

İnferiyor Duvar Miyokard İnfarktüsünde Trombolitik Tedavi

Doç. Dr. Osman YEŞİLDAĞ, Dr. Kazım KORKMAZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET

İnferior MI geçiren hastalarda mortalite oranı anterior MI'dan düşük olmasına karşın, geniş miyokard kitlesinin risk altında olduğu durumlarda trombolitik tedavi, mortaliteyi azaltmak yönünden yararlıdır. Özellikle bu durumlar, prekordiyal ST depresyonu varlığı, sağ ventrikül MI bulunması, tam blok mevcudiyeti olarak sıralanabilir. Ayrıca hasta ilk 3 saat içinde başvurmuş, eski bir anterior MI sonrası inferior MI geçirmiş ve üçten fazla derivasyonda ST elevasyonu saptanmışsa geniş bir miyokard kitlesinin tehdit altında olduğu düşünülerek trombolitik tedavi uygulanabilir. Eğer prekordiyal ST depresyonu yoksa risk altındaki bölge daha az olduğu için trombolitik tedavinin yararı tartışmalıdır. Bu nedenle prekordiyal ST depresyonu hastaların tedaviye yönlendirilmesi açısından iyi bir göstergedir.

Trombolitik tedavinin, akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası kısa ve uzun dönem mortaliteyi azalttığı 45'den fazla randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir (1). Ancak AMI'li hastaların % 39'unda çeşitli nedenlerden dolayı trombolitik tedavi uygulanamamaktadır (2). AMI'nde trombolitik tedavi uygulanmasının en sık nedenleri, ilerlemiş yaş (%21), semptomların başlangıcından itibaren 6 saatten fazla süre geçmesi (%31), başlangıçta ST segment elevasyonu olmayışı (%40) ve çeşitli bilinen kontrendikasyonlardır (geçici iskemik atak hikayesi, kontrolsüz hipertansiyon, hipotansiyon, sol dal bloğu, kardiyopulmoner resusitasyon gibi).

İnferior miyokard infarktüsü (InfMI), anterior miyokard infarktüsü (AntMI) ile karşılaştırıldığında kısa ve uzun dönem mortalitesi düşüktür (3,4). InfMI'nde prognozun iyi olmasının nedeni, infaktla ilgili arter tarafından beslenen miyokard alanının az olmasına bağlıdır. AntMI'ne göre InfMI'li hastaların

beniny prognozu başlangıçta klinisyenin trombolitik tedaviyi anterior MI'li vakalarla sınırlamasına yol açmıştır. Bu hastalar plasebo ile karşılaştırıldığında mortalite hızının farklı olmaması, trombolitik tedavinin yaşam süresi üzerindeki faydasını belirleme konusundaki çalışmaların yapılmasını sınırlamıştır. InfMI'nde metaanaliz yapılan bir başka çalışmada tip II hatayı azaltmak amacıyla, 9 yayınlanmış plasebo kontrollü trombolitik çalışmanın sonuçları birleştirildiğinde mortalitenin önemli oranda (%22) azaldığı görülmüştür. (%8.7'den %6.8'e düşmüştür) (p= 0.0001) (5).

Buna dayanarak akut InfMI'li hastalarda trombolitik tedavinin yaşam süresi üzerine olumlu etkisi olduğu ileri sürülebilir. Akut InfMI'nde trombolitik tedavinin kullanımı tartışmalı bir konudur. InfMI'nde trombolitik tedavi konusunda çokmerkezli birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalar intrakoronar (i.c.) streptokinaz (SK), intravenöz (i.v.) SK ve i.v. rt-PA çalışmaları şeklinde gruplandırılabilir (6). Bu çalışmalarda trombolitik tedavinin başlama süresi, koroner açıklık, reoklüzyon, sol ventrikül fonksiyonları, infarkt büyüklüğü ve mortalite oranına bakılmıştır.

i.c. SK tedavisi, açıklık sağlama yönünden infarkt bölgesine bağlı olmaksızın tıkalı koronerlerde eşit oranda koroner açıklık sağlamaktadır. Western Washington Intracoronary Streptokinase (WWICS) (7) çalışmasında AntMI ve InfMI'nde açıklık eşit oranda bulunmuştur (%68). Hollanda çalışmasında ise açıklık oranı InfMI'nde %88, AntMI'nde %83 bulunmuştur (8). Oysa i.v. trombolitik tedaviyle (özellikle streptokinazla) açıklık oranı düşük bulunmuştur (9). AntMI'ne göre InfMI'nde açıklık daha düşük gözükmektedir (9-11).

