

# AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE İNTRAVENÖZ STREPTOKİNAZ UYGULAMASI VE ÖNEMİ \*

Birsel KAVAKLI<sup>3</sup>, Özgür ŞAMİLGİL<sup>1</sup>, Ali YAYLA<sup>2</sup>, Selahattin ERTÜRK<sup>3</sup>,

Son yıllarda akut miyokard infarktüsünde (AMİ), trombolitik ajanlar bir çok geniş, randomize, kontrol gruplu çalışmalar ile değerlendirilmiş ve önemli oranda mortaliteyi azalttıkları doğrulanmıştır. Bu çalışma halen trombolitik ajanların kullanımının, sadece kardioloji merkezleriyle sınırlı kaldığı ülkemiz Devlet Hastaneleri'nde de kullanılabilirliğini araştırmak için yapıldı. Çalışmaya alınan 23 olgu, yaş, cinsiyet, geliş ağrısı, risk faktörlerinin dağılımı ve infarkt lokalizasyonlarının dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmayan 25 kişilik SKZ uygulamasından hemen önceki grup ile karşılaştırıldı. SKZ grubunda, sık ventriküler erken atımlar, supraventriküler taşikardi, bradikardi, dal ve fasikül blokları, post MI angina, kontrol grubuna göre daha azdı. Bu sonuçlar istatistiki olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ,  $p<0.02$ ). Konjestif kalp yetmezliği SKZ grubunda %8.6, kontrol grubunda %16 idi, mortalite ise SKZ grubunda %3.4, kontrol grubunda %16 idi. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. SKZ grubunda gelişte dal ve fasikül bloğu mevcut olan beş hastanın beşinde de bloklar tedaviyle kayboldu. Ortalama 2. aylarında koroner anjiyografi yaptırılan altı hastanın altısında da infarktten sorumlu arter açık olarak bulundu. Sonuç olarak AMİ'nin erken prognozuna çok olumlu etkileri olan benzerlerine göre nispeten ucuz olan streptokinaz tedavisinin Türkiye'de Kardioloji merkezleri dışında da kullanımı kolay, güvenilir ve gerekli bir tedavi rejimi olduğu gözlemlenmiştir.

## INTRAVENOUS STREPTOKINASE ADMINISTRATION AND ITS IMPORTANCE IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

In the previous decade thrombolytic agents were used routinely in acute myocardial infarction (AMI). In several large-scale randomized controlled trials, an important survival advantage has been obtained. This study was performed to evaluate the feasibility of streptokinase (SKZ) in state hospitals in Turkey. These agents had been used only in cardiology centers. Frequent ventricular extrasystoles, supraventricular tachycardia, bradycardia, A-V block, bundle branches or fascicular blocks, post-myocardial infarction, angina were observed more in the control group (25 cases) compared to the streptokinase group (23 cases) which had the same risk factors and general features. These results were statistically significant. Congestive heart failure occurred 8.6% in the SKZ group, compared to 16% in the control group; mortality was 4% and 16% respectively, but they were statistically insignificant. Bundle branch blocks disappeared in five of the five patients treated with SKZ. In the coronary angiographies performed in the 2. month, infarct-related coronary artery was found open in six of the six patients in SKZ group. In conclusion, SKZ proved to be a very potent, efficient, useful, relatively cheap and easily administrable agent for AMI patients in state hospitals.

Günümüzde Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ) tedavisinde yankı uyandıran en önemli gelişme trombolitik tedavi protokolleridir. AMİ'ye sebep olan komplet koroner arter tıkanması; en sık arterde ülsere, fissüre ve ateramatöz plak üzerinde trombüs oluşumuyla gerçekleşmektedir. İşte trombolitik tedaviyle koronerlerdeki tıkaçıcı trombüs eritilerek tıkanmış arterin (veya arterlerin) açılması, bu açıklığın korunması, dolayısıyla sol ventrikül fonksiyonlarının süratle düzeltilmesi ve miyokard infarktüsünün erken-geç mortalitesinin azaltılması mümkün olmaktadır (3, 11, 14, 20, 28, 33, 34).

