

比较替奈普酶与阿替普酶治疗发病4.5 h内急性缺血性卒中患者的疗效和安全性研究

南梅梅, 李 婵*

子长市人民医院神经内科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年5月26日; 录用日期: 2024年6月21日; 发布日期: 2024年6月28日

摘 要

目的: 比较替奈普酶与阿替普酶治疗发病4.5小时内的急性缺血性卒中患者的疗效和安全性。方法: 将54例AIS患者按照溶栓药物不同分为对照组和观察组。对照组患者采用0.9 mg/kg阿替普酶(最大量 ≤ 90 mg), 初始10%静脉注射, 其余90%静脉滴注 ≤ 1 h。观察组患者采用0.25 mg/kg替奈普酶(最大量 ≤ 25 mg), 5~10 s静脉注射。观察两组患者溶栓后90天时mRS0-2分的比例, 24 h、7天时NIHSS评分改善情况, 90天时mRS变化情况、90天脑卒中复发率等; 以及36小时内症状性颅内出血、任何颅内出血、其他严重的副作用的发生率及90天死亡率。结果: 观察组患者24 h NIHSS评分下降 ≥ 4 分比例(46.20%)、7天NIHSS评分下降 ≥ 4 分比例(68.00%)、90天mRS评分 ≤ 2 分比例(92.00%)均高于对照组患者24 h NIHSS评分下降 ≥ 4 分的比例(32.10%)、7天NIHSS评分下降 ≥ 4 分比例(57.10%)、90天mRS评分 ≤ 2 分比例(88.90%), 但差异均没有统计学意义($P > 0.05$)。两组患者90天均无复发AIS。观察组患者的90天死亡率、36 h症状性颅内出血、36 h任何颅内出血、36 h其他严重副作用与对照组差异没有统计学意义($P > 0.05$)。结论: 替奈普酶与阿替普酶溶栓治疗发病4.5 h内的AIS患者的疗效和安全性相似, 临床可权衡使用TNK。

关键词

替奈普酶, 阿替普酶, 溶栓, 急性缺血性脑卒中

To Compare the Efficacy and Safety of Teneplase and Alteplase in the Treatment of Acute Ischemic Stroke within 4.5 h

Meimei Nan, Chan Li*

Department of Neurology, Zichang People's Hospital, Yan'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 南梅梅, 李婵. 比较替奈普酶与阿替普酶治疗发病 4.5 h 内急性缺血性卒中患者的疗效和安全性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 1000-1007. DOI: 10.12677/acm.2024.1461870

Received: May 26th, 2024; accepted: Jun. 21st, 2024; published: Jun. 28th, 2024

Abstract

Objective: To compare the efficacy and safety of teneplase and alteplase in the treatment of acute ischemic stroke patients within 4.5 hours of onset. **Methods:** Fifty-four AIS patients were divided into control group and observation group according to different thrombolytic drugs. Control group was treated with 0.9 mg/kg alteplase (maximum quantity ≤ 90 mg), the initial 10% was injected intravenously, and the remaining 90% was injected intravenously ≤ 1 h. Observation group received 0.25 mg/kg teneplase (maximum quantity ≤ 25 mg), 5~10 s intravenous injection. The proportion of mRS0-2 score at 90 days after thrombolysis, the improvement of NIHSS score at 24 hours and 7 days, the change of mRS At 90 days, and the recurrence rate of stroke at 90 days were observed in the two groups, and the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage within 36 hours, any intracranial hemorrhage, other serious side effects, and 90-day mortality. **Results:** The proportion of 24 h NIHSS score decreased by ≥ 4 points (46.20%), the proportion of 7-day NIHSS score decreased by ≥ 4 points (68.00%), and the proportion of 90-day mRS Score ≤ 2 points (92.00%) in observation group were higher than those in control group, the proportion of 24 h NIHSS score decreased by ≥ 4 points (32.10%) and the proportion of 7-day NIHSS score decreased by ≥ 4 points (57.10%), and the proportion of 90-day mRS Scores ≤ 2 points (88.90%), but the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). No AIS recurred in both groups at 90 days. The 90-day mortality, symptomatic intracranial hemorrhage at 36h, any intracranial hemorrhage at 36 h, and other serious side effects at 36 h in observation group were not significantly different from those in control group ($P > 0.05$). **Conclusions:** The efficacy and safety of teneplase and alteplase thrombolytic therapy in AIS patients within 4.5 h of onset are similar, and TNK can be used clinically.