Kreatin kinaz(CK) MB enzim düzeyi AntMI'li hastaların %48, InfMI'li hastaların %34'ünde 9 saatten

Alındığı tarih 8 Şubat, revizyon 3 Ağustos 1996
Yazışma adresi: Doç. Dr. Osman Yeşildağ, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı
55139 Kurupelit/Samsun
Tel: 457 60 00 / 2475

önce zirveye ulaşmaktadır. Bu da AntMI'li hastalarda reperfüzyon oranının yüksek olduğunu ifade etmektedir (12). Anjiyografik kriterlerle TIMI-I çalışmasında i.v. SK ile InfMI'nde tıkalı damarda reperfüzyon oranı % 35, i.v. rt-PA ile reperfüzyon oranı % 53 olarak saptanmıştır. AntMI'nde ise reperfüzyon oranı sırasıyla % 28 ve % 71 bulunmuştur (10). TAMI-I çalışmasında i.v. rt-PA tedavisiyle InfMI'nde açıklık oranı %68 bulunmuştur (11).

Bu çalışmaların sonuçlarına göre akut InfMI'nde reperfüzyon sağlanmasında i.c. SK ve i.v. rt-PA tedavisinin i.v. SK tedavisine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. İlave olarak ayrıca yapılacak anjiyoplasti reperfüzyon oranlarını arttırabilmektedir. InfMI'nde i.v. SK tedavisiyle düşük açıklık oranı sağlanmasının sağ koroner arter (RCA)'deki büyük trombus hacmine bağlı olacağı ileri sürülmüştür (13).

RCA'in azalmış dallanması, gözle görülmeyen (re-ruitable) kollaterallerin artışı, artmış kıvrımlılık, sağ ventrikül perfüzyon yatağında düşük direnç ve artmış vagal tonus nedeniyle infarktla ilgili arterde kan akım hızı yavaşlamışsa staz ve trombus için potansiyel artar (13,14).

Reoklüzyon, InfMI'nde 2 kat daha siktir. Uzun dönemli takiplerde reoklüzyon ve reinfarkt AntMI'ne göre InfMI'nde daha siktir. Hollanda çalışmasında InfMI'nde sonrası bir yıllık reinfarkt % 19 AntMI'nde %8 bulunmuştur. (p=0.008) (15). İSAM çalışmasında SK tedavisi sonrası 4 haftalık reoklüzyon oranı sağ koroner arter (RCA)'de %20 iken, LAD'de %9'dur (12). TAMI-1 (11) çalışmasında rt-PA sonrası 1 haftalık RCA oklüzyon oranı % 21iken, LAD'de %12 ve sol sirkumfleks arter (LCx)'de %5 bulunmuştur (p=0.01). Benzer şekilde TAMI-2 (16) çalışmasında ürokinaz ve rt-PA'nın bir saatlik infüzyon sonrası, bir haftalık reoklüzyon oranı LAD'de %6 ve RCA'de %18 olarak bulunmuştur.

Sol ventrikül fonksiyonu: Sol ventrikül (LV) fonksiyonu büyük ölçüde tedavinin başlama süresine ve koroner açıklık oranına bağlıdır. LV fonksiyonları konusunda yedi çalışma yapılmıştır (17-23). Tüm çalışmalarda kontrol grubuna göre tedavi edilen grupta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)'nun daha iyi olduğu gösterilmiştir. Trombolitik tedavi verilen inferior MI'li hastalarda E.F.'da ortalama %5-7 artış görülmüştür (2,6).

İnfarkt büyüklüğü: Enzimatik olarak iki çalışmada saptanmıştır. Hollanda çalışmasında (24) tedavi grubunda infarkt büyüklüğünde %31 azalma saptanırken (p=0.007), İSAM (9) çalışmasında ise infarkt büyüklüğünde azalma sadece %14 bulunmuştur.