Modern AMİ tedavisinde çeşitli trombolitik ajanlar, oluşmuş trombüsü çözmek amacıyla intrakoroner veya intravenöz yolla uygulanmakta ve hangi yolla olursa olsun yaklaşık tüm ajanlarla %85'e varan reperfüzyon sağlanmaktadır (6, 16, 24, 36, 31, 4, 27).

Trombolitik ajanlar üç jenerasyondur:

1) a-Streptokinaz, b-Ürokinaz, 2) a-Tissue type plasminogen activator (t-PA), b-Anisoylated plasminogen streptokinase activator complex (APSAC).

c-Prouro-kinaz (single chain urokinase plasminogen activator=scu-PA), 3) a-Sinerjik kombinasyonlar (t-PA-scu-PA gibi) b-Hibridler, c-Çimerikler, d-Fibrin-Ab konjuge scu-PA, t-PA (21).

Bütün bu ajanlar içerisinde tüm dünyada gerek kullanma kolaylığı ve gerekse maliyeti açısından en yaygın ve ilk kullanılanlar streptokinaz ve ürokinazdır.

Streptokinaz C grubu Beta hemolitik streptokoklar tarafından salgılanan ve gerçekte enzimatik özellik taşımayan bir protein olup streptokok kültürlerinden elde edilen dolaylı bir aktivatördür. Etkisini iki kademe gösterir. Önce plasminojenle bir kompleks yapar, bu kompleks serbest plasminojen moleküllerini aktif plasminojene çevirir, bu da fibrine etki ederek parçalanma ürünlerini açığa çıkarır. Streptokinaz antijeniktir, daha önce streptokinaz kullanılmış olması veya streptokok enfeksiyonu geçirilmiş olması nedeniyle oluşan antikorlar, uygulanan streptokinazın farklı kişilerde farklı aktivite göstermesine neden olur. Streptokinaza bağlı anafaksi de bildirmiştir (5, 19, 20).

Intravenöz streptokinaz ile ilgili değişik olgu gruplarını içeren çalışmalardan en büyük dört seri TIMİ, İSAM, GISSI ve European Cooperative Study olup onbinlerce hastaya streptokinaz protokolü uygulanmıştır. Mortalite oranında, tedavinin ilk 1, 3

\* 28 Eylül - 1 Ekim 1993 tarihinde IX. Ulusal Kardioloji Kongresi'nde (Bursa) tebliğ edilmiştir.

1 Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Şef Muavini

2 Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Asistanı

3 Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Şefi

ve 6 saatlik ağrılarda uygulanmasıyla, sırasıyla %47, %23 ve %18 azalma tespit edilmiştir (5, 15, 21, 33).

ISAM, West Washington çalışmaları da aynı sonuçları destekleyen diğer önemli çalışmalardandır (5, 15, 24, 34). Onyedibin olguluk ISIS-2 çalışmasındaysa aspirin ilavesinin reinfarktı, erken ve geç mortaliteyi azalttığı vurgulanmıştır (22). Tromboliz sırasında ve sonrasında heparin ilavesinin de reoklüzyonu azalttığı, trombolizi arttırdığı belirtilmektedir (4, 9, 10, 19, 23, 27). Bu çalışmalarda reoklüzyonun %9-28, hipotansiyonun %5-17, allerjik reaksiyonların %2-5, reperfüzyon aritmilerinin %5-25 ve ciddi (transfüzyon gerektiren) kanamaların %3-21 arasında olduğu (5, 16, 21, 33), ayrıca GISSI ve I-SAM çalışmalarında sol ventrikül fonksiyonlarında süratle düzelleme olduğu saptanmıştır (16, 21).

Ayrıca trombolitik tedavi sonrası erken dönemde yeterli antioagülan ve vazodilatör ilaçların kullanılması ve geç dönem takiplerinde invaziv ve non invaziv testlerin yapılması uygun olacaktır. Reperfüzyonun anjiyografik olarak saptanması "Gold Standart" olarak kabul edilmektedir (29).