Keywords

Teneplase, Alteplase, Thrombolysis, Acute Ischemic Stroke

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中风是仅次于冠状动脉疾病的第二大死因, 全世界每年的发病率约为 1220 万人[1] [2]。急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)作为较常见的脑卒中类型, 超过全部脑卒中比例的 80% [3], 其具有较高病死率及致残率, 给患者家庭及社会带来了沉重的负担。目前, 指南中推荐阿替普酶(rt-PA)静脉溶栓作为符合条件的 AIS 患者在症状出现 4.5 h 内的标准治疗方法[4]。然而, rt-PA 静脉溶栓的血管再通率低、脑出血的可能性、对纤溶酶原激活抑制剂的敏感性低、半衰期短等局限性限制了其使用, 特别是在需要血管内取栓(EVT)的患者中[5]。替奈普酶(TNK)是重组人组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)经生物工程改造后的基因突变体, 与 rt-PA 相比, TNK 的纤维蛋白特异性更高、血浆半衰期更长(可以一次性静脉注射快速给药)、对于循环中的纤维蛋白原影响更小, 对纤溶酶原激活物抑制剂的抵抗性更强[6] [7]。鉴于此, TNK 引起了越来越多的关注, 这可以实现其作为 rt-PA 在 AIS 患者静脉溶栓中的替代药物。

国外的研究者发起的几项关于 TNK 治疗 AIS 剂量选择方面的研究, 包括澳大利亚的 TAAIS 试验、挪威的 NOR-TEST 试验、加拿大的 TEMPO-1 试验等研究[8]-[10], 以及我们国内的研究, 包括 TRACE、CHABLIS-T 等研究[11] [12], 均提示静脉注射 0.25 mg/kg TNK 能获得与标准剂量 rt-PA 类似的疗效和安全性。故我们研究选用 0.25 mg/kg TNK 治疗 AIS 患者。

尽管越来越多的证据支持在 AIS 患者中使用 TNK, 但这些数据多来自于外国人进行的试验。因此, 该研究旨在分析 0.25 mg/kg TNK 与 0.9 mg/kg rt-PA 治疗发病 4.5 小时内的 AIS 患者的疗效和安全性, 旨在为我国临床 TNK 的广泛应用提供一定的依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

本研究属于回顾性单中心研究, 收集 2020 年 1 月~2023 年 8 月就诊于子长市人民医院的急性缺血性脑卒中患者, 共纳入 57 例, 符合研究标准者 54 例, 因数据不全剔除 3 例。根据溶栓治疗药物不同分为对照组和观察组, 对照组患者采用 0.9 mg/kg 阿替普酶(最大量 ≤ 90 mg), 初始 10%静脉注射, 其余 90%静脉滴注 ≤ 1 h。观察组患者采用 0.25 mg/kg 替奈普酶(最大量 ≤ 25 mg), 5~10 s 静脉注射。该研究经子长市人民医院医学伦理委员会批准, 研究对象均签署了知情同意书。

2.2. 纳入与排除标准:

纳入标准: 1) 年龄 ≥ 18 岁, 男女不限; 2) 发病到治疗时间 < 4.5 h, 症状开始的时间定义为“最后表现正常的时间”; 3) 临床诊断为急性缺血性脑卒中, 诊断符合《中国急性期缺血性脑卒中诊治指南 2018》; 4) 卒中前神经功能独立(mRS 0~1 分); 5) 符合静脉溶栓条件, NIHSS 评分 4~26 分; 6) 患者或者监护人自愿签署知情同意书。

