

ISC2022 | 替奈普酶延长卒中治疗时间窗，或许指日可待

原创 国际循环 国际循环 2022-02-11 18:43

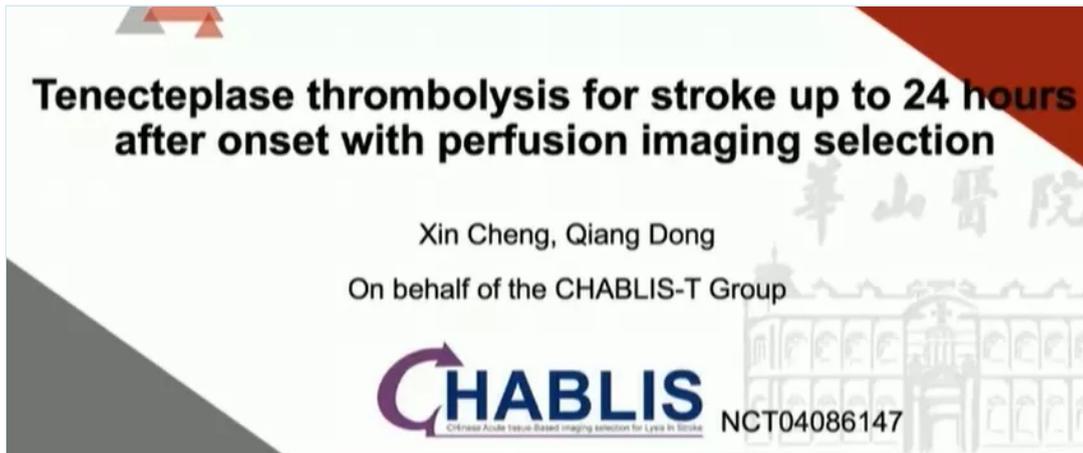
“国际系列医学专科全媒体”姊妹公众号



点上方蓝字“国际循环”关注我们，
然后点右上角“...”菜单，选择“设为星标”

+++

编者按：众所周知，缺血性卒中抢救的黄金窗口期为发病后4.5小时内。一旦错过黄金时间，将会大大影响治疗效果，此时即使接受标准溶栓治疗也为时已晚。2月10日国际卒中大会上，复旦大学附属华山医院程忻教授公布了“Tenecteplase Thrombolysis For Stroke Up To 24 Hours After Onset With Perfusion Imaging Selection”研究初步结果，替奈普酶似乎可以将卒中治疗窗口期延长至24小时。

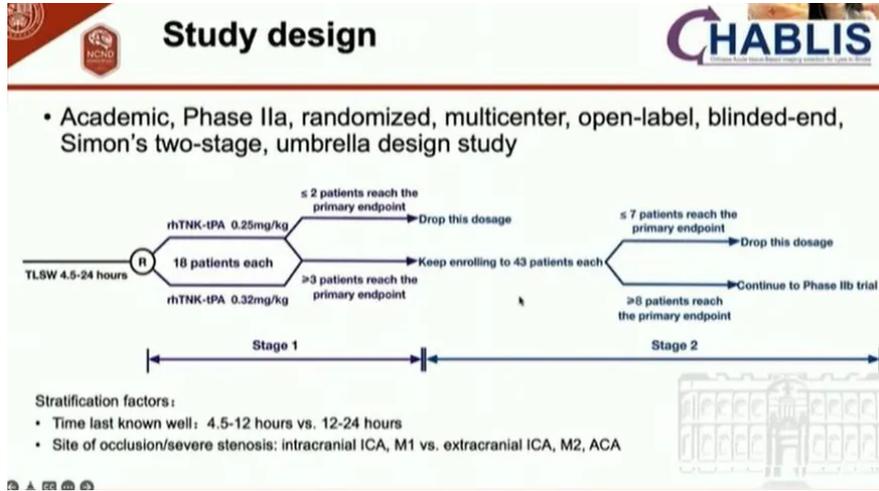


1996年，阿替普酶静脉溶栓被美国食品药品监督管理局（FDA）批准治疗缺血性卒中，开启了溶栓治疗时代。直至今日，缺血性卒中标准治疗仍是在首次出现卒中症状的4.5小时内阿替普酶静脉溶栓。多年来，研究人员一直致力于探索扩大卒中最佳治疗时间窗，替奈普酶（TNK）作为第四代新型溶栓药物，具有更长的半衰期和更强的纤维蛋白结合特异性。既往对替奈普酶治疗急性缺血性卒中的研究发现，替奈普酶可能不劣于阿替普酶。目前正在进行的研究希望确定替奈普酶治疗缺血性卒中的安全性、有效性和相关治疗参数。