Biz de, son on yıldır çok geniş olgu çalışmalarıyla AMİ tedavisinde yeni bir dönem açan ve güvenilirliği kanıtlanan trombolitik tedavinin ülkemizde artık kardiyojoloji merkezleri dışında da uygulanabilecek çok faydalı bir tedavi protokolü olduğunu göstermek amacıyla nisbeten benzerlerinden ucuz olan streptokinaz preparatını kullanmaya karar verdik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği'nde Mayıs 1992-Ocak 1993 tarihleri arasında Koroner Yoğun Bakım Ünitemize akut miyokard infarktüsü tanısıyla yatırılıp, streptokinaz protokolü uygulanması uygun görülen 23 olguda yapıldı. Akut miyokard infarktüsü tanısı, 1/2 saati geçen ve sublingual nitrite cevap vermeyen göğüs ağrısı, EKG'de tipik ST-T değişiklikleri ve CPK/MB evolusyonu ile kondu.

İntravenöz Streptokinaz Protokolü endikasyonu göğüs ağrısı başlangıcından itibaren ilk 3-6 saatte (veya 12. saate kadar halen şiddetli tipik ağrıyla) Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılmış olgulara ve EKG'de prekordiyallerde iki veya daha fazla, ekstremiteelerde ise bir veya daha fazla derivasyonda açıklığı yukarı bakan 1 mm veya daha yüksek ST yükselmesi olduğunda kondu.

İntravenöz streptokinazın mutlak kontrendikasyonları Verstrete'nin bildirdiği ve American Heart Association'ın da kabul ettiği (9) sınıflamaya göre şunlardır: a) Yakın zamanda geçirilmiş kanama ve son iki ay içinde olan serebrovasküler olay, son on gün içindeki cerrahi müdahale, travma, biyopsi ve invaziv girişimler, b) Kontrol edilemeyen hipertansiyon (sistolik 200 mmHg üzeri, diastolik 110 mmHg üzeri), c) Altı ay içerisinde streptokinaz uygulanmış olması. d) Akut miyokard infarktüsüne eşlik eden mortalitesi yüksek durumlar. Rölatif kontrendikasyonlar: a) Kısa süre önce eksternal kalp masajı yapılmış olması (10 dk.'dan fazla), b) Sol kalpte trombus, c) Bilinen hemorajik

diyatezler, d) Ağır böbrek ve karaciğer yetersizliği, e) İnfektif endokardit, f) Gebelik, g) Hemorajik diyabetik retinopati olarak kabul edildi.

Streptokinaz protokolü öncesi hastaların inisiyal kan örnekleri alındı: Sedimentasyon, CPK, CPK-MB, LDH, SGOT, SGPT, fibrinojen, aPTT, protrombin zamanı ve aktivitesi tayin edildi (1).

Streptokinaz uygulaması öncesinde protokol gereği tüm hastalara 2 mg/dk xylocain perfüzyonu ve 60 mg Prednisolone bolus intravenöz başlandı. Daha sonra ortalama 45 dakikada bitecek şekilde 1.500.000 ünite streptokinaz 100 ml serum fizyolojik içerisinde infüzyona geçildi. Kan ve EKG örnekleri 0.5, 1, 2, 4, 12, 24, 36'ncı saatlerde tekarlandı. Streptokinaz sonrası ikinci saat içerisinde Heparin perfüzyonuna geçildi, aPTT inisiyal değerinin 2.5-3 katı olacak şekilde 4-6 gün sürdürüldü.

Erken Klinik Reperfüzyon Kriterlerimiz şunlardır: 1) Hastanın gelir gelmez çekilen EKG'sindeki ST elevasyonlarının 2-6 saatte izoelektrik hatta düşmesi, (ayrıca tedavi öncesi ve sırasında bulunan A-V ve dal bloklarının reperfüzyondan sonra hızla kaybolması da anlamlı kabul edilmektedir). 2) Ağrının 0.5-2 saatte geçmesi, 3) Kardiak enzim değerlerinin (CPK, CPK-MB, LDH, SGOT) erken yükselip erken pik yapıp düşmesi; bu kriterlerde en az ikisinin olması klinik reperfüzyonun (+) olması şeklinde değerlendirildi (1).

