

Akut Miyokard İnfarktüsünde Trombolitik Tedavinin Sol Ventrikül Yeniden Şekillenmesi Üzerine Etkileri

Kadir GÜRKAN, Ahmet NARİN, Güvenç YÜKSEL, Bahadır DAĞDEVİREN, Fırat DURU, F. Tanju ULUFER, Sami ÜNAL

İstanbul Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul

ÖZET

Akut miyokard infarktüsünde (AMİ) başarılı erken ve geç trombolitik tedavi ile infarktın sorumlu arter açıklığının sağlanmasının, ventrikül hacimleri üzerine tehdit altındaki miyokardı kurtarmadan da öte etkileri iddia edilmiştir. Bu "açık arter hipotezini" irdelemek üzere, ilk kez hastalanan ve erken dönemde intravenöz streptokinaz tedavisi uygulanan, anjiyografik olarak sol ön inen koroner arter (LAD) lezyonu sorumlu kabul edilen 42 anterior AMİ olgusu incelenmiştir. Hastalar, anjiyogramlarında infarktın sorumlu arterlerinin açık veya kapalı oluşuna göre iki gruba ayrılmıştır. Sol ventrikül hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonları (EF), 30 derece RAO pozisyonunda alınan ventrikülogramların projeksiyonları üzerinden, tek plan alanuzunluk elipsoid yöntemi kullanılarak bulunmuştur. İnfarkt alanları (İA) ise sol ventrikülü 24 eşit parçaya ayıran çaplardan, fraksiyonel kısalmaları normal kişilerin ortalama değerlerinden 2 standart sapma daha aşağıda olanlarının toplamı ile bulunmuştur. LAD reperfüzyonu sağlananlarda İA, sistol sonu ve diyastol sonu volüm indeksleri anlamlı olarak düşük iken ($p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.001$), EF ve sol ventrikül basınçlarında iyileşme gözlenmemiştir ($p > 0.05$, $p > 0.02$, $p > 0.3$).

Sol ventrikül hacimlerinin İA ile önemli linear ilişki göstermesinden ötürü, erken reperfüzyonun infarktlı doku genişleme ve incelmesini azalttığı düşünülebilir. Fakat reperfüzyon sağlanamayan gruptaki İA değerleri (İA > 5) gözönüne alınırsa, her iki grubun İA arasında anlamlı fark olmazken ($p > 0.1$), reperfüzyonlu grupta sistol sonu volüm indeksi (ESVİ) daha düşük bulunmuştur ($p < 0.02$). Bu bulgular trombolitik tedavi ile infarkt yapan arter reperfüzyonunun, esas etkisi olan miyokard kurtarılmasından öte sol ventrikül boşluklarını küçülttüğünü, tedavinin başarısını yönünden de EF yerine ESVİ'nin tetkik edilmesinin uygun olacağını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Miyokard infarktüsü, tromboliz, sol ventrikül yeniden şekillenmesi

Akut miyokard infarktüsünün (AMİ) erken dönemlerinde trombolitik tedavinin, hastane ve geç mortalite üzerine olan olumlu etkileri meta çalışmalarında gösterilmiştir (1-5). Epikardiyal koroner arter oklüzyonu-nekroz olgusunda infarkt alanı, sol ventrikül fonksiyonlarının majör etkenidir. Bu fonksiyonların korunma derecesi de sürviyi etkiler. Bu nedenle trombolitik tedavinin mantığı, miyokard hasarının reversibl dönemde iken geri çevrilmesiyle sol ventrikül fonksiyonlarının korunması gibi gözükmemektedir (6-8). Fakat şu konular paradoks teşkil etmektedir.

1- Şayet trombolitik tedavinin etkinliği, sadece AMİ'nün erken döneminde başarılı damar açıklığının sağlanmasına, yani miyokard kurtarılmasına bağlı ise, Q dalgasının oluşmadığı AMİ'de spontan reperfüzyon geç dönemde olmasına rağmen bu hastalarda sol ventrikül fonksiyonları niçin daha iyidir (9,10)?

