должны быть приоритетом системы здравоохранения.

Ключевые слова: инсульт, тромболитическая терапия, тенектеплаза.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 245–250

Prospects of tenecteplase use for ischemic stroke in evidence-based approach

O. R. Levytska, B. P. Hromovyk, G. M. Pryshlyak

One of the modern evidence-based methods for treating patients with ischemic stroke is systemic thrombolytic therapy. Only alteplase is allowed for systemic thrombolytic therapy. But this medical drug have restriction to use and a number of serious complications. It causes the need for research other medicines for thrombolysis treating. One of these drugs can be tenecteplase.

The aim of work. To research and generalize evidential data on the use of tenecteplase, as well as to assess its benefits in thrombolytic therapy for ischemic stroke.

Materials and methods. Materials: systematic reviews, results of meta-analyses and clinical trials. Methods: information search, analysis and synthesis, and graphical and mathematical evaluation.

Results. One systematic review, two meta-analyses, and five completed clinical trials were singled out from the Database of Research into Stroke (DORIS) and the Medline database of the National Medical Library of the United States, as well as from clinical trial databases. These findings were utilized to summarize evidential data for tenecteplase use with ischemic stroke. The graphical and mathematical evaluation revealed that according to the following indicators: 24 hour recanalization, functional results after 3 months, benefit/risk ratio, administration method, fibrin-selectivity, half-life and resistance to the inhibitor of the type 1 plasminogen activator, tenecteplase is superior to alteplase, however in terms of the cost the former is inferior to the latter. Competitiveness coefficient of tenecteplase is 4.3 times higher than the one of alteplase.

Conclusions. Based on the chosen comparison criteria, tenecteplase has significant advantages over alteplase and therefore may be used as its likely alternative, given almost similar safety profile and effectiveness, as well as better usability. To confirm or refute this, further large-scale clinical trials are required.

Key words: stroke, thrombolytic therapy, tenecteplase.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 245–250

Системну тромболітичну терапію (ТЛТ) вважають методом лікування хворих на ішемічний інсульт (ІІ) найвищого рівня доказовості [1–3]. Єдиним лікарським засобом (ЛЗ), який дозволений для системної ТЛТ при ІІ, є альтеплаза – рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (recombinant tissue plasminogen activator – rtPA). Цей ЛЗ вводять внутрішньовенно в дозі 0,9 мг/кг (максимально – 90 мг) (10 % дози болюсно, решту – шляхом інфузії протягом 60 хв) у проміжку часу («вікна терапевтичних можливостей»), упродовж якого терапевтичні заходи будуть мати найбільший ефект (не більше ніж 4,5 год від початку перших симптомів ІІ) [3]. Але навіть після своєчасної системної ТЛТ rtPA майже 40 % хворих на ІІ залишаються інвалідами або помирають. Крім того, використання альтеплази часто супроводжується геморагічною трансформацією ІІ [4]. З розширенням межі «вікна терапевтичних можливостей» до 4,5–6,0 год ефективність ТЛТ знижується, натомість підвищується ризик ускладнень, як-от внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК) [5]. Час проведення ТЛТ є провідним чинником, який пов'язаний із геморагічною трансформацією ІІ [6].

Це зумовлює необхідність дослідження інших ЛЗ, які можна застосовувати для ТЛТ. Одним із таких ЛЗ може стати тенектеплаза (ТНК-тРА). Зараз цей ЛЗ використовують як тромболітик під час гострого інфаркту міокарда [7]. Тенектеплаза створена як похідне альтеплази