排除标准: 1) 有颅内出血病史; 2) 颅内肿瘤/动静脉畸形或动脉瘤; 3) 3 个月内明显头部创伤或卒中颅内或脊髓内手术; 4) 最近 30 天内大手术或严重创伤; 5) 1 个月内活动性出血(如胃肠道出血、咳血、便血等); 6) 最近 3 个月内心肌梗死; 7) 最近 7 天内有不可压迫部位的动脉穿刺; 8) 急性出血或活动性内出血; 9) 血小板计数 $< 10^5/\text{mm}^3$; 10) 24 h 内接受肝素治疗, APTT ≥ 35 s; 11) 正在口服抗凝剂且 INR > 1.7 或 PT > 15 s; 12) 血压高(收缩压 > 180 mmHg 或舒张压 > 110 mmHg); 13) 血糖 < 2.8 mmol/l 或 > 22.22 mmol/l; 14) 妊娠或分娩后 1 周; 15) 出血风险高: 出血性疾病、出血倾向、出血体质或凝血功能障碍的证据或病史; 16) 对本研究所用药物过敏者; 17) 合并其他脏器严重疾病, 预期生命不超过 6 个月者。

2.3. 治疗方法

溶栓治疗: 对照组患者给予注射用阿替普酶。规格: 20 mg/支(Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG)、50 mg/支(德国)。用法: 0.9 mg/kg, 最大量 ≤ 90 mg, 初始 10%静脉推注, 其余 90%静脉输注 ≤ 1 h。观察组患者给予注射用重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂(广州铭康生物工程有限公司)。规格: 1.0×10^7 IU/16 mg/支。用法: 0.25 mg/kg, 最大量 ≤ 25 mg, 5~10 s 静脉推注。

其他治疗: 根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》《急性缺血性脑卒中血管内治疗中国指南 2018》等, 由研究者根据患者病情, 给予对应的抗凝、抗板、改善循环等特异性治疗。

2.4. 研究指标

有效性指标: 主要指标: 90 天 mRS0-2 的比例。次要指标: 1) 24 h、用药 7 天神经功能改善或 NIHSS

评分及基线相比降低数值(NIHSS 评分下降 ≥ 4 分); 2) 90 天 mRS 变化情况; 3) 90 天脑卒中复发率。

安全性指标: 主要指标: 36 小时内症状性颅内出血发生率(按照 ECASS-III 标准)。次要指标: 1) 36 小时内任何颅内出血的发生率; 2) 36 小时内其他严重的副作用; 3) 90 天死亡率。

其他指标: 患者溶栓治疗延误原因。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS27.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以率表示, 进行 χ^2 检验。采用双尾检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组的一般资料比较

两组的一般资料比较见表 1。由表 1 可知, 两组患者的年龄、性别、既往疾病包括(高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死后遗症、TIA、房颤)、血脂、病因分型包括(大动脉粥样硬化型、小动脉闭塞型、心源性栓塞型、其他原因型、不明原因型)、吸烟史、饮酒史等一般资料比较, P 值均 >0.05 , 提示差异无统计学意义, 两组具有可比性。

Table 1. Comparison of general data between the two groups
表 1. 两组患者的一般资料比较

	TNK 组(n = 26)	rt-PA 组(n = 28)	P*
年龄(岁)	62.19 $\pm$ 8.40	64.11 $\pm$ 12.86	0.52
性别——男 n (%)	14 (53.80%)	21 (75.00%)	0.10
既往疾病			
高血压 n (%)	13 (50.00%)	15 (53.60%)	0.79
糖尿病 n (%)	8 (30.80%)	6 (21.40%)	0.43
冠心病 n (%)	2 (7.70%)	2 (7.10%)	1.00
脑梗死后遗症或 TIA n (%)	3 (11.50%)	6 (21.40%)	0.54
房颤 n (%)	4 (15.40%)	2 (7.10%)	0.59
血脂 ≥ 2.59 mmol/l n (%)	13 (50.00%)	10 (35.70%)	0.28
病因分型			0.67
大动脉粥样硬化型 n (%)	8 (30.80%)	9 (32.10%)	
小动脉闭塞型 n (%)	8 (30.80%)	12 (42.90%)	
心源性栓塞型 n (%)	4 (15.40%)	2 (7.10%)	
其他原因型 n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
不明原因型 n (%)	6 (23.10%)	5 (17.90%)	
吸烟 n (%)	9 (34.60%)	12 (42.90%)	0.53
饮酒 n (%)	4 (15.40%)	7 (25.00%)	0.59