程忻教授认为：“世界范围内的卒中负担持续增加，尤其是在中国。阿替普酶溶栓有两个主要限制，一是4.5小时的有限时间窗，二是大脑血管栓塞时动脉重新开放和恢复血流的成功率较低。”

为了评估使用替奈普酶治疗大血管卒中患者的潜力，研究纳入在13家不同医院接受治疗的86名缺血性卒中患者。患者在最后一次确认没有卒中症状后的4.5到24小时内进行了脑部成像。影像学显示，所有参与者都有较大受影响的大脑区域，如果血流恢复，这些区域可能会被挽救，还有一些不太可能从治疗中获益的小区域。

研究人员预先确定了如果在治疗后24~48小时内没有出现症状性脑出血的情况下血流恢复，则视为有效且安全。如果43名患者中有7名以上符合阳性，则认为替奈普酶的干预剂量足以确保进一步研究。除替奈普酶外，一些患者还接受了血管内治疗。



研究设计和纳入标准（左右滑动查看）

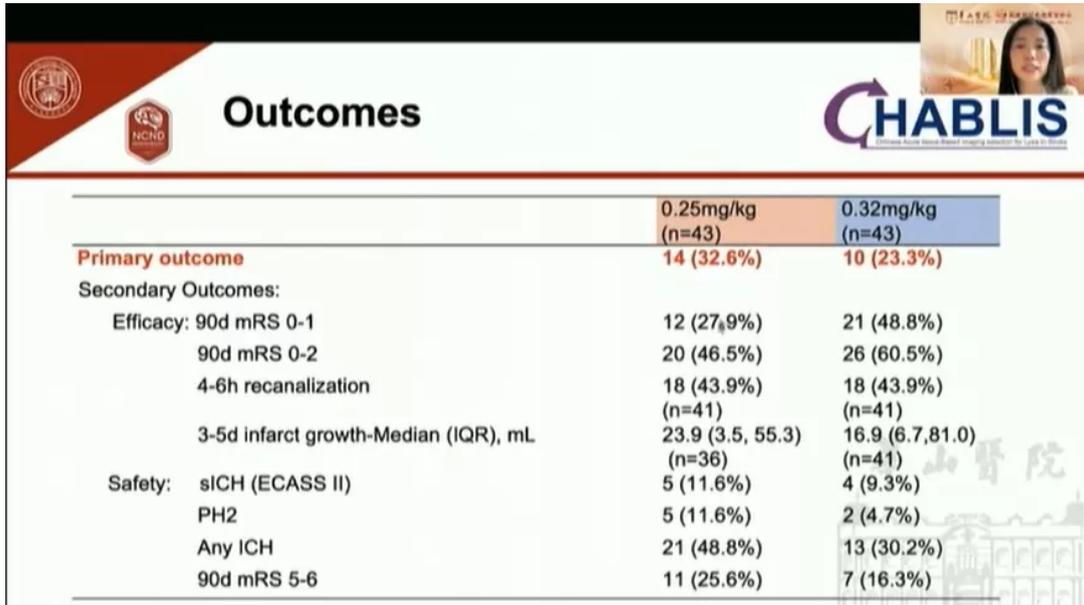
参与者被随机分配到两组，一组（平均年龄 68 岁；58.1% 男性）接受较低剂量（0.25 mg/kg）替奈普酶；另一组（平均年龄 67 岁；72.1% 男性）接受更高剂量（0.32 mg/kg）替奈普酶。基线特征如下图所示。