за рекомбінантною ДНК-технологією, має в 14 разів більшу специфічність (селективність) до фібрину, ніж альтеплаза. Висока специфічність до фібрину асоціюється з меншим ризиком важких кровотеч. Тенектеплаза порівняно з альтеплазою у 80 разів стійкіша до впливу інгібітора активатора плазміногену І типу. Період напіввиведення тенектеплази майже в 5 разів довший, ніж в альтеплази, що дає змогу використовувати її як одноразову внутрішньовенну болюсну інфузію. Тенектеплаза має еквівалентну ефективність щодо rtPA. Крім того, вона викликає меншу кількість нецеребральних ускладнень [8]. Низка досліджень показала перевагу тенектеплази над альтеплазою [9–12]. Враховуючи це, тенектеплазу розглядають як імовірну альтернативу альтеплазі [4,13]. Тим більше, що сучасна медицина вже має певний досвід практичного використання цього ЛЗ при ІІ [11].

Мета роботи

Пошук та узагальнення доказових даних щодо використання тенектеплази, а також оцінювання її переваг для тромболітичної терапії при ІІ.

Матеріали і методи дослідження

Для реалізації мети використовували систематичні огляди (СО), результати метааналізів (МА) та клінічних досліджень (КД) [14] із таких баз даних (БД) доказової

Таблиця 1. Критерії оцінювання альтеплази та тенектеплази

Критерій порівняння	Назва ЛЗ	
	альтеплаза 0,9 мг/кг	тенектеплаза 0,4 мг/кг
	значення (відносна величина)	
1. Реканалізація через 24 год	43 % (0,61)	71 % (1)
2. Функціональні результати через 3 міс.	63 % (0,98)	64 % (1)
3. Користь/ризик	2,68 (0,46)	5,80 (1)
4. Спосіб введення	Болюс 5–10 с + інфузія 60 хв (0,003)	Болюс 5–10 с (1)
5. Селективність до фібрину	1 (0,07)	14 (1)
6. Період напіввиведення	4–5 хв (0,2)	24,0 ± 5,5 хв (1)
7. Стійкість до впливу інгібітора активатора плазміногену I типу	1 (0,01)	80 (1)
8. Вартість	24945,38 грн (1)	38345,58 грн (0,65)

Джерело: власна розробка на підставі [3,7,8,13,17,20,23].

медицини (ДМ), як DORIS (Database of Research in Stroke – БД досліджень щодо інсульту) та Medline Національної медичної бібліотеки США (US National Library of Medicine, NLM), з її електронно-пошуковою системою PubMed, а також із БД клінічних досліджень (КД) Clinical Trials. Період пошуку: січень–лютий 2018 р. Для цього застосували такі методи та прийоми: інформаційного пошуку, аналізу та синтезу, графічно-математичного оцінювання [15].

Результати

Пошук дав змогу ідентифікувати один СО, два МА та п'ять завершених КД щодо використання тенектеплази при ІІ. У дослідженні TEMPO-1 (2012–2014 рр.), яке присвячене оцінюванню активності тенектеплази (دوزи 0,1 мг/кг або 0,25 мг/кг) при малому ІІ, встановлено: через 90 днів 66 % пацієнтів мали відмінний функціональний результат [16]. MA Tsivgoulis G. et al. (2014 р.) засвідчив, що серед медикаментозних і механічних методів реперфузії при гострому ІІ найбільш ефективним є внутрішньовенна ТЛТ із тенектеплазою (коефіцієнт користі/ризик (Benefit-to-risk ratio, BRR) – 5,80). BRR для внутрішньовенного тромболізу з альтеплазою становив 2,68 [17]. В СО Mandava P. et al. (2014 р.) показано, що перфузія після використання тенектеплази є кращою, ніж при використанні альтеплази ($p < 0,05$) [18]. MA Huang X. et al. (2016 р.) не виявив відмінності між будь-якою дозою тенектеплази (0,1 мг/кг; 0,25 мг/кг; 0,4 мг/кг) та стандартною дозою альтеплази щодо кінцевих точок ефективності та безпеки [19]. У рандомізованому КД NOR-TEST (2017 р.) встановлено, що хороший функціональний результат через 3 місяці після лікування мали 64 % пацієнтів у групі тенектеплази та 63 % хворих у групі альтеплази (відношення шансів (ВШ): 1,08; 95 % довірчі інтервали (ДІ): 0,80–1,38; $p = 0,52$) [12]. Аналіз двох рандомізованих КД, виконаний Bivard A. et al. (2017 р.), показав: пацієнти, яких лікували тенектепла-