2- Miyokard kurtulmasının esas olmadığı geç tromboliz çalışmalarında mortalite niçin daha az bulunmuştur (11-13)? Bunlarda 2 ay sonra yapılan kontrollerde global ve bölgesel sol ventrikül fonksiyonları iyileşmemiştir. O halde sürvi artışı neye bağlıdır veya niye basitçe sol ventrikül fonksiyonları ile paralellik göstermemektedir? Benzer infarkt yayılımı gösterenlerde infarktın sorumlu arterin erken veya geç dönemde rekanalizasyonu sağlanmasıyla, sol ventrikül hacimleri düşük bulunmuştur (13). Kostuk ve White, sol ventrikül sistol sonu volümünün en iyi prognoz göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (14, 15). Bunun üzerine yoğunlaşan çalışmalarda, başarılı re-

perfüzyonun infarktli doku dilatasyonu üzerine, tehdit altındaki miyokardın kurtarılmasından öte etkiler araştırılmış (12,13,16), fakat soru işaretlerini de beraberinde getirmiştir (17,18). Çalışmamızda, erken dönemde uygulanan trombolitik tedaviyle sağlanan koroner arter açıklığının, infarkt alanını azaltıcı etkisi dışında sol ventrikül hacim genişlemesine sınırlama getirip getirmeyeceği, sol ventrikül yeniden şekillenmesi ile sol ventrikül global fonksiyonlarının (ejeksiyon fraksiyonu) bu korelasyonu yansıtıp yansıtmadığı sorularına yanıt aranmıştır.

MATERYEL ve METOD

Çalışmamıza, hastanemiz koroner yoğun bakım ünitesine Mart 1991-Haziran 1992 tarihleri arasında kabul edilen, ağrı başlangıcından itibaren ilk 6 saat içinde başvuran ve EKG'lerinde patolojik Q dalgaları görülmeyen, İV streptokinaz tedavisi (1.5 milyon ünite, 45 dakika içinde) uygulanan, ilk kez AMİ geçiren, 56±6 yaşlarında 6'sı kadın, 42 anteryor AMİ olgusu alınmıştır. Bütün hastalara 48±17 gün içinde, hastanemiz hemodinami laboratuvarında koroner anjiyografi uygulanmıştır. İşlemin uygulanmasında Judkins veya Sones tekniği kullanılmış, sol damar sisteminin en az 4, sağ koroner arter ve dallarının 2 plandan sianjiyogramları alınmıştır. Kateter ucu sol ventrikül içinde ektopik vuru oluşturmayacak şekilde, genellikle de midkaviter yerleştirilerek hastaların sistolik ve end-diyastolik basınçları kaydedilmiş, 30 derece RAO ve 60 derece LAO pozisyonlarda, ortalama 50 ml kontrast madde verilerek ventrikülogramları alınmıştır.

Her hastanın koroner anjiyogramı 2 kardiyolog tarafından incelenmiş, sol ana koroner arter hastalığı olanlar, infarktten sorumlu arter lezyonu sol öne inen koroner arter (LAD) dışında olanlar ve LAD'den başka diğer koroner arterlerde % 70 üzerinde kritik darlığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Darlıkların yüzdesi, yanındaki normal segmente 100 değeri verilerek kıyaslama ile elde edilmiştir. Daha sonra LAD lezyonları, TIMI kriterleri kullanılarak (19) açık ve kapalı damarlı olarak sınıflanmıştır. Lezyon distaline antegrad dolu olmayan veya distali tamamen opakla dolmayan 0 ve 1. TIMI sınıfına uyan hastalar kapalı, lezyon distalinin tamamen dolduğu 2 ve 3. sınıf hastalar açık damarlı grubu oluşturmuştur.