Mortalite oranı InfMI'nde AntMI'ne göre daha düşüktür. Plasebo kontrollü 4 çalışmada istatistiksel olarak mortalite oranında önemli bir azalma olduğu gösterilmezken (7,8,9,15,25,26), yalnız bir çalışmada (27) gösterilmiştir. Bu çelişkili sonuçların vaka sayısı ile ilgili olması muhtemeldir. Nitekim, 9 çalışmanın sonuçları birleştirildiğinde mortalite azalması önemli orana varmıştır (5). Reinfarkt hızı 1 yılda InfMI'nde AntMI'ya göre 2 misli daha yüksektir. Büyük vaka serilerinden biri olan ISIS-2 çalışmasında i.v. SK tedavisi sonrası hem InfMI, hem de AntMI'nde mortalitede önemli derecede azalma gösterilmiştir (4). ISIS-2 sonucunda mortalite trombolitik tedavi verilen AntMI'li hastalarda %11.3 (kontroller %18), InfMI'li hastalarda %7.2 (kontroller %8.8) bulunmuştur.

Miyokard infarkt büyüklüğü: Tıkanan arterin yeri ve arteriyel dağılımın genişliği infarktın büyüklüğünü belirler. TAMI-1 (300 hasta) (11) ve WWICS (300 hasta) (14) ve diğer çalışma sonuçlarına göre infarkta yol açan arter, hastaların %40-45'inde LAD, %40-45'inde RCA, %10-15'inde Cx'dır. LAD tıkanıklığında, lezyon %70 1. diagonalin proksimalinde, %25 2. diagonalden önce ve %5'inde lezyon diagonal ve distal arterdedir. RCA tıkanığında, lezyon %55 birinci sağ ventrikül dalından önce, %43'ünde orta ve distal arterdedir. Cx arterde lezyon %20 OM dalında ve % 80 atrioventriküler Cx dalındadır. AntMI hemen daima anterolateral ventrikül segmentini ve LV apeksinin tamamını ya da bir kısmını kapsar. LAD proksimal lezyonu genellikle anteroseptal segmenti kapsar. Oysa InfMI'nde yalnızca posterobasal, diyafragmatik ya da posterolateral segmentlerle sınırlı olabilir. İnfarktla ilgili arterin büyüklüğüne bağlı olarak iki ya da üç segmenti birden içerebilir. Ayrıca apikal segment de tutulabilir. Hastaların %90'ında posterior desandan arter sağ koronerin, %10'unda ise sol sirkumfleks arterin dalıdır. Şayet oklüzyon RCA'in proksimalide ise InfMI'yle birlikte sağ ventrikül infarktı (RVI) da gelişebilir. Böylece EKG'de ST segment elevasyonu olan derivasyonların yaygınlığına bakılarak, enfarktın genişliği ve trombolitik

tedavinin yararı konusunda bir tahminde bulunulabilir.

Prekordiyal ST depresyonu oluşu: Resiprok elektiriksel değişiklikler ya da önemli LAD hastalığına bağlı olabilir (28,29). Prekordiyal ST segment depresyonu RCA lezyonundan çok Cx lezyonu ile daha sık görülmüştür (30). Prekordiyal ST depresyonu varlığında InfMI'nde komplikasyon oranında bir artış gözlenmiştir. InfMI'lü hastaların 1/3'ünde prekordiyal ST segment depresyonu yoktur ve bu grup hastalarda CPK enzim düzeyi düşüktür. Prekordiyal ST segment depresyonu olmayanlarda prognoz iyi olduğundan reperfüzyon stratejisini belirlerken, yalnızca prekordiyal ST segment depresyonu olanlarla sınırlı tutulmalıdır (31,32). Prekordiyal ST depresyonunun çoğu çalışmada kötü prognoz göstergesi olduğu ortaya konmuştur. Küçük ve büyük infarkt ayırımı bu yolla yapılabilir. Bu konuda literatür üniform değildir. Beniyn resiprok değişiklik, anterior iskemi, posterior iskemi diyenler vardır. Hangi derivasyonların resiprok kavramına gireceği de tartışmalıdır. V₁-V₆, DI, aVL bunlar arasında yer almaktadır. Fakat çoğunlukla V₁-V₃ resiprok derivasyon kabul edilmektedir. GUSTO araştırmacıları (33), prekordiyal ST segment depresyonu olanlarda prognozun daha kötü olduğunu rapor etmişlerdir. European Cooperative Study (34) çalışması da prekordiyal ST depresyonu