зою, мали більшу швидкість реканалізації через 24 год (71 % для тенектеплази та 43 % для альтеплази, $p < 0,001$). Крім того, в пацієнтів із групи тенектеплази спостерігали кращі функціональні результати через 90 днів (ВШ: 4,82; 95 % ДІ: 1,02–7,84, $p = 0,05$) [20]. КД TIAS (2018 р.) [21] підтвердило безпечність і доцільність використання тенектеплази поза межами «вікна терапевтичних можливостей» (від 4,5 до 24,0 год) [22].

Враховуючи доказові дані, оцінили тенектеплазу та альтеплазу за графічно-математичною методикою визначення конкурентоспроможності [15]. При цьому використали такі ЛЗ виробництва Boehringer Ingelheim (Німеччина):

1. Актилізе® (альтеплаза), ліофіл. д/р-ну д/інф. 50 мг фл, із розчинником у фл 50 мл, № 1 – мінімальна закупівельна ціна станом на лютий 2018 р. – 12472,69 грн.

2. Металізе® (тенектеплаза) ліофіл. д/р-ну д/ін. 50 мг фл, із розчинником у шприцах 10 мл, № 1 – мінімальна закупівельна ціна станом на лютий 2018 р. – 38345,58 грн.

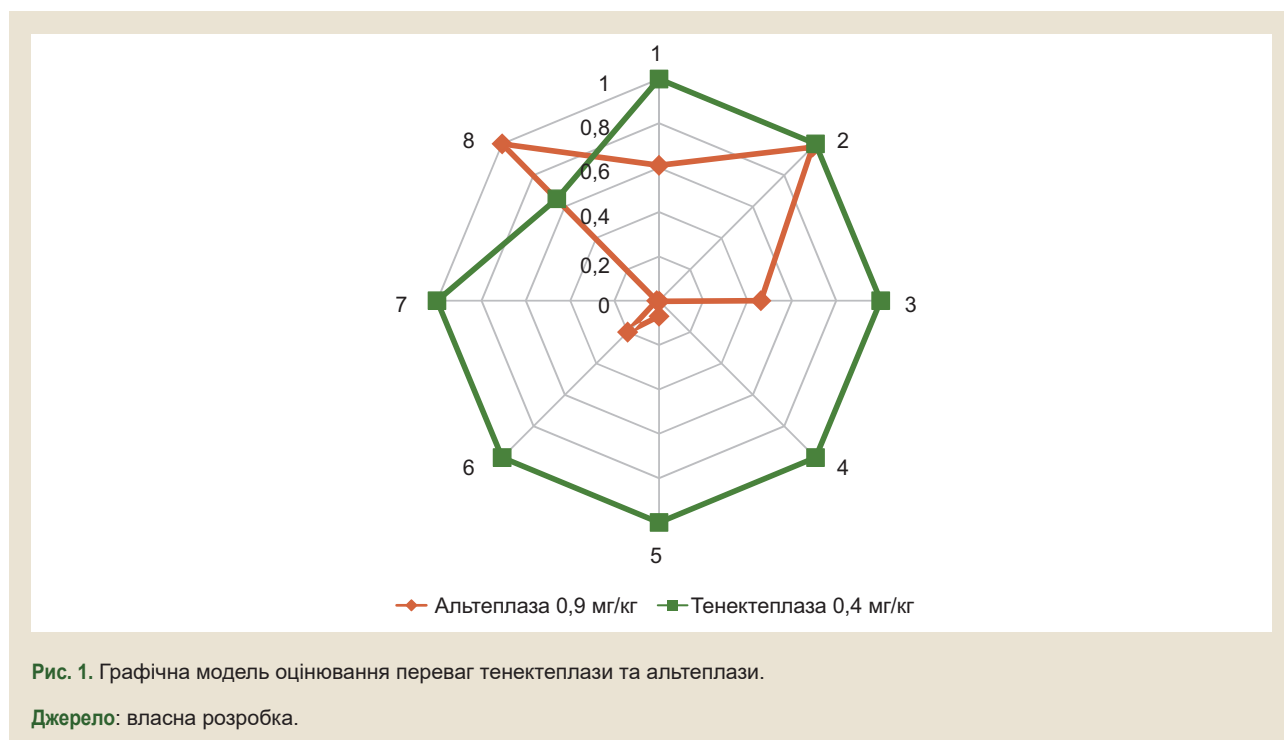
Для хворого стандартної статури (дорослий пацієнт, який має вагу 70 ± 5 кг, зріст 170 ± 10 см) доза альтеплази з розрахунку 0,9 мг/кг становитиме $63,0 \pm 4,5$ мг, або 2 фл Актилізе. Доза тенектеплази з розрахунку 0,4 мг/кг (NOR-TEST) становитиме $28,0 \pm 2,0$ мг, тобто 1 фл Металізе.