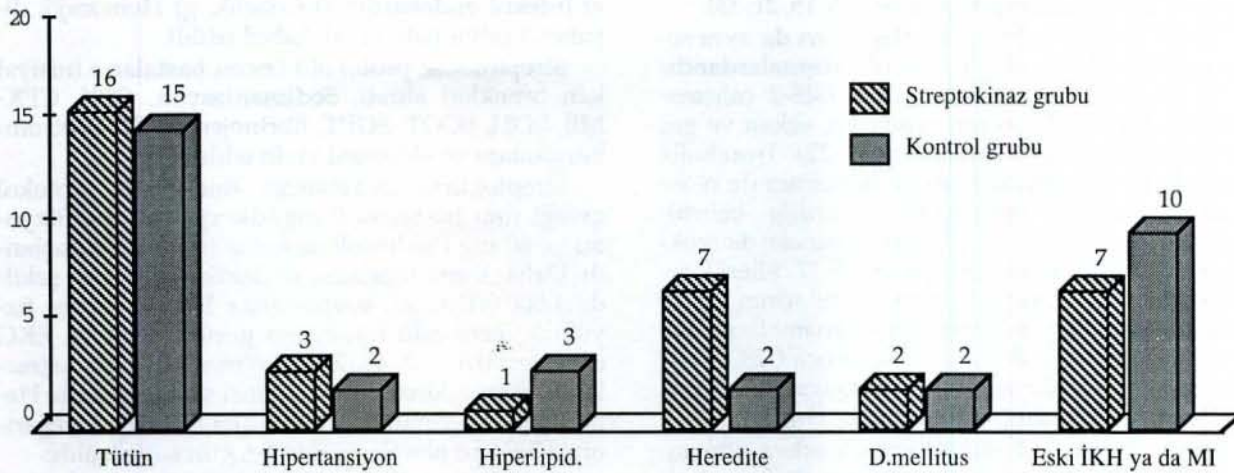
Hastalara Streptokinaz Protokolü dışında 250 mg/gün asetilsalisilikasit, 12.5-50 mikrog/dk nitroglicerinin perfüzyonu (36-48 saat), takiben oral nitrit ve/veya kalsiyum kanal blokeri ve/veya beta bloker olağan dozlarda kullanıldı. Konjestif kalp yetersizliği, mitral yetersizliği tanısı ve takiplerinde Swan-Ganz Kateter-Kardiak Debi Kompüteri Ekokardiografi (klinik içi 2D-M Mode, klinik dışı renkli Doppler)'den yararlanıldı, günlük EKG ve ilk 5 gün monitör takibi yapıldı. Kontrol grubu olarak kabul edilen ilk 24 olguya plasebo olarak 500cc %5 dekstrozu solüsyonu 24 saat infüze edildi. Daha sonraki 23 olguya ise streptokinaz protokolü uygulandı. Kontrol grubuyla olan farklılıklar istatistiksel olarak  $\chi^2$  ve Student's *t*-testleriyle değerlendirildi.

## BULGULAR

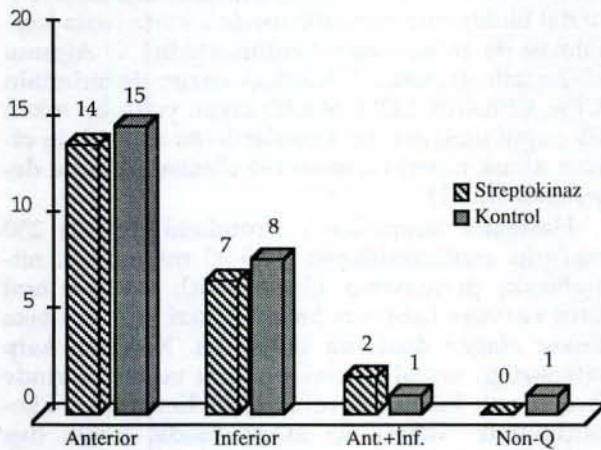
1. Streptokinaz protokolü yukarıdaki endikasyona uygun ve kontrendikasyon bulunmayarak başvurmuş olan 17 hastaya uygulandı. Hastaların 19'u erkek (%82) olup, yaş ortalaması 49.1±11.9 idi (28 ila 70 arası) Ortalama geliş ağrısı süresi; 3.4±2.9 saattir [1 ila 12 saat arası olup 19 olgu(%82) ilk 5 saatte gelmiştir]. Gruplar arası yaş ortalaması, ağrı süreleri anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