Hastaların 30 derece RAO pozisyonunda alınan sol ventrikül video kayıtlarının projeksiyonları fram fram incelenmiş, ventriküler ektopik vuru ve bir sonrası hariç tutularak end-diyastolik ve end-sistolik konturlar milimetrik kağıtlara çizilmiştir. Bu şekillerin alan ve ağırlık merkezleri, aynı kağıtlar üzerine hazırlanan koordinat sistemi ve tarafımızca hazırlanan bilgisayar programı ile bulunmuştur. Sol ventrikül volümleri, tek plan alan-uzunluk elipsoid yöntemi kullanılarak elde edilmiştir (20). Değerler daha sonra, gridleme ile kalibrasyonun yapıldığı büyüme faktörü ile düzeltilmiş, hastaların boy ve kilosuna göre, Dubois vücut yüzey alanı cetveli kullanılarak normalize edilmiştir. Bu şekilde hastaların end-sistolik volüm indeksleri

(ESVİ), end-diyastolik volüm indeksleri (EDVİ), bunların farkı olarak atım volümü indeksleri (SVİ) ve ejeksiyon fraksiyonları (EF) hesaplanmıştır (EF=100*SVİ/EDVİ).

30 derece RAO pozisyonunda alınan sol ventrikül ventrikülogramlar, ayrıca kalbin hareketleri ve rotasyonu gözönüne alınmaksızın, fiiks referans sistemi ile bölgesel duvar hareketlerinin incelenmesinde kullanılmıştır. Aortik plan olarak Valsalva sinüslerinin kaidesindeki düz hat alınmış, sistol ve diyastol sonu şekiller üzerinde ağırlık merkezleri mitro-aortik kesişim noktaları ile birleştirilmiş, daha sonra saat yönünde 15 derecelik aralarla diğer çaplar çizilmiş ve bunlar 1'den 24'e kadar numaralanmıştır. Aynı sayılı çaplar arasındaki fraksiyonel kısalmalar % olarak bulunmuştur. Bu arada 10 normal koroner anjiyogram üzerinde de aynı işlemler yapılmıştır (1 kadın, 9 erkek, 55±4 yaş grubunda). Normal kişilerde bulunan fraksiyonel kısalmadan 2 standart sapma daha düşük segment kısalması, infarktli alan kabul edilerek ve her bir infarktli segmente 1 değeri verilerek, total infarktli alan skoru infarktli segmentlerin toplamı olarak alınmıştır.

İnfarktten sorumlu arteri açık veya kapalı olan gruplara ait verilerin ortalamaları arasındaki farkların istatistiksel anlamlılıkları, t-testi ile değerlendirilmiş, p<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir. EDVİ, ESVİ, EF ile infarkt alanı arasındaki ilişki, basit korelasyon yöntemiyle linear regresyon analizleri yapılarak gösterilmiştir.

BULGULAR

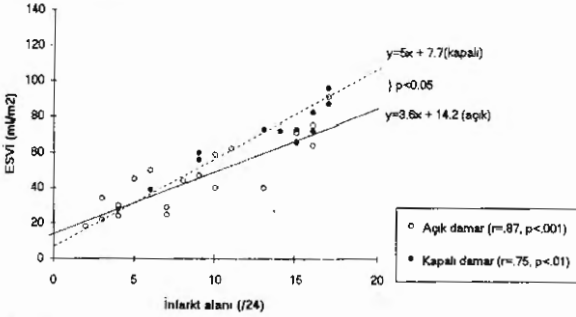
Her iki gruba ait hemodinamik değerler Tablo 1'de verilmiştir. Sol ventrikül hacimindeki küçülme, Şekil 1 ve 2'den de anlaşılacağı gibi, her iki grupta da infarkt alanı ile kuvvetli bir linear ilişki göstermektedir (perfüzyonlu grupta ESVİ-İA ilişkisi: $y=3.6x+14.2$, $r=0.87$, $p<0.001$ EDVİ-İA ilişkisi: $y=2.6x+60.8$, $r=0.67$, $p<0.01$, perfüzyonsuz grupta ESVİ-İA ilişkisi: $y=4.2x+66.6$, $r=0.65$, $p<0.05$, EDVİ-İA ilişkisi: $y=5x+7.7$, $r=0.75$, $p<0.01$).