标注: * $P < 0.05$ 。

3.2. 两组的临床疗效比较

两组的临床疗效比较见表 2。由表 2 可知, 观察组患者发病时间(114.42 ± 49.37)、入院时 NIHSS 评分(6.92 ± 4.39)均高于对照组患者的发病时间(64.11 ± 12.86)、入院时 NIHSS 评分(6.54 ± 3.35), 但差异均没有统计学意义(发病时间: $P = 0.84$; 入院时 NIHSS 评分: $P = 0.72$)。观察组患者 DNT (42.92 ± 19.756)、入院时 mRS 评分(2.77 ± 1.50)均低于对照组患者的 DNT (43.43 ± 30.293)、入院时 mRS 评分(3.5 ± 1.23), 但差异均没有统计学意义(DNT: $P = 0.94$; 入院时 mRS 评分: $P = 0.06$)。观察组患者治疗 24 h NIHSS 评分(3.27 ± 4.86)、治疗 7 天 NIHSS 评分(1.76 ± 3.25)、90 天 mRS 评分(0.8 ± 0.91)均低于对照组治疗 24 h NIHSS 评分(3.68 ± 2.89)、治疗 7 天 NIHSS 评分(2.11 ± 1.83)、90 天 mRS 评分(1.30 ± 0.95), 但差异均没有统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者 24 h NIHSS 评分下降 ≥ 4 分[12 (46.20%)], 7 天 NIHSS 评分下降 ≥ 4 分[17 (68.00%)], 90 天 mRS 评分 ≤ 2 分[23 (92.00%)]均高于 rt-PA 组患者 24hNIHSS 评分下降 ≥ 4 分的比例[9 (32.10%)], 7 天 NIHSS 评分下降 ≥ 4 分[16 (57.10%)], 90 天 mRS 评分 ≤ 2 分[24 (88.90%)], 但差异均没有统计学意义($P > 0.05$)。两组患者 90 日均无复发 AIS。

Table 2. Comparison of clinical efficacy between the two groups

表 2. 两组患者的临床疗效比较

	TNK 组(n = 26)	rt-PA 组(n = 28)	P*
发病时间 ^a	114.42 $\pm$ 49.37	111.61 $\pm$ 50.56	0.84
DNT ^b	42.92 $\pm$ 19.75	43.43 $\pm$ 30.29	0.94
入院时 NIHSS 评分	6.92 $\pm$ 4.39	6.54 $\pm$ 3.35	0.72
入院时 mRS 评分	2.77 $\pm$ 1.50	3.5 $\pm$ 1.23	0.06
治疗 24 h NIHSS 评分	3.27 $\pm$ 4.86	3.68 $\pm$ 2.89	0.71
治疗 7 天 NIHSS 评分	1.76 $\pm$ 3.25	2.11 $\pm$ 1.83	0.63
24 h NIHSS 评分下降 ≥ 4 分 n (%)	12 (46.20%)	9 (32.10%)	0.29
7 天 NIHSS 评分下降 ≥ 4 分 n (%)	17 (68.00%)	16 (57.10%)	0.42
90 天 mRS 评分 ≤ 2 分 n (%)	23 (92.00%)	24 (88.90%)	1.00
90 天 mRS 评分	0.8 $\pm$ 0.91	1.30 $\pm$ 0.95	0.06
90 天复发率 n (%)	^c	/	

标注: ^a发病到入院时间; ^b入院到治疗时间; ^c未发现卒中复发; * $P < 0.05$ 。

Table 3. Comparison of patient safety between the two groups

表 3. 两组患者安全性比较

	TNK 组(n = 26)	rt-PA 组(n = 28)	P*
90 天死亡率 n (%)	1 (3.80%)	1 (3.60%)	1.00
36 h 症状性颅内出血 n (%)	1 (3.80%)	1 (3.60%)	1.00
36 h 任何颅内出血 n (%)	2 (7.70%)	3 (10.70%)	1.00
36 h 其他严重副作用 n (%)	0 (0.00%)	1 (3.60%)	1.00