2. Risk faktörlerinin dağılımı ise şöyleydi: Hipertansif olan üç (%13), diyabetik olan iki (%8), hiperlipidemik bir (%4), sigara kullanan 16 (%69.5), üç aydan fazla anjinası olan ve/veya eskiden miyokard infarktüsü geçirmiş yedi (%30), ailesinde erken yaşta kalp hastalığı anamnezi olan yedi (%30) olgu idi (Şekil 1) ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında dağılımda istatistiksel farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

3. İnfarktüs lokalizasyonlarının dağılımı şöyle-



Şekil 1. Risk faktörlerinin karşılaştırılması



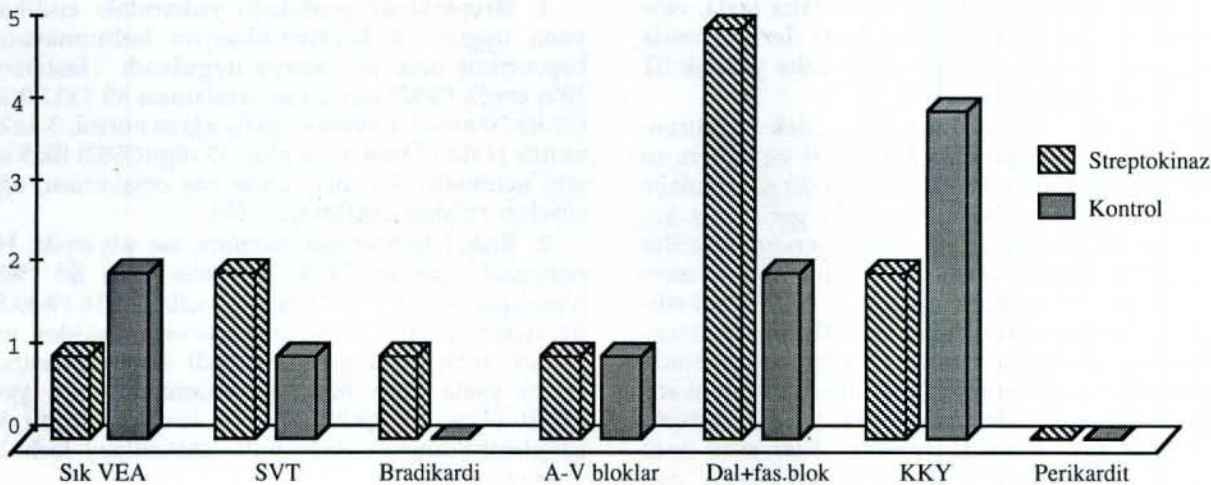
Şekil 2. İnfarkt lokalizasyonlarının karşılaştırılması

di: Anterior (anteroseptal dahil) infarktüs geçiren 14(%60), inferior (inferoposterolateral dahil) infarktüs 7(%30), anterior+inferior infarktüs 2(%8), non-Q wave infarktüs geçiren 0(%0) olgu bulunuyordu (Şekil 2) ve kontrol grubu ile karşı-

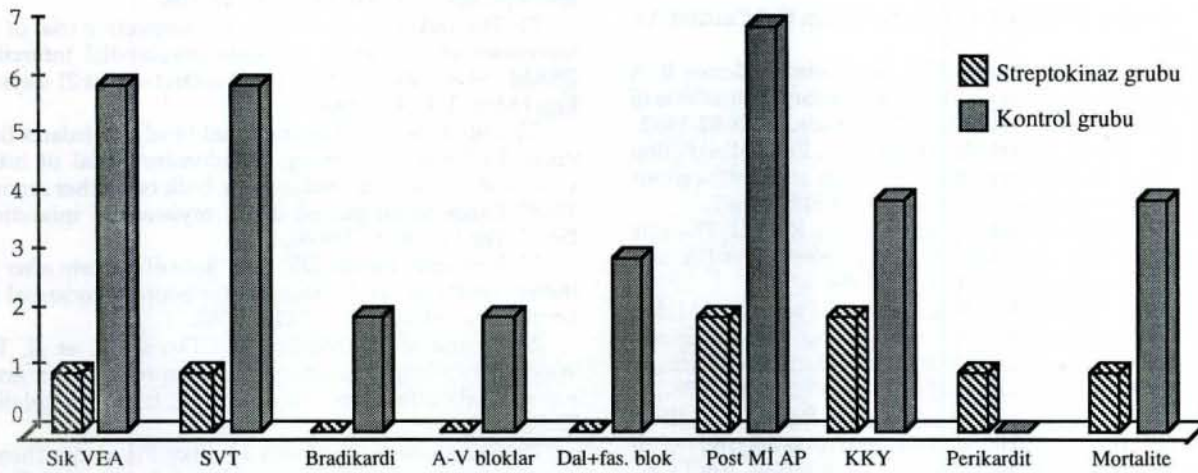
laştırıldığında dağılımda istatistiksel farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

