

급성심근경색증 환자에서 Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator를 이용한 혈전용해요법

서울대학교 의과대학 내과학교실

김덕경 · 김재중 · 김철호 · 도문홍 · 박성욱 · 손대원
유규형 · 오병희 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

Thrombolysis by Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in Patients with Acute Myocardial Infarction

Duk Kyung Kim, M.D., Jae Joong Kim, M.D., Cheol Ho Kim, M.D.,
Moon Hong Do, M.D., Sung Wook Park, M.D., Dae Won Sohn, M.D.,
Kyu Hyung Ryu, M.D., Byung Hee Oh, M.D., Young Bae Park, M.D.,
Yun Shik Choi, M.D., Jung Don Seo, M.D., Young Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

Myocardial infarction is usually associated with thrombotic occlusion of an atherosclerotic coronary artery. Reperfusion induced by administration of thrombolytic agents may preserve myocardial function and reduce mortality. At a mean of 272 minutes from symptom onset, 7 patients with acute myocardial infarction received recombinant tissue-type Plasminogen Activator.

The results are as followings :

- 1) Reperfusion of the infarct-related artery was observed in all of the 5 patients in whom coronary angiography was performed 19 hours after initiation of drug infusion. Ergonovine challenge test, done in 1 patient who showed normal coronary artery, did not induced coronary spasm.
- 2) The maximal value of Creatine Kinase and Creatine Kinase-MB(2098 ± 2107 U/L and 728 ± 532 U/L, respectively) occurred at 7.2 ± 3.9 hour and 7.4 ± 4.3 hour, respectively. A nadir value of fibrinogen ($42 \pm 21\%$ of the preinfusion value) occurred at 3.1 ± 2.0 hour.
- 3) Major bleeding episodes occurred in 3 patients. Major cardiac events were angina followed by percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1 patient ; cardiogenic shock in 2 patients, one of whom also experienced recurrent ventricular tachycardia ; reinfarction in 1 patient. 3 of the 7 patients died.

KEY WORDS : Acute myocardial infarction · Thrombolysis · Recombinant tissue-type Plasminogen Activator(rt-PA).

서 론

급성심근경색증은 대부분 죽상판(atheromatous plaque) 부위의 혈전성 폐색에 의한 것으로 알려져 있다. 따라서 이들 환자의 병 경과 초기에 혈전용해제의 투여가 막힌 관동맥을 재개통시켜 허혈심근을 재관류 시킴으로써 심근경색의 크기를 줄이고 사망율을 감소시킬 수 있음이 여러 연구에서 보고되고 있다. 이에 저자들은 급성심근경색증 환자에서 혈전용해제의 하나인 recombinant tissue-type Plasminogen Activator(rt-PA)를 사용하여 다음의 임상결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

대상환자 및 방법

1988년 5월부터 1989년 3월까지 경피적관동맥성형술(percutaneous transluminal coronary angioplasty; PTCA) 전후로 rt-PA를 사용한 2예와 폐색전증으로 rt-PA를 사용한 1예를 제외한 7예의 급성심근경색증 환자에서 rt-PA를 정맥투여(intravenous; IV) 하였다. 급성심근경색증으로 서울대병원 내과에 입원한 환자중 흉통의 시작부터 응급실 도착 시간이 6시간 이내인 환자를 대상으로 하였으며 급성심근경색증의 진단은 설하 nitroglycerin에 반응하지 않는 30분 이상 지속되는 전형적인 흉통이 있거나 12유도 심전도상 2개 유도 이상에서 2mm이상의 ST절 상승이 관찰되는 경우로 하였다. 나이가 21세 미만이거나 70세 이상인 경우, 출혈성 합병증 위험도가 큰 경우, 수축기 혈압이 200mmHg 이상 또는 확장기 혈압이 110mmHg 이상인 경우, 임신 또는 월경중인 여성, 과거력상 심근경색증이 있거나 관동맥우회술을 받은 경우, 심인성 속환자, 다른 심한 내과적 질환이 있는 경우는 제외하였다.

rt-PA 투여전 표준 12유도 심전도를 기록하였으며 혈청 creatine kinase(CK), CK-MB, 혈액형, hemoglobin, activated partial thromboplastin time(aPTT), fibrinogen, fibrin degradation product(FDP) 검사를 위한 혈액 sample을 채취하였다. 8 French arterial sheath 2개를 우측 대퇴동맥과 정맥에 각각 삽입후 즉시 rt-PA와 heparin 투여를 시작하였다. rt-PA는