标注: * $P < 0.05$ 。

3.3. 两组的安全性比较

观察组患者的 90 天死亡率[1 (3.80%)], 36 h 症状性颅内出血[1 (3.80%)], 36 h 任何颅内出血[2 (7.70%)], 36 h 其他严重副作用[0 (0.00%)]与对照组 90 天死亡率[1 (3.60%)], 36 h 症状性颅内出血[1 (3.60%)], 36 h 任何颅内出血[3 (10.70%)], 36 h 其他严重副作用[1 (3.60%)]之间的差异均没有统计学意义($P > 0.05$), 详见表 3。

4. 讨论

该研究显示, 在发病 4.5 h 时间窗内, rt-PA 或 TNK 溶栓治疗 AIS 患者的疗效和安全性相似。在疗效方面, 两组均表现出 3 个月时功能恢复良好, TNK 组表现出更大的 3 个月临床改善(0~2 mRS), 尽管统计学上差异没有统计学意义; 治疗 24 h、7 天的神经功能改善(NIHSS)两组相似, TNK 组表现出更高的早期改善率, 但差异无统计学意义; 两组患者脑卒中复发率相当。在安全性方面, 两种药物溶栓后 36 h 症状性脑出血、任何脑出血及其他严重的副作用的发生率是可比的; TNK 组(3.80%)与 rt-PA 组(3.60%)患者 90 天死亡率相似。在溶栓时间延误方面, 两组患者发病时间及 DNT 时间差异没有统计学意义, 具有可比性。

本研究结果与既往多项研究结果一致[13]-[16]。国内一项 III 期、多中心、前瞻性、随机、开放标签、盲法终点非劣效性研究(TRACEII)证明对发病 4.5 h 的 AIS 患者, 0.25 mg/kg TNK 溶栓治疗不劣于 0.9 mg/kg rt-PA, 3 个月时临床预后较好[17]。我们的研究与 Parson 等[8]和 Campbell 等[18]的研究不同, 后者的主要结局是 24 小时后的再灌注。Parson 等发现 TNK 在治疗后 24 小时再灌注和临床改善的主要终点方面优于阿替普酶[8]。Campbell 等的试验是非劣效性的, 并以 24 小时再灌注评估为主要终点, 尽管在最初的血管造影评估中有大量的再灌注, 但 90 天功能独立的患者比例(64% vs 51%; $P = 0.06$)和早期神经功能改善(至少减少 8 分或 72 小时 NIHSS 评分为 0 或 1 分) ($P = 0.053$)在 TNK 组和阿替普酶组之间具有可比性[18]。实际上, 再灌注必须转化为更好的功能结果, 这一观点仍受到质疑。先前有两项对五项随机对照试验的荟萃分析显示, 尽管 TNK 溶栓再通效果明显改善, 但 TNK 和阿替普酶在功能独立性(mRS 0~2)或症状性或任何脑出血风险方面相似, 差异没有显著意义[19] [20]。

分析我们的研究及既往研究的基线特征发现, 与 rt-PA 相比, 使用 TNK 在 3 个月时显示出更好的功能结局[8]或相对更好的功能恢复[18]的研究的基线 NIHSS 评分分别为 14 分和 17 分, 而包括我们的研究在内的在 3 个月时显示类似功能结局的研究[13]-[15]的基线 NIHSS 评分为 12 分或更低。较高的 NIHSS 提示近端闭塞有较大的血栓。由此可见, TNK 与 rt-PA 对小血栓的疗效相近。然而, 当面对较大血栓引起的闭塞时, TNK 比 rt-PA 表现更好, 可能是由于其具有更高的纤维蛋白特异性和更低的清除率[21]。在我们的研究中, TNK 组患者表现出更大的早期临床改善(NIHSS 变化更大), 尽管统计学上不显著。然而, 两组的主要疗效结果相似。这一观察结果与几项印度和西方研究的结果一致, 这些研究描述了 TNK 和 rt-PA 组的疗效和安全性相当[8] [18] [20] [21]。我们的研究在溶栓时间方面与我国以往的研究一致[17], 均是纳入发病 4.5 h 内的 AIS 患者。