Критерії, за якими здійснили оцінювання, наведені в табл. 1 та на рис. 1.

Встановлено, що коефіцієнт конкурентоспроможності для альтеплази становить 0,60, а для тенектеплази – 2,59, тобто в 4,3 раза вищий, ніж альтеплази.

Обговорення

Графічно-математичне оцінювання ЛЗ засвідчило, що за такими показниками, як реканалізація через 24 год, функціональні результати через 3 місяці, співвідношення користь/ризик, спосіб введення, селективність до фібрину, період напіввиведення та стійкість до впливу інгібітора активатора плазміногену I типу тенектеплаза переважає,



а за вартістю поступається альтеплазі. Конкурентна перевага тенектеплази за більшістю оцінюваних параметрів свідчить про перспективність її досліджень при ІІ.

Поряд з тим, на думку Behrouz R., ініціювання проспективних масштабних КД цього ЛЗ при ІІ, з одного боку, потребує відхилення від стандарту лікування ІІ. З іншого боку, постає питання щодо фінансування КД, адже порівнюється ЛЗ із доказами ефективності класу І (альтеплаза) з іншим ЛЗ, клінічна перевага якого не була визначена.

Альтеплазу та тенектеплазу нині виробляють 3 фармацевтичні підприємства: Boehringer Ingelheim (Німеччина), Hoffmann-La Roche Ltd (Канада), Genentech Inc. (США). Затверджені показання до використання альтеплази при ІІ, а тенектеплази під час інфаркту міокарда дають змогу цим підприємствам отримати чималі прибутки. Через те можлива заміна альтеплази на тенектеплазу при ІІ є не вигідною для них, позаяк спричинить несприятливий фінансовий результат [13]. Тому питання щодо здійснення наступних КД тенектеплази при ІІ є складним, але не позбавленим сенсу. Слід зауважити, що, незважаючи на наведені труднощі, такі КД були заплановані та тривають.

Висновки

Тенектеплаза за обраними критеріями порівняння має значні переваги перед альтеплазою, тому може стати її ймовірною альтернативою, враховуючи майже аналогічний профіль безпеки та ефективності, а також більшу зручність для використання. Для підтвердження чи спростування цього необхідні наступні масштабні КД, позаяк інтереси хворих на ІІ мають бути пріоритетом системи охорони здоров'я.

Перспективи подальших досліджень. Оскільки сьогодні триває низка КД, що присвячені використанню тенектеплази при ІІ, плануємо виконати моніторинг, аналіз та узагальнення найновіших результатів одразу після оприлюднення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Левицька О. Р., канд. фарм. наук, доцент каф. організації та економіки фармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Громовик Б. П., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. організації і економіки фармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Пришляк Г. М., головний невролог управління охорони здоров'я м. Львова, завідувач другого неврологічного відділення Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, м. Львів, Україна.