정맥내로 3분동안 10mg을 bolus로 투여후 나머지 첫 1시간에 50mg, 다음 2시간동안 40mg을 지속적으로 정주하였다. Heparin은 5000 unit를 정맥내로 bolus로 투여후 aPTT를 4시간마다 측정하여 측정치가 정상인의 1.5~2배가 되도록(약 500 unit/hour) 24시간동안 정주하였다. 관동맥조영술은 가능한한 빠른 시간내에 실시후 퇴원전 다시 관동맥조영술과 좌심실조영술을 실시하였다. 경색관련동맥의 관류 정도는 TIMI(Thrombolysis in Myocardial Infarction) 분류법에 따라 분류하였다. rt-PA 정주후 정기적으로 혈청 CK, CK-MB, aPTT, fibrinogen, FDP를 측정하였다.

관 찰 성 적

1) 전체 대상환자는 7명(남:여=3:4)이었으며 평균 연령은 65세이었다. 과거력상 고혈압이 3예, 협심증이 3예 있었다. 심근경색부위는 전벽경색이 5예, 하벽경색이 2예이었다. 흉통의 시작부터 응급실 도착까지의 시간은 151 ± 67 분(평균 \pm 표준편차), 흉통의 시작부터 rt-PA 투여 시작까지의 시간은 272 ± 81 분이었다. 투여된 rt-PA의 용량은 96 ± 9 mg이었다

Table 1. Patient characteristics

Total Number	7
Age(yr)	65 \pm 8
Sex(M:F)	3:4
Medical History	
Hypertension	3
Diabetes	0
Heart failure	0
Angina	3
Old infarction	0
Infarct location	
anterior	5
inferior	2
Time to ER(min.)	151 \pm 67
Time to rt-PA(min.)	272 \pm 81
Dose of rt-PA(mg)	96 \pm 9

ER=emergency room, rt-PA=recombinant tissue-type Plasminogen Activator

Table 2. Coronary angiography findings

Patient No.	Involved vessels (No.)	IRA	Residual stenosis (%)	TIMI grade	
				<24hrs	10-20 Day
1	1	LAD	60	III	III
2	0	RCA	0	III	III
3	1	LAD	50	III	III
4	1	LAD	95	III	III
5	2	LAD	60	II	

IRA=infarct-related artery, TIMI=Thrombolysis in Myocardial Infarction

LAD=left anterior descending artery, RCA=right coronary artery

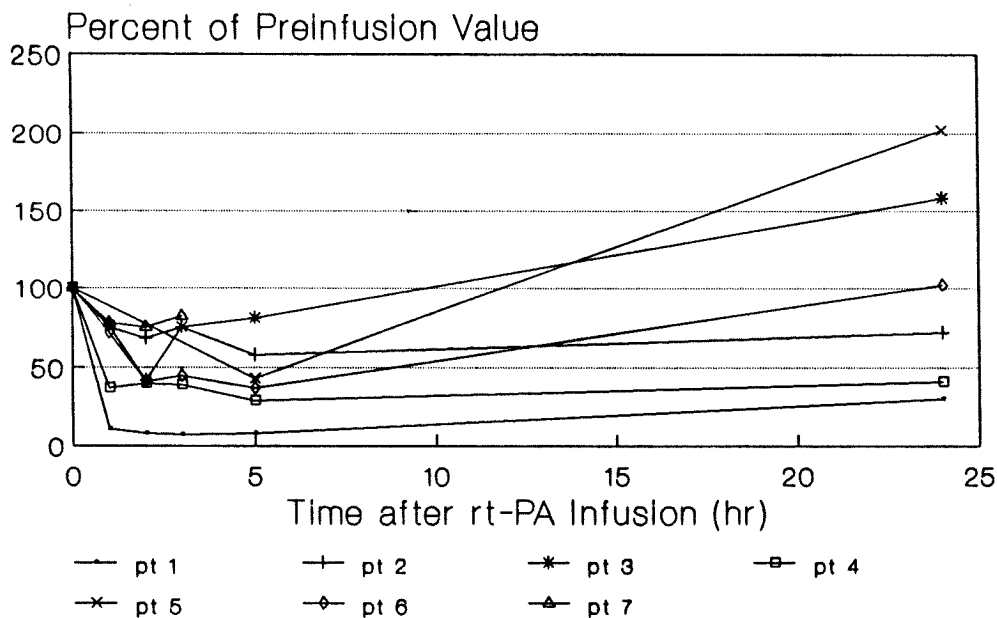


Fig. 1. Level of fibrinogen after infusion of recombinant tissue-type Plasminogen Activator.