Tablo-1: İnferyor ve anterior MI'nde akut açıklık oranları

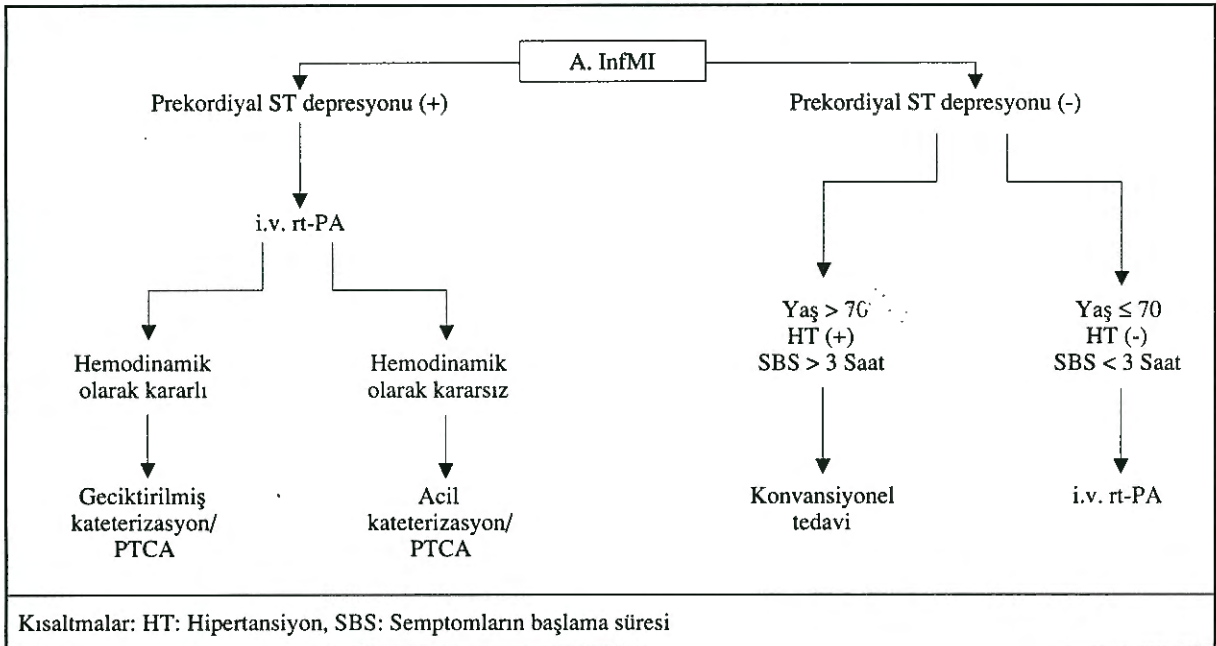
| Çalışma | Tedaviye Başlama Hasta Sayısı | Açıklık (%) Zamanı (Saat) | İMİ | AMİ |
|-------------------------|-------------------------------|---------------------------|--------|--------|
| İntrakoronar SK | | | | |
| WWICS (7) | 134 | 4.6 | ~68 | ~68 |
| Hollanda (8) | 287 | 3.3 | 88 | 83 |
| İntravenöz SK | | | | |
| ISAM (9) | 877 | 3 | ~34 | ~48 |
| TIMI-1 (10) | 57 | 4.8 | 35 | 28 |
| İntravenöz rt-pA | | | | |
| TIMI-1 (10) | 62 | 4.8 | 53 | 71 |
| TAMI-1 (11) | 233 | 2.9 | 68(91) | 77(96) |

SK: Streptokinaz, t-PA: Doku plazminojen aktivatörü, İMİ: İnferyor miyokard enfarktüsü, AMİ: Anterior miyokard enfarktüsü.
Parantez içindeki rakamlar trombolitik tedaviye acil PTCA eklendiğinde bulunan açıklık oranlarını ifade etmektedir.

olan InfMI'lü hastalarda rt-pA ile hastane mortalitesinde azalma olduğunu (plasebo %6.8, rt-pA %1.9), prekordiyal ST değişikliği olmayanlarda mortalitenin değişmediğini (plasebo %1.7, rt-pA %1.1) ortaya koymuştur.

Resiprok ST depresyonu olmayan InfMI'lü hastalarda sağ koronerin daha ince, perfüzyon sahasının daha küçük, kan akımının daha az ve retromboz şansının daha fazla olduğu öne sürülmüş ve trombolitik tedavinin bu nedenle fazla yarar sağlamadığı düşü-

Tablo 2. Akut InfMI'da prekordiyal ST depresyonu durumuna göre tedavi yaklaşımı



nülmüştür (35). Ayrıca Mayo Klinik'te yapılan bir çalışmada prekordiyal ST depresyonu olan InfMI'lü hastalarda tanıdan kısa bir süre sonra yapılan Tc(99m) Sestamibi çalışmasında geniş posterolateral perfüzyon defekti olduğu gösterilmiştir (36).