Tablo 1. İnfarktten sorumlu arteri açık ve kapalı (perfüzyonlu ve perfüzyonsuz) olan hastaların hemodinamik değerleri

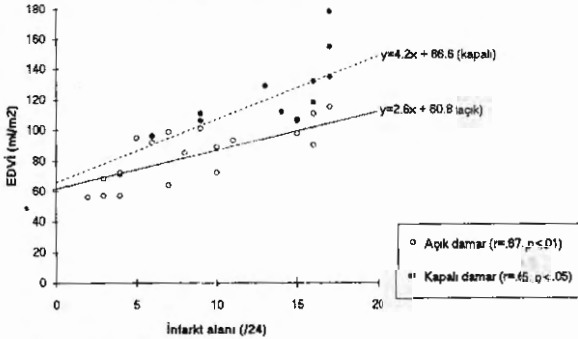
	Perfüzyonlu (n=20)	Perfüzyonsuz (n=12)	P <
EDVİ (ml/m ²)	82.5±18.4	123.8±23.7	0.001*
ESVİ (ml/m ²)	44.9±20	76.3±24.9	0.001*
SVİ (ml)	37.7±11.5	47.4±9.9	0.02*
EF (%)	47.2±14.7	39.2±9.8	0.1
İA (J24)	8.5±4.8	13.7±3.7	0.01*
SB (mmHg)	136.3±26.1	126.4±22.9	0.3
DSB (mmHg)	16.6±6.2	18.8±8.9	0.5

EDVİ: diyastol sonu volüm indeksi, ESVİ: sistol sonu volüm indeksi, SVİ: atım volüm indeksi, EF: ejeksiyon fraksiyonu, İA: infarkt alanı, SB: sol ventrikül maksimum basınç değeri, DSB: sol ventrikül diyastol sonu basıncı, (*: anlamlı fark).

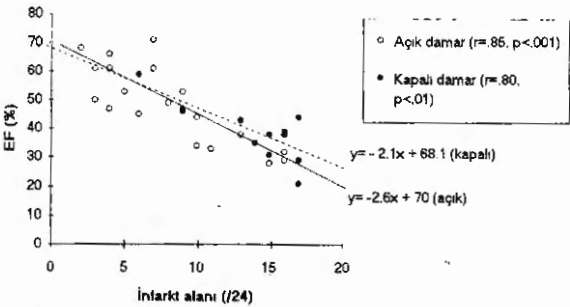
Perfüzyonlu grupta infarkt alanları ve volümlerin anlamlı olarak daha düşük olmasının yanı sıra ortaya çıkan diğer bir durum da, regresyon çizgilerinin eğimlerinden de görüldüğü üzere, aynı infarkt alanındaki sistol sonu volüm indeksleri, perfüzyonlu grupta daha düşüktür (Şekil 1, $p<0.05$). İnfarkt



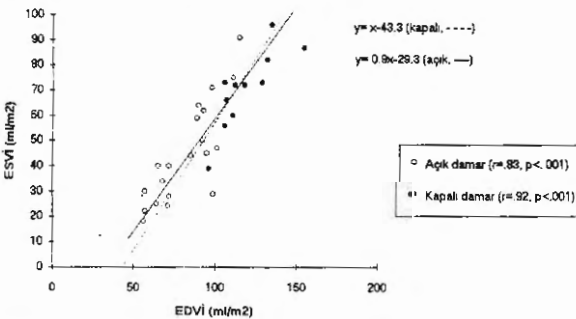
Şekil 1. ESVİ infarkt alanı ilişkisi.