关于 TNK 的安全性方面, 在本研究中, TNK 和 rt-PA 组之间的颅内出血(有症状和无症状)是相当的, 但高于我国先前试验中报道的。TRACE II 试验报告 TNK 组及 rt-PA 组均 2% 的患者出现症状性脑出血[17]。EXTEND-IA TNK 试验报告 TNK 和 rt-PA 组各有 1% 的患者出现症状性脑出血[18]。与 TRACE II 试验和 EXTEND-IA TNK 试验相比, 我们的研究实验数据少, 规模小, 这可能是我们研究中脑出血率略高的原因。虽然我们的研究没有比较溶栓过程中不同剂量的 TNK, 但先前的研究表明, 较高剂量的 TNK 与症状性颅内出血的风险较高相关。我们的研究中 rt-PA 组出现 1 例咳血的患者, 应用止血药物治疗后好转。

咯血是一种罕见的溶栓后并发症, 查阅文献, 未发现相关报道。

综上所述, 在发病 4.5 h 时间窗内, rt-PA 或 TNK 溶栓对 AIS 患者的疗效和安全性相似, 临床可权衡使用 TNK。但本研究纳入样本量较少, 可能使疗效和安全性分析结果产生一定偏差, 需在今后的研究中开展多中心大样本的研究进一步证实。

5. 结论

在发病 4.5 h 时间窗内, rt-PA 或 TNK 溶栓对 AIS 患者的疗效和安全性相似。

1) 在疗效方面, 两组均表现出 3 个月时功能恢复良好, TNK 组表现出更大的 3 个月临床改善(0~2 mRS), 尽管统计学上差异没有统计学意义; 治疗 24 h、7 天的神经功能改善(NIHSS)两组具有可比性, 并且 TNK 组表现出更高的早期改善率, 但差异无统计学意义; 两组患者脑卒中复发率相当。

2) 在安全性方面, 两种药物溶栓后 36 h 症状性脑出血、任何脑出血、其他严重的副作用、90 天死亡率均相似。

6. 创新与展望

回顾性设计、单中心研究和小样本量是本研究的主要局限性。然而, 结果参数足够稳健, 结果与先前文献报道的结果一致。在临床环境类似于我们的情况下, 需要一项更大样本量的多中心随机研究来证实我们的发现。

参考文献

- [1] Donkor, E.S. (2018) Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Research and Treatment*, **2018**, Article ID: 3238165.
- [2] GBD 2016 Neurology Collaborators (2019) Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, **18**, 459-480.
- [3] Röther, J., Ford, G.A. and Thijs, V.N.S. (2013) Thrombolytics in Acute Ischaemic Stroke: Historical Perspective and Future Opportunities. *Cerebrovascular Diseases*, **35**, 313-319. <https://doi.org/10.1159/000348705>
- [4] Powers, W.J., Rabinstein, A.A., Ackerson, T., Adeoye, O.M., Bambakidis, N.C., Becker, K., *et al.* (2018) 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**, e46-e110. <https://doi.org/10.1161/str.000000000000158>
- [5] Abuelazm, M., Seri, A.R., Awad, A.K., Ahmad, U., Mahmoud, A., Albazee, E., *et al.* (2022) The Efficacy and Safety of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke: An Updated Systematic Review, Pairwise, and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **55**, 322-338. <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02730-5>
- [6] Bhatia, R., Hill, M.D., Shobha, N., Menon, B., Bal, S., Kochar, P., *et al.* (2010) Low Rates of Acute Recanalization with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke: Real-World Experience and a Call for Action. *Stroke*, **41**, 2254-2258. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.592535>
- [7] Emberson, J., Lees, K.R., Lyden, P., Blackwell, L., Albers, G., Bluhmki, E., *et al.* (2014) Effect of Treatment Delay, Age, and Stroke Severity on the Effects of Intravenous Thrombolysis with Alteplase for Acute Ischaemic Stroke: A Meta-Analysis of Individual Patient Data from Randomised Trials. *The Lancet*, **384**, 1929-1935. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60584-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60584-5)
- [8] 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. *New England Journal of Medicine*, **366**, 1099-1107. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1109842>
- [9] Logallo, N., Kvistad, C.E., Nacu, A., Naess, H., Waje-Andreassen, U., Asmuss, J., *et al.* (2014) The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial (NOR-TEST): Randomised Controlled Trial of Tenecteplase vs. Alteplase in Acute Ischaemic Stroke. *BMC Neurology*, **14**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-106>
- [10] 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**, 769-774.