Сведения об авторах:

Левицкая О. Р., канд. фарм. наук, доцент каф. организации и экономики фармации, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Громовик Б. П., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. организации и экономики фармации, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Пришляк Г. Н., главный невролог управления здравоохранения г. Львова, заведующая вторым неврологическим отделением Коммунальной городской клинической больницы скорой медицинской помощи, г. Львов, Украина.

Information about authors:

Levytska O. R., PhD, Associate Professor, Department of Organization and Economics of Pharmacy, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Hromovyk B. P., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Danylo Halatsky Lviv

National Medical University, Lviv, Ukraine.
 Pryshlyak G. M., Chief Neurologist of Health Administration of the Lviv City, Head of the 2nd Neurological Department of the Communal City Clinical Hospital of Ambulance, Lviv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischemic Attack 2008 / The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee // *Cerebrovascular Disease*. – 2008. – Vol. 25. – Issue 5. – P. 457–507.
- [2] AHA/ASA Guideline. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / W.J. Powers, A.A. Rabinstein, T. Ackerson // *Stroke*. – Vol. 49. – P. eXXX–eXXX.
- [3] Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Системний тромболізис при ішемічному інсульті (екстрена, вторинна (спеціалізована) медична допомога : затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті» від 03.08.2012 р. №602 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_602/2012_602dod3ykpmd.pdf.
- [4] Гиляров М.Ю. Новые возможности и перспективы применения тенектеплазы в реперфузионной терапии больных с инфарктом миокарда и больных с ишемическим инсультом / М.Ю. Гиляров, Е.В. Константинова // *Русский медицинский журнал «Медицинское обозрение»*. – 2014. – №31. – С. 2181–2185.
- [5] Efficacy and safety of rt-PA intravenous thrombolysis for treating acute ischemic stroke beyond the therapeutic window: a Meta-analysis / L.N. Zhu, D. Chen, T. Chen et al. // *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 16(2). – P. 64–70.
- [6] Зозуля І.С. Ефективність застосування тромболітичної терапії при ішемічному церебральному інсульті / І.С. Зозуля, Ю.М. Мартинчук // *Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. – 2013. – №22(2). – С. 85–98.
- [7] Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром з елеватоцією сегмента ST : затверджено наказом МОЗ України від 02.07.2014 р. №455 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://old.moz.gov.ua/docfiles/dod455_ukp_2014.pdf.
- [8] Davydov L. Tenecteplase: a review / L. Davidov, J.W. Cheng // *Clin. Ther.* – 2001. – Vol. 23(7). – P. 982–997.
- [9] A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke / E.C. Haley, P.D. Lyden, K.C. Johnston, T.M. Hemmen // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36(3). – P. 607–612.
- [10] A Randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke / M. Parsons, N. Spratt, A. Bivard et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366(12). – P. 1099–1107.
- [11] Thrombolysis for acute ischemic stroke tenecteplase in the emergency department of a Moroccan hospital / A. Belkouch, S. Jidane, N. Chouaib et al. // *PanAfr. Med. J.* – 2015. – Vol. 21. – P. 37.
- [12] Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial / N. Logallo, V. Novotny, J. Assmus et al. // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16(10). – P. 781–788.
- [13] Behrouz R. Intravenous tenecteplase in acute ischemic stroke: An updated review / R. Behrouz // *J. Neurol.* – 2014. – Vol. 261(6). – P. 1069–72.
- [14] Glasziou P. Evidence-based Medicine Workbook. Finding and applying the best evidence to improve patient care / P. Glasziou, C. Del Mar, J. Salisbury. – London : BMJ Books, 2003. – 132 p.
- [15] Громовик Б.П. Методи наглядного аналізу в маркетингово-логістичних дослідженнях фармацевтичних підприємств : методичні рекомендації / Б.П. Громовик. – Л., 2003. – 22 с.
- [16] Tenecteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion / S.B. Coutts, V. Dubuc, J. Mandzia et al. // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46(3). – P. 769–774.
- [17] Comparative efficacy of different acute reperfusion therapies for acute ischemic stroke: a comprehensive meta-analysis of clinical trials / G. Tsivgoulis, J. Alleman, A.D. Barreto et al. // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – A77.
- [18] A severity-adjusted systematic analysis demonstrates a 3 hour ceiling to improve upon iv rt-PA / P. Mandava, A.K. Sarma, S.D. Shah, T.A. Kent // *Cerebrovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 37. – Suppl 1. – P. 27.