Şekil 2. EDVİ infarkt alanı ilişkisi.



Şekil 3. Ejeksiyon fraksiyonu infarkt alanı ilişkisi.



Şekil 4. EDVİ -ESVİ ilişkisi.

alanının etkisi incelendiğinde, İA>12 olan hastalarda ESVİ'leri arasında anlamlı fark bulunmamakta (84.6 ± 22.8 , 68.2 ± 18.7 , $p<0.2$), İA>8 olan hastalarda da benzer tablo görülmekte (79.7 ± 23 , 61 ± 16.9 , $p<0.1$), fakat İA>5 olan hastalar incelendiğinde her iki grubun infarkt alanları arasında anlamlı fark olmazken ($p<0.2$), ESVİ'leri perfüzyonlu grupta anlamlı olarak düşük bulunmaktadır (76.3 ± 24.9 , 53.6 ± 18.9 , $p<0.02$).

Trombolitik tedavinin başarısı reperfüzyona bağlı ise, bunun sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını iyileştirici etkilerini beklemek doğaldır. Nitekim infarktın sorumlu arter açıklığının İA'nı küçültücü olumlu etkisi yanında, EF ile İA korelasyonları arasında, her iki grupta ters orantılı kuvvetli bir ilişki gözlenmektedir (perfüzyonlu grupta $y=2.6x + 70$, $r=0.85$, $p<0.001$, perfüzyonsuz grupta $y=2.1x + 68.1$, $r=0.80$, $p<0.001$). Buna karşın, iki grubun regresyon eğrilerinin eğimleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (Şekil 3). Diğer bir deyişle trombolitik tedavinin başarısı ventrikül hacimlerini küçültücü etki yanında pompa fonksiyonuna yansımamaktadır. Şekil 4'e bakıldığında, her iki gruptaki ESVİ-EDVİ regresyon çizgilerinin neredeyse çakışması (perfüzyonlu grupta $y=0.9x-29.3$, $r=0.3$, $p<0.001$, perfüzyonsuz grupta $y=x-43.3$, $r=0.92$, $p<0.001$), iki grup EF'leri arasındaki yakın benzerliği ortaya koymaktadır.

TARTIŞMA

AMİ'nün erken döneminde yapılan başarılı trombolitik tedavinin, infarkt sonrası şekillenmeye olumlu etkileri tartışmasızdır (13,21-23). Bunlarda ventrikül hacimleri ve infarkt alanları ne kadar düşük ise sürvi o kadar daha iyidir. Fakat ilginç olan şudur ki, bu olumlu etki sol ventrikül fonksiyonlarına yansımamaktadır. Yapılan çalışmalarda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının başarılı reperfüzyona rağmen iyileşmediği gösterilmiştir (5,13,17). Bunun yanında miyokard kurtarılmasının söz konusu olmadığı geç reperfüzyon çalışmalarında, global ve bölgesel ejeksiyon fraksiyonlarında iyileşme olmasına rağmen infarktlı bölge dilatasyonu ve incelmelerinin azaldığı, sol ventrikül kavitesinin daha ufak, infarktlı bölge çapının daha geniş ve uzunluğunun az olduğu, sürvinin iyileştiği söylenmiştir (4,11,16,17,24,25), neticede, infarktın sorumlu arterin açık olması,

ayrı bir sürvi kriteri olarak görülmeye başlanmıştır (açık arter hipotezi) (23). Nitekim trombolitik ilaçlarla veya spontan olarak infarktın sorumlu arterin reperfüzyonu, infarkt alanında sınırlama ötesinde bir kavite küçülmesi yapar denmiştir (11-13,16,17,26-28). Bu yargı eleştirileri de beraberinde getirmiştir (17,18).