İntrakoronar stratejiler veya i.v. rt-PA ile karşılaştırıldığında i.v. SK streptokinaz kullanılması AntMI'lü hastalara göre InfMI'lü hastalarda tıkalı arterin rekanalizasyonunda daha az etkili bulunmuştur. Bunun sebebi sağ koronerde trombus yükünün daha fazla oluşu olabilir (37).

InfMI'da i.v. SK ile açıklık oranları çok düşük olduğu için i.v. rt-pA'nın tercih edilmesi önerilmektedir (9,10,11) (Tablo 1). Semptomların başlangıcından itibaren 6 saat içerisinde başvuran akut InfMI'lü hastalarda tedavi algoritmi Tablo 2'de belirtilmiştir (6).

Tablo 3. Akut InfMI'da trombolitik tedavi endikasyonları

1. Üçten fazla derivasyonda ST elevasyonu olması (toplam ST elevasyonu > 6mm) (39)
2. Prekordiyal derivasyonlarda ST segment depresyonu (31,32)
3. Çok erken tedavi (semptomların başlangıcından itibaren ilk 3 saat içerisinde başvurmuşsa) (40)
4. Eski AntMI sonrası InfMI gelişmişse (41).
5. Komplike InfMI (A-V blok, RV infarktu, hipotansiyon) (42,43).

A. InfMI'lü bazı alt gruplarda i.v. trombolitik tedavinin faydalı olabileceği düşünülmektedir (38). Bu hasta grubu Tablo 3'de belirtilmiştir.

Trombolitik tedavinin inme riskinin olması ve InfMI'lü hastalarda yaşam süresi üzerindeki etkisinin tatminkar olmayışı nedeniyle faydalı etkisinin beklenilmediği durumlarda (semptomların başlangıcından itibaren 12 saat geçmişse; yaş 75'in üstünde ve sistolik kan basıncı 175 mmHg'nın üstünde ise) trombolitik tedavi yerine konvansiyonel tedavinin tercih edilmesi uygundur (44).

Trombolitik tedavi alan hastalar arasında kalp bloklarının prognostik önemi ve insidansı hakkında çok az bilgi vardır. TIMI-2 çalışmasında InfMI'lü hastaların % 12'sinde kalp bloğu gelişmiştir. % 6.3 hastada trombolitik tedavi öncesi blok varken; % 5.7'sinde rt-PA tedavisinden sonraki 24 saat içerisinde gelişmiştir. Bu çalışmanın (42) sonucunda trombolitik

tedavi verilen hastalarda kalp bloğu gelişiminin sık olduğu ve artmış mortalite ile birlikte olduğu görülmüştür. Bu artmış mortalitenin yaygın infarkt alanına ve sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarının daha fazla bozulmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (45,46). Bazı araştırmacılar trombolitik tedavi sonrası kalp bloğu gelişiminin başarılı reperfüzyon tedavisinin bir göstergesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bunun sonucu olarak özellikle reperfüzyon tedavisi başarılı ise kalp bloğu gelişimi beklenebilir (47). Buna tezat olarak, InfMI'nde trombolitik tedavi infarkt alanını küçülttüğünden, özellikle büyük bir miyokard kitlesinin risk altında olduğu hastalarda trombolitik tedavinin kalp bloğu insidansını azaltması ve bununla ilişkili olarak mortalitenin azalması beklenir. Birkaç çalışmada trombolitik tedavi sonrası RCA'nın reperfüzyonunun, Bezold-Jarisch refleksi için kuvvetli bir uyarı olduğu gösterilmiştir (48,49). Bu refleks sonucu vagus uyarılarak bradikardi görülebilir ve i.v. atropin ile bu durum kısa sürede normale dönebilir (50).

Bununla çelişen başka bir çalışmada InfMI'nde Bezold-Jarisch refleksi ya da diğer mekanizmalarla oluşan kalp bloklarının reperfüzyonla ilişkili olmadığı gözlenmiştir (51). InfMI'nde kalp bloklarının bir nedeni olarak, şayet A-V düğüm kollateral kan akımıyla LAD'den besleniyorsa, LAD lezyonunda A-V düğüm iskemisine bağlı olarak kalp bloğunun oluşabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (52).