4. Hastalarda, gelişte streptokinaz uygulaması öncesi infarktüse ait şu komplikasyonlar bulunuyordu: bir hastada ventriküler fibrilasyon ve ekstrasistoller, dört hastada sağ dal bloğu, bir hastada sol ön dalcık bloğu, bir hastada A-V tam blok, dört hastada bradikardi, iki hastada supraventriküler taşikardi (SVT), iki hastada konjestif kalp yetersizliği (KKY) (Şekil 3). Gelişteki komplikasyonlarının dağılımı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ).

5. Hastane içi dönemde (ortalama 18 gün) ortaya çıkan komplikasyonlar şunlardı: Bir hastada perikardit, iki hastada KKY, bir hastada SVT atakları ve sık ventriküler ekstrasistoller-VEA-(Lown-Wolf sınıflamasında 4b ve üzeri) ve bir hastada ise asemptomatik orta derecede mitral yetersizlik. Bir hasta ise tedavinin 4. saatinde akut sol kalp yetersizliği ile eksitus oldu (Şekil 4). Geliş öncesi intramuskuler gluteal enjeksiyon yapılmış dört hastanın ikisinde geçici hematoma gözlemlendi. Sonradan KKY'li bir hastaya anevrizmektomi+koroner by-Pass uygulandı.



Şekil 3. Tedavi öncesi mevcut komplikasyonların karşılaştırılması



Şekil 4. Tedavi sonrası komplikasyonların karşılaştırılması

6. Ayrıca 23 hastanın 17'sinde, Streptokinaz uygulamasının ilk 2-3 saatinde reperfüzyon aritmileri (sık ventriküler ve/veya atrial ekstrasistol, sürekli ventriküler taşikardi, nodal taşikardi ataklar) gözlemlendi; bunlar komplikasyon karşılaştırmasında değerlendirme dışı tutuldu.

7. Ortalama 2. aylarında koroner anjiyografi uygulanan altı hastanın hepsinde de infarktın sorumlu arterlerin açık bulunduğu tespit edildi.

8. Hastaların streptokinaz sonrası hiçbirinde dal bloğu, A-V blok, majör hemoraji, kardiyojenik şok, serebral hemoraji, kardiyak rüptür oluşmadı.

## TARTIŞMA

Akut miyokard infarktüsünde streptokinaz tedavisi mortaliteyi trombolitik tedavi dönemi öncesine göre %50 azaltmaktadır. Uzun süre izlenen hastalardan trombolitik tedavi alanlarda mortalite düşük, hayatta kalma oranı yüksektir. Son yıllarda Yusuf, Solins ve arkadaşları streptokinaz tedavisi gören hasta grubunda mortaliteyi %15.4 bulurken kontrol grubunda %19.2 bularak farkın istatistiksel anlamlılığına dikkati çekmişlerdir (36). Franzoy ve arkadaşları 11.712 olguda yaptıkları çalışmada intravenöz streptokinazın özellikle bir saatte yapılmasında mortalitenin %47 oranında düştüğünü bildirmişlerdir (29).

Literatürde yaşlı (70-80 y) hasta popülasyonunda da streptokinazla mortalitenin anlamlı derecede azaltılabildiği önemle vurgulanmaktadır (18).