- <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.008504>
- [11] Li, S., Pan, Y., Wang, Z., Liang, Z., Chen, H., Wang, D., *et al.* (2021) Safety and Efficacy of Tenecteplase versus Alteplase in Patients with Acute Ischaemic Stroke (TRACE): A Multicentre, Randomised, Open Label, Blinded-Endpoint (PROBE) Controlled Phase II Study. *Stroke and Vascular Neurology*, **7**, 47-53. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-000978>
 - [12] Science News 2022—International Stroke Conference. CHABLIS-T: Tenecteplase Thrombolysis for Stroke up to 24 Hours after Onset with Perfusion Imaging Selection. <https://professional.heart.org/en/meetings/international-stroke-conference/science-news-2022#thu>
 - [13] Logallo, N., Novotny, V., Assmus, J., Kvistad, C.E., Alteheld, L., Rønning, 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. *The Lancet Neurology*, **16**, 781-788. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30253-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30253-3)
 - [14] Huang, X., Cheripelli, B.K., Lloyd, S.M., Kalladka, D., Moreton, F.C., Siddiqui, A., *et al.* (2015) Alteplase versus Tenecteplase for Thrombolysis after Ischaemic Stroke (ATTEST): A Phase 2, Randomised, Open-Label, Blinded End-point Study. *The Lancet Neurology*, **14**, 368-376. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)70017-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)70017-7)
 - [15] Rønning, O.M., Logallo, N., Thommessen, B., Tobro, H., Novotny, V., Kvistad, C.E., *et al.* (2019) Tenecteplase versus Alteplase between 3 and 4.5 Hours in Low National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*, **50**, 498-500. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.024223>
 - [16] Kumar, N., Dhar, N., Kumar, M., Tiwari, A., Desai, I. and Madhaw, G. (2022) Tenecteplase and Alteplase for Thrombolysis of Acute Ischemic Stroke within 4.5 Hours: An Efficacy and Safety Study. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **25**, 897-901. https://doi.org/10.4103/aian.aian_1127_21
 - [17] Li, S., Campbell, B.C.V., Schwamm, L.H., Fisher, M., Parsons, M., Li, H., *et al.* (2021) Tenecteplase Reperfusion Therapy in Acute Ischaemic Cerebrovascular Events-Ii (TRACE II): Rationale and Design. *Stroke and Vascular Neurology*, **7**, 71-76. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001074>
 - [18] Campbell, B.C.V., Mitchell, P.J., Churilov, L., Yassi, N., Kleinig, T.J., Dowling, R.J., *et al.* (2018) Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, **378**, 1573-1582. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1716405>
 - [19] Burgos, A.M. and Saver, J.L. (2019) Evidence That Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of 5 Randomized Trials. *Stroke*, **50**, 2156-2162. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.025080>
 - [20] Kheiri, B., Osman, M., Abdalla, A., Haykal, T., Ahmed, S., Hassan, M., *et al.* (2018) Tenecteplase versus Alteplase for Management of Acute Ischemic Stroke: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **46**, 440-450. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1721-3>
 - [21] Thelengana, A., Radhakrishnan, D.M., Prasad, M., Kumar, A. and Prasad, K. (2018) Tenecteplase versus Alteplase in Acute Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Neurologica Belgica*, **119**, 359-367. <https://doi.org/10.1007/s13760-018-0933-9>