Çalışmamızda açık arter hipotezi irdelenmiştir. ESVİ sadece afterload'a bağlı değişken iken, EDVİ ayrıca preload şartlarına bağlıdır. Bu nedenle infarkt sorumlu arter açıklığının volüm küçültücü etkisinin incelenmesinde, öncelikle ESVİ'ne olan etkiler araştırılmıştır. Tablo 1'de görüldüğü gibi ESVİ ve EDVİ reperfüzyonlu grupta anlamlı derecede düşüktür. Bunlar infarkt alanı ile her iki grupta da anlamlı bağımlı göstermektedir (Şekil 1,2). EF' ları ise her iki grupta da İA ile anlamlı ilişkili olup, damar açıklığını veya tedavi etkinliğini yansıtmaktadır. Nitekim her iki grubun aynı EDVİ'ne tekabül eden ESVİ'leri incelendiğinde, regresyon çizgilerinin eğimleri arasındaki fark anlamsızdır (Şekil 4).

Her iki grupta aynı infarkt alanına uyan ESVİ'nin incelenmesinde Marino'ya göre, İA yükseldikçe ESVİ'ler arasında anlamlı fark olmaktadır (29). Bizim sonuçlarımıza göre ise, İA azaldıkça ESVİ'ler arasındaki fark anlamlıdır. Nitekim miyokard kontrast ekokardiyografi ile yapılan bir çalışmada (30), başarılı reperfüzyona rağmen 1/4 olguda reperfüzyon defektlerinin varlığı ve bu durumun mikrosirkülasyon harabiyetine bağlı olduğu (no reflow fenomeni) söylenmiştir. İnfarkt alanı geniş olan açık arterli grupta muhtemelen yeterli perfüzyon olmamakta ve volüm küçültücü etki ortaya çıkmamaktadır. Aksi takdirde bu etkinin reperfüzyona bağlanması zorlaşacaktır. Bu çelişkiye rağmen İA 6 ve üzerinde olan vakalarda ESVİ, infarkt alanında farklılık gözlenmemesine karşın, açık arterli grupta anlamlı olarak düşüktür ki bu da açık arter teorisini ya da reperfüzyonun etkisini desteklemektedir.

Miyokard kurtarılması olmaksızın infarkt ekspansiyonu ve anevrizma teşekkülünün hangi mekanizma ile önlenilebileceği de henüz tam anlaşılmış bir konu değildir. Şu hipotezler revaçtadır: 1- Reperfüzyona bağlı ödem ve hücre şişmesi, hemoraji, kontraksiyon band nekrozu infarktli bölgenin stiffness'ini artırabilir ve dilatasyona dayanıklı hale getirebilir, sol ventrikülün volüm yükü altında kalmasını önle-

yebilir (13,14,16,17,26). 2- İnfarkt ekspansiyonunda transmuralite önemli bir faktör olduğu için ufak bir epikard bölgesinin bile canlı kalması dilatasyonu önleyebilir (13). 3- İyileşme olayı hızlanabilir (16). 4- Kanla dolu koroner arter, nekroz genişlemesine karşı çatı görevini alabilir (17). 5- Reperfüzyon elektriki instabiliteyi iyileştirebilir (17). 6- Kollateral damar oluşumu artabilir (10).