Pt=patient

(Table 1).

2) 관동맥조영술은 입원중 사망한 2예를 제외한 5예에서 시행하였으며 평균 19시간에 실시한 첫 관동맥조영술상 모든 예에서 TIMI grade II 이상의 재관류를 보였으며 1예에서는 정상 관동맥의 소견을 보여 퇴원 전 재실시한 관동맥조영술중 ergonovine 유발검사를 실시하였으나 경축이 유발되지는 않았다 (Table 2).

3) rt-PA 투여후 혈청 CK와 CK-MB가 최고치에 도달할 때까지의 시간은 7.2 ± 3.9 시간, 7.4 ± 4.3 시간이었으며, 최고치는 2098 ± 2107 U/L, 728 ± 532 U/L

이었다. rt-PA 투여후 fibrinogen이 최저치에 도달할 때까지의 시간은 3.1 ± 2.0 시간이었으며 최저치는 rt-PA 투여전의 기준치와 비교하여 $42 \pm 21\%$ 이었다 (Fig. 1, Table 3).

4) 합병증을 보면 3예에서 다량의 출혈이 있었으며 출혈 부위는 각각 puncture 부위와 후복막강, puncture 부위, 혈신낭이었다. 1예에서 경색후 협심증 증상이 있어 PTCA를 시술하였으며 1예에서 심근경색증이 재발되었으며 2예에서 심인성 속이 발생하였고 그중 1예에서 박복되는 심실성빈맥이 있었다. 2예가 병원입원중 사망하였으며 1예는 퇴원후 사망

Table 3. Laboratory findings

CK	
time to peak(hr)	7.2± 3.9
max.(U/L)	2908± 2107
CK-MB	
time to peak(hr)	7.4± 4.3
max.(U/L)	728± 532
Fibrinogen	
time to nadir(hr)	3.1± 2.0
min.(%)	42± 21

CK=creatin kinase

하였다(Table 4).

고 찰

1980년 Dewood 등¹⁾에 의하여 대부분의 급성심근경색증은 관동맥의 혈전성 폐색이 원인임이 밝혀졌다. 또한 심근허혈 및 괴사로 인한 좌심실의 기능저하는 경색의 크기에 비례할 뿐 아니라 사망율과도 관계가 있다고 알려져 있다^{2,3)}. 관동맥의 결찰후 재관류에 의한 심근기능의 회복은 관동맥 폐쇄에서 재관류까지의 시간에 좌우되며 적어도 4~6시간 내에 재관류되어야만 심근의 손상을 줄일 수 있다⁴⁾. 초기에 재관류되어야만 급성심근경색증의 사망율을

줄일 수 있음은 streptokinase를 사용한 GISSI(Group Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) trial⁵⁾에서도 입증된 바 있다.

재관류 치료의 목적은 첫째, 막힌 관동맥의 혈류를 수시간내에 재개통하고, 둘째, 좌심실의 기능저하를 줄이며, 셋째, 궁극적으로는 사망율을 줄이는 것이다. 관동맥 재관류의 방법으로는 혈전용해요법, 응급 PTCA, 응급 관동맥우회술 등이 있으며 이중 혈전용해요법이 현재로는 가장 널리 쓰이는 방법이다.

혈전용해제는 전신적 출혈성향을 결정하는 fibrin 선택성에 따라 제 1, 2, 3세대 약물로 분리하기도 하는데 fibrin 선택성이 없는 streptokinase나 urokinase를 제1세대 약물이라하며 fibrin 선택성이 있는 rt-PA와 single chain urokinase type plasminogen activator(scu-PA)를 2세대, 이보다 fibrin 선택성이 더 좋은 것으로 알려진 anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex(APSAC)를 제3세대로 분류한다⁶⁾. 이중 t-PA는 1947년 처음 인체내에서 존재함이 알려졌고 1981년에 와서야 순수하게 분리되었다. 초기에는 human melanoma cell의 배양액에서 추출하였으나 최근에는 유전자 재합성법에 의하여 인공적으로 합성이 가능하게 되어 rt-PA로 불리어지고 있다. rt-PA의 약리작용을 살펴보면 tPA는 정상적인 혈관내피세포에서 생성되는 분자량 70,000 가량의 단백분해효소로서 rt-PA 자체는 불활성 효