De Wood ve arkadaşları streptokinaz tedavisine erken başlanan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarında belirgin iyileşme görüldüğü, göğüs ağrısının süratle ortadan kalktığı, kollateralleri olan olgularda ise sol ventrikül fonksiyonlarında daha belirgin iyileşme olduğunu göstermişlerdir (7, 30). Klinik reperfüzyon kriterlerinin (+) olduğu 21 olgumuzda, yalnız bir genç hastada 16. saatte sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma gözlemlendi (anevrizmaya bağlı).

Yine literatürde trombolitik tedavinin anterior ve multipl infarktüs olgularında mortaliteyi önemli de-

recede azalttığı gösterilmiş, hatta intrakoronar streptokinaz ile kardiyojenik şok ihtimalinin çok aza indirilebileceği bildirilmiştir (32).

Bajon Cercek ve arkadaşları tedavi öncesi ve sırasında bulunan A-V ve Dal Bloklarının reperfüzyondan sonra hızla kaybolmasını reperfüzyon lehine anlamlı kabul ettiklerini bildirmişlerdir (1). Dört hastamız sağ dal, biri de sol ön dalcık bloğu ile gelmiş, blokların dördü 1. gün, biri 6. gün kaybolmuştur. Reperfüzyonun şüpheli olduğunu düşündüğümüz A-V tam blokla gelmiş olan bir hastamızın da 1. günde bloğu kaybolmuş, atrial fibrilasyon gelişmiştir. Kontrol grubunda ise mevcut bloklar kaybolmamıştır.

Streptokinazın en ciddi komplikasyonu serebral hemorajiler olup, %0.5 oranında görülmektedir (2, 7). Henüz küçük olan olgu serimizde serebral hemorajiye rastlamadık. Bunun dışında %0.3-0.5 civarında olduğu belirtilen majör hemorajiye (transfüzyon gerektiren) rastlamadık. İki hastamızda geliş öncesi yapılan gluteal enjeksiyon bölgesinde bir hafta içinde dağılan bir hematoma gözlemlendi.

Bütün bunlar dışında literatürde streptokinazın gelişmiş merkezlerde uygulanmasıyla daha basit sağlık kuruluşlarında uygulanması arasında bir fark olmadığı ve hatta ambulans içinde dahi tedaviye başlanabileceği gösterilmiştir ve faydasının büyük çalışma gruplarınca kanıtlanmış olmasına rağmen halen bu tedavinin gereğinden oldukça az sayıda hastaya uygulanmakta olduğundan yakınılmaktadır (13).