Çalışmamızda vardığımız sonuca göre erken dönemde uygulanan trombolitik tedavi, infarktın sorumlu arter açıklığını sağlar ise, infarkt alanını anlamlı şekilde daraltacaktır, bundan öte sol ventrikül hacimlerini küçültecektir. Tedavi etkinliği açısından, EF yerine sol ventrikül ESVİ daha gerçekçi bir kriterdir. ESVİ'nin en iyi prognoz göstergesi olduğu iddiası dikkate alınarak, geç reperfüzyon girişimlerinin başarılı olabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico: Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. Lancet 1:397, 1986
2. The ISAM Study Group: A prospective trial of Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction (ISAM): mortality, morbidity and infarct size at 21 days. N Engl J Med 314:1465, 1986
3. ISIS-2: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17, 817 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 2:349, 1988
4. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB, et al: The Western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial. Circulation 77:345, 1988
5. Meinertz T, Kasper W, Schumacher M, Just H: The German Multicenter Trial of Anisoylated Plasminogen Activator Complex versus heparin for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 62:347, 1988
6. Sheehan FH, Doerr R, Schmidt WG, et al: Early recovery of left ventricular function after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: An important determinant of survival. J Am Coll Cardiol 12:289, 1988
7. Mathey DG, Schoeffer J, Sheehan FH, et al: Improved survival up to four years after early coronary thrombolysis. Am J Cardiol 61:524, 1988
8. White HD, Norris RM, Brown MA, et al: Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 317:850, 1987
9. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, et al: Short-and long term clinical outcome after Q wave and non-Q wave myocardial infarction in a large patient population. Circulation 79:528, 1989
10. Gibson RS: Clinical, functional, and angiographic distinctions between Q wave and non-Q wave myocardial in-

fraction. Evidence of spontaneous reperfusion and implications for intervention trials. *Circulation* 75(Suppl V):128, 1987

11. **Force T, Kemper A, Leavitt M, Parisi AF, et al:** Acute reduction in functional infarct expansion with late coronary reperfusion: assessment with quantitative two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 11:192, 1988

12. **Bonaduce D, Petretta M, Villari B, et al:** Effects of late administration of tissue-type plasminogen activator on left ventricular remodelling and function after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 16:1561, 1990

13. **Marino P, Zanolla L, Zardini P:** Effect of streptokinase on left ventricular remodelling and function after myocardial infarction: the GISSI trial. *J Am Coll Cardiol* 14:1149, 1989

14. **Kostuk WJ, Kazamias TM, Gander MP, et al:** Left ventricular size after myocardial infarction: serial changes and their prognostic significance. *Circulation* 47:1174, 1973

15. **White HD, Norris RM, Brown MA, et al:** Left ventricular and-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 76:44, 1987

16. **Hochmann JS, Choo H:** Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 75:299, 1987

17. **Braunwald E:** Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 79:441, 1989

18. **Van de Werff F:** Discrepancies between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. *Lancet* 1:1367, 1989

19. **The TIMI Study Group:** The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 312:936, 1985

20. **Fifer MA, Grossman W:** Measurement of Ventricular Volumes, Ejection Fraction, Mass and Wall Stress. *Cardiac Catheterization and Angiography*. W. Grossman (ed). 3. ed. Lea & Febiger, Philadelphia. 1985

21. **Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H, et al:** Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 7:729, 1986

22. **Bassand JP, Raivre R, Becque O, et al:** Effects of early high-dose streptokinase intravenously on left ventricular function in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 60:435, 1987

23. **Tiefenbrunn AJ, Sobel BE:** Timing of coronary recanalization. Paradigms, paradoxes, and pertinence. *Circulation* 85:2311, 1992

24. **Yusuf S, Collins R, Peto R, et al:** Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Overview of results on mortality re-infarction and side effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 6:556, 1985

25. **Topol EJ, Califf RM, Vandormael M, et al:** A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 85:2090, 1992

26. **Jeremy RW, Hackworthy RA, Bautovich G, et al:** Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 9:989, 1987

27. **Nolan SE, Weiss JL, Shapiro EP, et al:** Early tPA during acute anterior myocardial infarction reduces infarct expansion: a randomized placebo controlled trial (abstr). *Circulation* 78(Suppl II):438, 1988

28. **Hamano Y, Minemino T, Katoh O, et al:** Intracoronary thrombolysis limits complication with left ventricular aneurysm in acute myocardial infarction. *Circulation* 78 (Suppl II):502, 1988

29. **Marino P, Destro G, Barbieri E, Bicego D:** Reperfusion of the infarct-related coronary artery limits left ventricular expansion beyond myocardial salvage. *Am Heart J* 123:1157, 1992

30. **Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al:** Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 85:1699, 1992