	0.25mg/kg (n=43)	0.32mg/kg (n=43)
Age, yrs-Mean (SD)	68.3±13.1	67.1±11.5
Male sex-No. (%)	25 (58.1%)	31 (72.1%)
NIHSS score-Median (IQR)	11 (8, 15)	9 (6, 13)
Cause of Stroke		
Cardioembolism	15 (34.9%)	7 (16.3%)
Large Artery Atherosclerosis	20 (46.5%)	28 (65.2%)
Undetermined	8 (18.6%)	8 (18.6%)
Atrial Fibrillation	14 (32.6%)	4 (9.3%)
Hypertension	27 (62.8%)	29 (67.4%)
Diabetes	12 (27.9%)	16 (37.2%)
Last known well to randomization: 4.5-12h / 12-24h	25 / 18	26 / 17
Wake-up stroke	19 (44.2%)	15 (34.9%)
Transferred to Catheter room	17 (39.5%)	18 (41.9%)
Door to needle time-Median (IQR), minutes	130 (99, 159)	140 (111, 217)
Thrombolysis to puncture time-Median (IQR), minutes	48.0 (40.5, 80.5)	51 (33, 85.3)
Occlusion/Severe stenosis site:		
ICA-EC	3 (7.0%)	6 (14.0%)
ICA-IC	3 (7.0%)	4 (9.3%)
MCA-M1	25 (58.1%)	15 (34.9%)
MCA-M2	9 (20.9%)	11 (25.6%)
ACA	3 (7.0%)	6 (14.0%)
Tandem	0 (0.0%)	1 (2.3%)
Baseline DT>3s volume-Median (IQR), mL	77 (50, 114)	76 (46, 120)
Baseline Core volume-Median (IQR), mL	8 (4, 15)	8 (4, 19)

基线特征

研究人员发现：

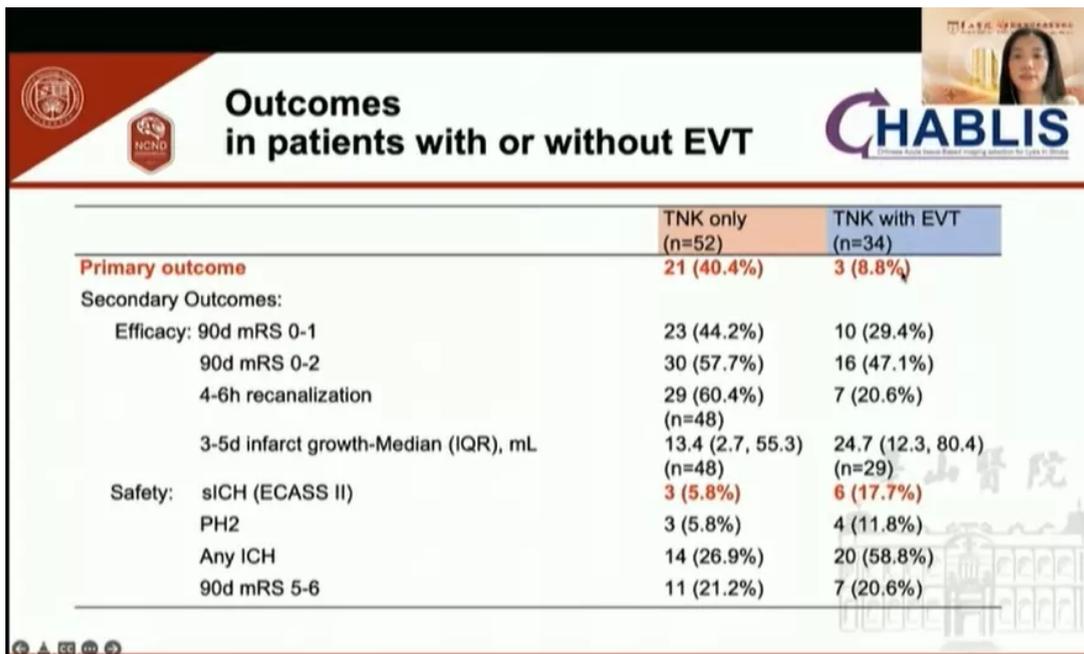
- 在较低剂量的替奈普酶下，43名患者中有14名（32.6%）达到了指定的阳性结果标准。
- 在较高剂量的替奈普酶下，43名患者中有10名（23.3%）达到了指定的阳性结果标准。
- 在治疗后3个月，超过一半（53.5%）的患者仅轻度残疾，无法进行卒中前所有活动但不需要日常帮助；38.4%的参与者没有明显的残余神经功能缺损症状，或有轻微症状但能够恢复到卒中前的日常活动。



Outcomes

	0.25mg/kg (n=43)	0.32mg/kg (n=43)
Primary outcome	14 (32.6%)	10 (23.3%)
Secondary Outcomes:		
Efficacy: 90d mRS 0-1	12 (27.9%)	21 (48.8%)
90d mRS 0-2	20 (46.5%)	26 (60.5%)
4-6h recanalization	18 (43.9%) (n=41)	18 (43.9%) (n=41)
3-5d infarct growth-Median (IQR), mL	23.9 (3.5, 55.3) (n=36)	16.9 (6.7, 81.0) (n=41)
Safety:		
siICH (ECASS II)	5 (11.6%)	4 (9.3%)
PH2	5 (11.6%)	2 (4.7%)
Any ICH	21 (48.8%)	13 (30.2%)
90d mRS 5-6	11 (25.6%)	7 (16.3%)