Sonuç olarak streptokinaz AMİ'nin erken prognoza olumlu etkileri olan bir trombolitik ajandır. Uygulanan hastalarda erken klinik reperfüzyon kriterleri hastaların trombolitik tedaviden ne derece faydalandıklarını gösteren çok önemli kriterlerdir (26). Bu çalışmada, özellikle ülkemizde en kolay ve diğerlerine göre oldukça ucuz temin edilebilen streptokinazın, akut miyokard infarktüsünde kardiyoloji merkezleri dışında da (Devlet Hastanelerince) kullanımının, kolay güvenilir ve oldukça faydalı olduğu gözlemlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. ACC-AHA Task Force Report J Am Col Cardiol. 16: 249, 1990.
2. Agnelli G, Bushanon MR, Fernandez F, Boneu B. A comparison of the thrombolytic and hemorrhagic effects of t-PA and streptokinase in rabbit. *Circulation*. 1:178-82, 1982.
3. Kircher JB, Topol EJ, O'Neill WW, Pitt B: Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*. 59:513-5, 1987.
4. Bleich SD, Nichols T, Schumacher R, et al. The role of heparin after coronary thrombolysis with t-PA (abstract). *Circulation* 80 Suppl III:113, 1989.
5. Blumenthall MR, Hsueh-Hwa W, Pang Liu LM. Experimental coronary arterial occlusion and release. Effects on enzymes, electrocardiograms, myocardial contractility and reactive hyperemia. *Am J Cardiol*. 36: 225-33, 1975.
6. Bojan J, Allan S, Lew PL, Shah PK, Peter TC, William G. Time course characteristics of ventricular arrhythmias after reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 60:214-18, 1987.
7. Braunwald E. *Heart Disease*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1988.
8. Cairns JA, Passamani ER. Coronary thrombolysis. *Chest* 95:73, 1989.
9. Cercek B, Lew AS, Sato Y, et al. Heparin enhances experimental thrombolysis by prevention of new fibrin deposition. *Circulation*. 72:194, 1985. (Abs.)
10. Cercek B, Lew AS, Sato Y, et al. Enhancement of thrombolysis with t-PA by pretreatment with heparin. *Circulation* 74:583-7, 1986.
11. Conti CR. Brief overview of the end points of thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*. 67:8E-10E, 1991.
12. De Wood MA, Spones I, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Eng J Med*. 303:897-902, 1980.
13. Defeyer PJ, Eenige MJ, Van Der Wall EE, et al. Effect of spontaneous and streptokinase-induced recanalization of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Circulation*. 67:1037-44, 1993.
14. Franzosy MG, Mauri F, Pampollonas S, et al. The GISSI Study. *Circulation* 76 (Suppl II) 52:6, 1987.
15. Geltman EM. Coronary thrombolysis with intravenous streptokinase. *Cardiology Clinics*. 566, 1987.
16. GISSI Study Group. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction (ISAM). *The Lancet*. 10:397-402, 1986.
17. Gurewich V. Experiences with prourokinase and potentiation of its fibrinolytic effect by urokinase and by t-PA. *JACC*. 10(5), Suppl B, 1987.
18. Heiner B, Frank S, Karl RK, Robert A, Levine Harry S, Peter R. Electrocardiographic changes after streptokinase-induced recanalization in patients with acute left anterior descending artery obstruction. *Circulation*. 68: 406-12, 1983.
19. Heras M, Chesebro JH, Thompson PL, et al. Prevention of early and late rethrombosis and further strategies after coronary reperfusion in thrombolysis in cardiovascular disease. Julian DG, Kubler W, Norris KM, et al. eds. New York: M Dekker, 1989.
20. Iderey A, Solomon A. Thrombolytic agents. A clinician's perspective. *Am J Med*. 83:47, 1987.
21. The ISAM Study Group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM), Mortality, morbidity and infarct size at 21 days. *N Eng J Med*. 314:1465, 1986.
22. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 Cases of suspected acute myocardial infarction-ISIS-2. *The Lancet*. ii: 349-60, 1988.
23. Kaplan K, Parker DR, et al. Role of heparin after intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 59:241-4, 1987.
24. Kennedy JW, Martin, GV, Davis KB, et al. The Western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial. *Circulation* 77:345-352, 1988.
25. McDonough JF, Banks H, Bixy FE, et al. Thrombolytic agents in acute myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1320:13, 1989.
26. Mc Namara CA, Burket MW, Brewster PS, Leighon RF, Fraker TD Jr. Comparison of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in rural and urban settings. *Am J Med*. 82:1095-1101, 1987.
27. Ross AM, Hsia J, Hamilton W, et al. Personal communication of Brandenburg RO.
28. Rutherford JD, Braunwald E. Chronic ischemic heart disease. In: Braunwald, ed. *Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders C. 1292, 1992.
29. Sheldon G, Paul U, Arnold G, Bruce B, Paul W, Barbara M, et al. Limitation of infarct size with thrombolytic agents electrocardiographic indexes. *Circulation*. 68, Suppl 1: 77-82, 1983.
30. Sherry S. The fibrinolytic system and its pharmacologic activation for thrombolysis. *Cardiology Clinics* 5(1):1-11, 1987.
31. Simoons ML, Serruys PW, Van Der Brand M, et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction-limitation of infarct site and improved survival. *J Am Coll Cardiol*, 7:717-28, 1986.
32. Sheenan FH, Braunwald E, Canner P, et al. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function. A report on tissue type plasminogen activator and streptokinase from the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI I) trial. *Circulation*. 75:817, 1987.
33. The TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N Eng J Med*. 312:932-36, 1985.
34. Verstrate M. New thrombolytic drugs in acute myocardial infarction. *Circulation*. 76 Suppl II: 31-38, 1987.
35. Verstrate MT. The thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Circulation*. 82 Suppl II: 96, 1990.
36. Yusuf S, Collins R, Reto R, et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Overview of results on mortality, reinfarction and side effects from 33 randomized trials. *Eur Heart J*. 6:556-85, 1985.