Table 4. Events during hospitalization

Patient No.	Major bleeding		Cardiac events	Fatality
	Site	△Hb(mg/dl)		
1	puncture retroperitoneum	7.9	none	none
2	none		none	none
3	none		none	none
4	none		PTCA d/t angina	none
5	none		shock	hopeless discharge
6	puncture	2.7	shock, VT	yes
7	hemopericardium	3.0	pericardiocentesis reinfarction	yes

△HB=difference of hemoglobin after rt-PA

PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty

VT=ventricular tachycardia

소이나 cofactor인 fibrin과 결합하여 활성화 된다. Fibrin-rt-PA 복합체는 fibrin과 결합된 plasminogen을 선택적으로 활성화시켜 plasmin으로 변환시킴으로써 혈전 표면에 있는 fibrin를 용해시키게 되며 혈전 표면으로부터 떨어져나온 free plasmin은 α_2 -antiplasmin에 의하여 빠른 시간내에 불활성화 된다⁷⁾. 이러한 fibrin 선택성은 상대적이며 현재 급성심근경색증에서 사용되는 용량에서는 경도의 전신적 용해상태(lytic state)를 이루는 것으로 알려져 있다⁸⁾. rt-PA는 초기의 임상연구에 사용되던 double chain form과 1987년부터 사용되어온 single chain form이 있는데 single chain form은 double chain form에 비하여 대량 생산이 가능하며 전신적인 fibrinogen 용해효과는 적으나 혈액내에서 제거율이 빨라 용량을 약 25~50% 증가하여야 되는 것으로 알려져 있다⁹⁾. rt-PA는 streptokinase와는 달리 항원성이 없으며 동물실험에서 IV rt-PA 사용시 관동맥 혈전용해는 10분내에 일어나는 것으로 알려져 있다.

혈전용해법의 목적인 재관류, 좌심실 기능호전, 사망률감소의 세가지 측면에서 rt-PA와 다른 혈전용해제를 비교하여 보면 다음과 같다.

IV rt-PA의 재관류율은 약 60~80%¹⁰⁻¹⁵⁾로써 이는 IV streptokinase나 IV urokinase의 35~65%^{13,16-18)}보다 높으며 Intracoronary(IC) streptokinase나 urokinase의 70~80%¹⁹⁻²²⁾와 비슷한 성적이다. 본연구에서는 관동맥조영술을 시행한 모든 예에서 재관류의 소견을 보였으나 첫 관동맥조영술을 시행한 시간이 지연되어 자연적인 혈전용해가 같이 일어났을 가능성을 배제할 수 없다.

혈전용해요법후 좌심실기능의 호전 여부에는 서로 상반된 보고들이 있는데, Western Washington Intracoronary Streptokinase trial에서는 증상 시작 평균 4.6시간에 IC Streptokinase 투여 후 8주째 측정한 좌심실 구혈율과 국소기능은 대조군에 비하여 차이가 없었다²⁰⁾. IV Streptokinase와 IV rt-PA를 비교한 TIMI phase I trial에서도 입원과 퇴원전 실시한 좌심실조영술상 좌심실의 구혈율에는 차이가 없었으나 국소기능은 의미있게 증가하였다²³⁾. 이는 재관류후 정상 심근의 보상성과운동(compensated hyperkinesia)이 감소하여 좌심실 구혈율에는 변화가 없었던 것으로 생각할 수도 있으나 그외의 대부분의 연구

에서 좌심실의 기능호전을 보였다. rt-PA의 경우 Guerci등²⁴⁾은 증상 시작 평균 4시간에 IV rt-PA를 투여한 군과 대조군을 제10일째 좌심실조영술로 비교하여 rt-PA로 치료한 군에서 좌심실구혈율이 더 좋음을 보고하였고(53.2% vs 46.4%), O'Rourke²⁵⁾ 등은 증상 시작 평균 2.5시간에 IV rt-PA를 투여한 군에서 대조군에 비하여 21일째 좌심실조영술상 좌심실구혈율이 더 좋음을 보고하였다(62% vs 54%).