与仅接受替奈普酶相比（52人中有21人，或40.4%），接受替奈普酶并接受血管内治疗组中较少患者（34名中的3名，或8.8%）达到主要终点。



Outcomes in patients with or without EVT

	TNK only (n=52)	TNK with EVT (n=34)
Primary outcome	21 (40.4%)	3 (8.8%)
Secondary Outcomes:		
Efficacy: 90d mRS 0-1	23 (44.2%)	10 (29.4%)
90d mRS 0-2	30 (57.7%)	16 (47.1%)
4-6h recanalization	29 (60.4%) (n=48)	7 (20.6%) (n=29)
3-5d infarct growth-Median (IQR), mL	13.4 (2.7, 55.3) (n=48)	24.7 (12.3, 80.4) (n=29)
Safety:		
siICH (ECASS II)	3 (5.8%)	6 (17.7%)
PH2	3 (5.8%)	4 (11.8%)
Any ICH	14 (26.9%)	20 (58.8%)
90d mRS 5-6	11 (21.2%)	7 (20.6%)

研究者说

“替奈普酶似乎能够安全有效地开通梗死的大脑血管并重建血流，从而避免对脑组织造成损害。使用灌注成像评估较大面积的、潜在的、可挽救的脑组织，和已因卒中而丢失的较小区域，使用替奈普酶延长治疗时间窗至24小时似乎是可行的治。然而，在改变常规治疗使用替奈普酶之前，我们仍然需要更多来自随机对照试验的数据。”

“在我们的研究中，替奈普酶似乎对不需要血管内治疗的患者更加有效和安全。但还需要更多的研究来了解，为什么替奈普酶在恢复血流方面效果较差，并且导致接受血管内治疗的患者更有可能出现症状性脑出血。”

程忻教授表示，作为一项II a期试验，这项研究的重点是评估一种治疗是否足够安全和有效，以进行更大规模的临床试验，并确定适合进一步研究的药物剂量。根据该试验的结果，我们正在进行一项更大规模的全国性II b期研究，评估较低剂量的替奈普酶与标准治疗的有效性和安全性。

“该研究的局限性包括作为一项没有对照组的II a期临床试验，这些来自中国的结果可能无法推广到其他非中国人群。与高加索人种相比，中国人或亚裔中由于斑块积聚而导致的大脑大动脉的卒中更为常见。这类型的卒中通常比栓塞性卒中具有更持久的侧支血管血流。恢复大动脉斑块积聚患者血流的最佳策略尚不清楚，血管内治疗对此类卒中是否适合和有效仍存在疑问。由于中国的卒中负担巨大，且能够进行血管内治疗的中心有限，因此像替奈普酶这样的新型静脉溶栓药物可能更有意义。”

美国心脏协会最新的缺血性卒中治疗指南建议，在特定患者中，考虑替奈普酶治疗缺血性卒中可能是合宜的。最近几项针对缺血性卒中的临床试验直接比较了阿替普酶和替奈普酶，然而，大型的III期试验仍在进行中。让我们一起共同期待！

Take home message

- 替奈普酶可有效恢复大脑血流，且无症状性脑出血。
- 大血管闭塞的缺血性卒中患者在最后一次使用替奈普酶后的4.5至24小时内安全有效恢复血流，还需要进行更大规模的临床试验进行验证。
- 有朝一日，替奈普酶可能会将卒中治疗窗口期从4.5小时延长至24小时。

(来源：《国际循环》编辑部)

版 - 权 - 声 - 明

凡原创文章版权属《国际循环》所有。欢迎个人转发分享。其他任何媒体、网站如需转载或引用本网版权所有之内容须在醒目位置处注明“转自《国际循环》”

长按识别二维码，一键关注
或搜索公众号：icirculation



投稿：medical@icirculation.com

合作：account@msad.com.cn

点分享 点收藏

点点赞 点在看

喜欢此内容的人还喜欢

急性心衰如何判断病情稳定？关键指标有这3个
中国医学论坛报今日循环

【解读】中国更新TAVR路径专家共识
中华医学会胸心分会

尽管时间不是心肌，但NSTEMI患者最好24小时内住院
医脉通心血管