Tam kalp bloğu olup trombolitik tedavi alan InfMI'lü hastalarda başarılı reperfüzyona rağmen hastane içi komplikasyon (ejeksiyon fraksiyonu daha düşük, reoklüzyon oranı yüksek, ventrikül fibrilasyon V-taşikardi, hipotansiyon, pulmoner ödem daha fazla) ve mortalite oranının, bloğu olmayanlara göre daha yüksek kaldığı saptanmıştır (53).

InfMI'lü hangi hastaların hastaneye yatış esnasında fatal komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıdığı belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. InfMI'lü hastaların çoğunluğunda komplikasyonsuz bir hastane prognozu olduğundan mortalite ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıyan InfMI'lü hastaların erken belirlenmesi, trombolitik tedavinin risk-fayda oranının hesaplanmasında önemlidir.

InfMI'lü hastalarda mortalitenin bağımsız risk faktörleri şunlardır:

1- Sağ prekordiyal EKG derivasyonlarında V4R'de ST segment yüksekliği ≥ 1 mm, 2- Kardiyojen şok, 3- İleri yaş (yaş >70), 4- Trombolitik tedavi kullanmayanlar.

V4R'de ST segment yüksekliğinin ≥ 1 mm olması, sağ ventrikül infarkt (RVI)'nin spesifik bir EKG bulgusudur. RVI, hospitalizasyon döneminde mortalitenin ve major kardiyak komplikasyonların bağımsız belirleyicisi olarak önemli bir risk faktörüdür. RVI, hastane mortalitesini 5 kat ve major kardiyak komplikasyonları 2 kat arttırmıştır (43). Trombolitik tedavi alan InfMI'lü hastalarda sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu varsa, sol ventrikül EF normal olsa dahi, 1 yıllık mortalite RV fonksiyonu normal bulunanlara göre 2 misli yüksek bulunmuştur (54). InfMI'lü hastalarda EKG çekilirken RV'nın göstergesi olan V4R'ın rutin olarak çekilmesi gereklidir. Böyle bir strateji, RVI'la komplike InfMI'lü hastaların belirlenmesini sağlar. Şayet RVI'la birlikte olan InfMI'lü hastalarda trombolitik tedavi için relatif bir kontrendikasyon varsa, trombolitik tedavinin faydası ve RVI'a bağlı artmış risk birlikte düşünülmelidir. Bu durumdaki hastalarda alternatif stratejiler (PTCA) gözönünde bulundurulmalıdır (2). Erken dönemde i.c. SK verilen InfMI'lü hastalarda tıkanıklık proksimal sağ koronerde ise, RV ejeksiyon fraksiyonunun konvansiyonel tedavi alanlara göre daha iyi korunduğu gösterilmiştir (55).

InfMI'lü hastalarda trombolitik tedavinin yaşam süresi üzerindeki faydası; sol ventrikül fonksiyonlarını düzeltmesi ve infarkt büyüklüğünü azaltması yanısıra diğer bir potansiyel faydası progresif iskemik mitral yetersizliğini önlemesidir (56).

Sonuç olarak RVI'la komplike InfMI'lü hastalarda trombolitik tedavi için mutlak bir kontrendikasyon varsa ya da trombolitik tedaviyi takiben reperfüzyonda bir yetersizlik varsa erken PTCA gibi alternatif stratejiler gözönünde bulundurulmalıdır (57). Trombolitik tedavi için mutlak kontrendikasyon yoksa RVI'la komplike InfMI'nde trombolitik tedavi kullanılmalıdır.

İleri yaş (yaş > 75), tek başına trombolitik tedavinin kullanımı için bir kontrendikasyon oluşturmaz. Yapılan çalışmalarda trombolitik tedavinin mortaliteyi azaltması konusunda genç ve yaşlı hastalar arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Aksine yaşlı grupta mortalite azalmasının genç grubun 2 katı olduğu bil-

dirilmiştir (% 4.1'e karşı % 2.1) (2). Yaşlı hastalarda trombolitik tedavi mortaliteyi azalttığından, bir kontrendikasyon yoksa rutin olarak verilmelidir. Trombolitik tedavi sonrası yaşlılarda bilhassa t-PA ile erken gelişen hemorajik inme riski yüksek bulunmuştur. Literatür bulgularına göre yaşlı kişilerde mortalite yönünden SK ve t-PA etkinliği birbirine aşağı yukarı yakın olduğundan, intraserebral kanama riskini azaltma yönünden tercih edilecek ilaç SK olmalıdır (2,58).