- [19] Tenecteplase versus alteplase in stroke thrombolysis: An individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials / X. Huang, R. MacLissac, J.L.P. Thompson et al. // *International Journal of Stroke*. – 2016. – Vol. 11(5). – P. 534–543.
- [20] Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: Analysis of 2 trials / A. Bivard, X. Huang, C.R. Levi et al. // *Neurology*. – 2017. – Vol. 89(1). – P. 62–67.
- [21] Penumbra Based Novel Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke (TIAS) [Electronic resources]. – Retrieved from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02101606.
- [22] Penumbra Imaging-Based Thrombolysis with Tenecteplase Is Feasible up to 24 Hours after Symptom Onset / M. Kate, R. Wannamaker, H. Kamble et al. // *Journal of Stroke*. – 2018. – Vol. 20(1). – P. 122–130.
- [23] Pharmbase [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmbase.com.ua/> (доступ: 02.2018 р.).

References

- [1] The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee (2008) Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis.*, 25(5), 457–507. doi: 10.1159/000131083.
- [2] Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., et al. (2018). AHA/ASA Guideline. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49, eXXX–eXXX. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
- [3] (2012) Unifikovanyi klinichniy protokol medychnoi dopomohy. Systemnyi trombolizys pry ishemichnomu insulti (ekstrena, vtrynna (spetsializovana) medychna dopomoha [Unified clinical protocol for medical care. Systemic thrombolysis with ischemic stroke (emergency, secondary (specialized) medical aid]. Retrieved from http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_602/2012_602dod3ykpmd.pdf [in Ukrainian].
- [4] Gilyarov, M. Yu. & Konstantinova, E. V. (2014). Novyye vozmozhnosti i perspektivy primeniya tenekteplazy v reperfuzionnoy terapii bol'nykh s infarktomyokarda i bol'nykh s ishemicheskim insul'tom [New possibilities and prospects for the use of tenecteplase in reperfusion therapy of patients with myocardial infarction and patients with ischemic stroke]. *Russkij medicinskij zhurnal «Medicinskoe obozrenie»*, 31, 2181–2185. [in Russian].
- [5] Zhu, L. N., Chen, D., Chen, T., Lin, Y., Xu, D. & Liu, L. (2016). Efficacy and safety of rt-PA intravenous thrombolysis for treating acute ischemic stroke beyond the therapeutic window: a Meta-analysis. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 16(2), 64–70. doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.02.002.
- [6] Zozulia, I. & Martynchuk, Yu. (2013). Efektyvnist zastosuвання trombolitichnoy terapii pry ishemichnomu tserebralnomu insul'tii [Efficacy of thrombotic therapy in case of ischemic cerebral stroke]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitynykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka*, 22(2), 85–98. [in Ukrainian].
- [7] (2014) Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtrynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsii. Hostryy koronarny syndrome z elevatsiieiu sehmenta ST [Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation. Acute coronary syndrome with segment elevation ST]. Retrieved from http://old.moz.gov.ua/docfiles/dod455_ukp_2014.pdf. [in Ukrainian].
- [8] Davydov, L. & Cheng, J. W. (2001). Tenecteplase: a review. *Clin. Ther.*, 23(7), 982–997. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80086-2.
- [9] Haley, E. C. Jr., Lyden, P. D., Johnston, K. C., & Hemmen, T. M. (2005). A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*, 36(3), 607–612. doi: 10.1161/01.STR.0000154872.73240.e9.
- [10] Parsons, M., Spratt, N., Bivard, A., Campbell, B., Chung, K., Miteff, F., et al. (2012). A Randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.*, 366(12), 1099–1107. doi: 10.1056/NEJMoa1109842.
- [11] Belkouch, A., Jidane, S., Chouaib, N., Elbouti, A., Nebhani, T., Sirbou, R., et al. (2015). Thrombolysis for acute ischemic stroke tenecteplase in the emergency department of a Moroccan hospital. *PanAfrMed J.*, 21, 37. doi: 10.11604/pamj.2015.21.37.6491.
- [12] Logallo, N., Novotny, V., Assmus, J., Kvistad, C. E., Altheld, L., Ronning, O. M., et al. (2017). Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3,

- randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol.*, 16(10), 781–788. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3.
- [13] Behrouz, R. (2014). Intravenous tenecteplase in acute ischemic stroke: An updated review. *J Neurol.*, 261(6), 1069–1072. doi: 10.1007/s00415-013-7102-0.
- [14] Glasziou, P. P., Del Mar, C. & Salisbury, J. (2003). Evidence-based medicine workbook: Finding and applying the best research evidence to improve patient care. London: BMJ Books.
- [15] Hromovyk, B. P. (2003). *Metody nahliadnoho analizu v marketynhovo-lohistychnykh doslidzhenniakh farmatsevtichnykh pidpriemstv [Methods of visual analysis in marketing and logistics researches of pharmaceutical companies: methodical recommendations]*. Lviv. [in Ukrainian].
- [16] Coutts, S. B., Dubuc, V., Mandzia, J., Kenney, C., Demchuk, A. M., Smith, E. E., et al. (2015). Tenecteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion. *Stroke*, 46(3), 769–74. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008504.
- [17] Tsigoulis, G., Alleman, J., Barreto, A. D., Molina, C. A., & Alexandrov, A. V. (2014) Comparative efficacy of different acute reperfusion therapies for acute ischemic stroke: a comprehensive meta-analysis of clinical trials. *Stroke*, 45, A77.
- [18] Mandava, P., Sarma, A. K., Shah, S. D. & Kent, T. A. (2014). A severity-adjusted systematic analysis demonstrates a 3 hour ceiling to improve upon iv rt-PA. *Cerebrovascular Diseases*, 37(1), 27.
- [19] Huang, X., MacIsaac, R., Thompson, J. L., Levin, B., Buchsbaum, R., Haley, E. C. et al. (2016). Tenecteplase versus alteplase in stroke thrombolysis: An individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Stroke*, 11(5), 534–543. doi: 10.1177/1747493016641112.
- [20] Bivard, A., Huang, X., Levi, C. R., Spratt, N., Campbell, B. C. V., Cheripelli, B. K., et al. (2017). Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: Analysis of 2 trials. *Neurology*, 89(1), 62–67. doi: 10.1212/WNL.0000000000004062.
- [21] Penumbra Based Novel Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke (TIAS). *Clinical Trials.gov*. Retrived from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02101606>.
- [22] Kate, M., Wannamaker, R., Kamble, H., Riaz, P., Gioia, L. C., Buck, B., et al. (2018). 1. Penumbra Imaging-Based Thrombolysis with Tenecteplase Is Feasible up to 24 Hours after Symptom Onset. *Journal of Stroke*, 20(1), 122–130. doi: 10.5853/jos.2017.00178.
- [23] *Pharmbase*. Retrived from <http://pharmbase.com.ua>.