KAYNAKLAR

1. Yusuf S, Collins R, Peto R. et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction, and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985; 6: 556-85
2. Habib GB. Current status of thrombolysis in acute myocardial infarction. Part II. Optimal utilization of thrombolysis in clinical subsets. *Chest* 1995; 107: 528-34
3. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; 2: 871-74
4. ISIS - 2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: *Lancet* 1988; 2: 349-60
5. Grines CL, DeMaria AN. Optimal utilization of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Concepts and controversies. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 223-31
6. Bates ER. Reperfusion therapy in inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 44A-51A
7. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB et al. Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N, Engl J Med* 1983; 309: 1477-82
8. Vermeer F, Simoons ML, Bar FW, et al. Which patients benefit most from early thrombolytic therapy with intracoronary streptokinase? *Circulation* 1986; 74: 1379-89
9. Schroder R, Neuhaus K-L, Linderer T, et al. Risk of death from recurrent ischemic events after intravenous streptokinase in myocardial infarction (ISAM) study. *Circulation* 1987; 76 (suppl II): 11-44-51
10. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-6
11. Bates ER, Califf RM, Stack RS, et al. Influence of infarct location on arterial patency, left ventricular function and mortality after intravenous tissue plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 12-8

12. Schroder R, Neuhaus K-L, Leizarovic A, et al. A prospective placebo-controlled double-blind multicenter trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): Long-term mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 197-203
13. Chesebro JH, Kratterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-54
14. Stadius ML, Maynard C, Fritz JK, et al. Coronary anatomy and left ventricular function in the first 12 hours of acute myocardial infarction: the Western Washington randomized intracoronary streptokinase trial. *Circulation* 1985; 72: 292-301
15. Hugenoltz PG. Ischemic heart disease: introductory statement. *Am Heart J* 1987; 114: 230-1
16. Topol EJ, Califf RM, George BS, et al. Coronary arterial thrombolysis with combined infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator and urokinase in patients with acute myocardial infarction (TAMI-2). *Circulation* 1988; 77: 1100-7
17. Ritchie JL, Davis KB, Williams DL, et al. Global and regional left ventricular function and tomographic radionuclide perfusion: the Western Washington intracoronary streptokinase in myocardial infarction trial. *Circulation* 1984; 70: 867-75
18. 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* 1986; 7: 729-42
19. 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* 1987; 317: 850-5
20. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB, et al. The Western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial. *Circulation* 1988; 77: 345-52
21. Guerci AD, Gerstenblith G, Brinker JA, et al. A randomized trial of intravenous tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction with subsequent randomization to elective coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 317: 1613-8
22. O'Rourke M, Baron D, Keogh A et al. Limitation of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1988; 77: 1311-5
23. National Heart Foundation of Australia coronary thrombolytic group: Coronary thrombolysis and myocardial salvage by tissue plasminogen activator given up to 4 hours after the onset of myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1: 203-8
24. Bar FW, Vermeer F, de Zwaan C et al. Value of admission electrocardiogram in predicting outcome of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. A randomized trial conducted by the Netherlands Inter University Cardiology Institute. *Am J Cardiol* 1987; 59: 6-13
25. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, et al. The Western Washington randomized trial intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction: a 12-month follow-up report. *New Engl J Med* 1985; 312: 1073-8
26. Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402
27. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB, et al. The Western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial. *Circulation* 1988; 77: 345-52
28. Salcedo JR, Baird MW, Chambers RS, et al. Significance of reciprocal S-T segment depression in anterior precordial leads in acute inferior myocardial infarction: Concomitant left anterior descending coronary artery disease? *Am J Cardiol* 1981; 48: 1003-8
29. Wasserman AG, Ross AM, Bogaty D et al. Anterior ST segment depression, during acute inferior myocardial infarction: evidence for the reciprocal change theory. *Am Heart J* 1983; 106: 516-20
30. Bates ER, Clemmensen PM, Califf RM, et al. Precordial ST segment depression predicts a worse prognosis in inferior infarction despite reperfusion therapy. TAMI study group. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1538-44
31. Wong CK, Freedman BS: Reperfusion in acute inferior myocardial infarction: Could tailored therapy be based on precordial ST depression? *Am Heart J* 1996; 131: 1240-7
32. Roubin GS, Shen WF, Nicholson M, et al: Anterolateral ST segment depression in acute inferior myocardial infarction: angiographic and clinical implication. *Am Heart J* 1984; 107: 1177-82
33. Peterson ED, Hathaway WR, Zabel KM, et al. The prognostic importance of anterior ST-segment depression in inferior myocardial infarctions: Results in 16,185 patients (abstract). *J Am Cardiol* 1995; special issue: 342A
34. Williams JL, Williams RJ, Willem RM, et al. Significance of initial ST segment elevation and depression for the management of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 1147-58
35. Leung WH, Stadius ML, Alderman EL. Determinants of normal coronary dimension in humans. *Circulation* 1991; 84: 2294-306
36. Edmunds JJ, Gibbons RJ, Bresnahan JF, et al. Significance of anterior ST depression in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 73: 143-8
37. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-54
38. Tabone X, Vacheron A. Should inferior infarcts be thrombolysed? *Arch Mal Coeur* 1992; 85: 449-52
39. Mauri F, Gasparini M, Barbonaglia L, et al. Effectiveness of streptokinase in acute myocardial infarction: a problem of myocardial injury extent rather than infarct site. Data from GISSI trial. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1291-6

40. O'Rourke M, Baron D, Keogh A, et al. Limitation of myocardial infarction by early infusion recombinant tissue type plasminogen activator. *Circulation* 1988; 77: 1311-5
41. Berger PB, Ryan TJ. Inferior myocardial infarction: high-risk subgroups. *Circulation* 1990; 81: 401-11
42. Berger PB, Ruocco NA Jr, Ryan TJ, et al. Incidence and prognostic implications of heart block complicating inferior myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: results from TIMI-II. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 533-40
43. Zehender M, Kasper W, Kauder E, et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 981-8
44. Tobe TJM. Effect of thrombolysis in inferior infarction (letter). *Lancet* 1994; 343: 1225-26
45. Tans AC, Lie KI, Durrer D. Clinical setting and prognostic significance of high degree atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction: a study of 144 patients. *Am Heart J* 1980; 99: 4-8
46. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, et al. Long-term outcome in patients with inferior myocardial infarction and complete atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 589-94
47. Verstraete M, Bory M, Collen D et al. Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985; 1: 842-7
48. Wei JY, Markis JE, Malagold M, Braunwald E. Cardiovascular reflexes stimulated by reperfusion of ischemic myocardium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 796-801
49. Koren G, Weiss AT, Ben David Y, Hasin Y, Luria MH, Gotsman MS. Bradycardia and hypotension following reperfusion with streptokinase (Bezold-Jarisch reflex): a sign of coronary thrombolysis and myocardial salvage. *Am Heart J* 1986; 112: 468-71
50. Varriale P, Inguaggiato A, David W. Bradyarrhythmias incident to thrombolysis for acute inferior wall infarction: a caveat. *Chest* 1992; 101: 732-5
51. Berger PB, Ruocco NA, Ryan TJ, et al. Incidence and prognostic implications of heart block complicating inferior myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: results from TIMI-II. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 533-40
52. Bassan R, Maia IG, Bozza A, Amino JGC, Santos M. Atrioventricular block in acute inferior wall myocardial infarction: harbinger of associated obstruction of the left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 773-8
53. Clemmensen P, Bates ER, Califf RM, et al. Complete atrioventricular block complicating inferior wall myocardial infarction treated with reperfusion therapy. TAMI study group. *Am J Cardiol* 1991; 67: 225-230
54. Berger P, Ruocco N, Ryan T, et al: Frequency and significance of right ventricular dysfunction during inferior wall left ventricular myocardial infarction treated with thrombolytic therapy (Result from thrombolysis in myocardial infarction (TIMI-II trial). *Am J Cardiol* 1993; 1148-52
55. Braat SH, Ramentol M, Halders S, Wellens HJ. Reperfusion with streptokinase of an occluded right coronary artery: effects on early and late right and left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1987; 113: 257-60
56. Lear J, Feinberg MS, Vered Z et al. Effect of thrombolytic therapy on the evolution of significant mitral regurgitation with a first inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1661-66
57. Wellens HJJ. Right ventricular infarction. *N Eng J Med* 1993; 328: 1036-38
58. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22