사망율에 있어서는 혈전용해요법후 좌심실기능이 호전되지 않았던 경우에도 사망율이 감소하는 것으로 보고되는데 그 이유로는 재관류시 일어나는 출혈, 부종등에 의하여 심근경색 부위의 탄성이 감소되고 심근경색 부위의 혈관들이 재개통되어 혈액으로 채워짐으로써 지주(stent) 역할을 하여 좌심실의 확장을 막기 때문에 이로인한 좌심실의 부전이 감소된다는 가설과, 재관류에 의한 전기적 안정상태(electrical stability)에 의하여 치명적인 부정맥이 감소한다는 설, 경색관련동맥이 재관류되어 다른 살아있는 심근(viable myocardium)부위에 측부혈관으로 작용하여 다른 관상동맥의 폐색으로부터 심근을 보호하기 때문이라는 설 등이 있다²⁶⁾. 위에 예로든 Western Washington Intracoronary Streptokinase trial에서 치료군과 대조군의 1개월 사망율은 각각 4%와 11%이었으며 1년 사망율은 각각 8%와 15%이었다^{20, 27)}. rt-PA를 이용한 Guerci등²⁴⁾등의 보고와 European Cooperative trial²⁸⁾에서의 사망율은 대조군과 비교하여 각각 5.6% vs 7.6%, 2.8% vs 5.7%로서 rt-PA 치료군에서 유의한 사망율의 감소를 보였다. 따라서 급성심근경색증의 사망율은 과거의 기존요법에 의한 사망율 10%에 비하여 혈전용해요법의 도입으로 약 3~5%로 사망율의 감소를 보였다.

혈전용해요법의 가장 중요한 합병증은 출혈로서 다량출혈(Major bleeding)은 보고자에 따라서 0~21%를 보고하고 있으나 치명적인 뇌출혈은 0~2%를 보고하고 있다^{29,30)}. 출혈은 약 80%에서 혈관 puncture 부위에서 발생하므로 puncture시 각별한 주의를 요하며 TIMI I trial에서의 심도자술 삽관부위의 출혈, 혈종, 혈반등의 생성율은 rt-PA 사용시 66%, streptokinase 사용시 67%이었다¹³⁾. 혈액응고상태를 보기위하여 측정하는 fibrinogen의 감소나 FDP의 증가는 실제적으로 출혈이나 재관류율과는 상관관계가

없는 것으로 알려져 있으며 rt-PA 치료후 fibrinogen의 최저치는 치료전 기준치의 약 50~80%인 것으로 보고되고 있다¹⁰⁻¹⁵⁾. 본 연구에서는 다량 출혈이 7예중 3예에서 발생하였으며 최저 fibrinogen치는 42%로서 다른 보고보다 높은 출혈성향을 보였는데 이는 본 연구에서 사용한 rt-PA의 용량인 100mg이 한국인의 체구에 비하여 너무 과다 용량이 아닌가 생각된다.

일단 재관류후 혈관의 재협착율은 입원 기간중 10~20%^{3,33,34)}로서 어느 특정 혈전용해제보다는 치료시작 90분후 경색관련동맥의 잔여 협착도와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 7예중 1예에서 첫 경색 부위와 동일한 부위에 경색이 재발되어 재협착되었을 것으로 생각된다. 또한 혈전용해제는 혈전의 생성을 예방하지는 못하므로 heparin을 3일 내지 5일간 사용하여야 하며 혈소판억제제인 aspirin을 같이 투여하는 것이 바람직하다.

결 론

저자들은 1988년 5월부터 1989년 3월까지 7예의 급성심근경색 환자에서 96±6mg의 rt-PA를 정맥투여하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 평균 연령은 65세로서 전벽경색이 5예, 하벽경색이 2예이었다.

2) 관동맥조영술을 실시한 5예 모두에서 재관류의 소견을 보였다.

3) rt-PA 투여후 CK의 최고치는 2908±2102 U/L로서 7.2±3.9 시간에 최고치에 도달하였다. Fibrinogen의 최저치는 rt-PA 투여전 값의 42±21%이었다.

4) 3예에서 다량 출혈이 있었으며 1예에서 심근경색증이 재발하였고 3예에서 사망하였다.

결론적으로 rt-PA는 경색관련동맥 재관류에 유용한 치료제이나 향후 더 많은 연구를 통하여 한국인에 적절한 투여방법 및 용량의 정립이 요망된다.

References

- 1) Dewood MA, Spores J, Notske RN, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT : Prevalence

of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 303 : 897, 1980

- 2) Geltman EM, Ehsani AA, Campbell MK, et al : The influence of location and extent of myocardial infarction on longterm ventricular arrhythmia and mortality. *Circulation* 60 : 805, 1979
- 3) Multicenter Postinfarction Research Group : Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 309 : 331, 1983
- 4) Laffel GL, Braunwald E : Thrombolytic therapy : A new strategy of treatment of acute myocardial infarction (Part 1 and 2). *N Engl J Med* 311 : 770, 1985
- 5) GISSI : Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1 : 397, 1986
- 6) Runge MS, Quertermous T, Harber E : Plasminogen activators. The Old and the New. *Circulation* 79 : 217, 1989
- 7) Collen D : On the regulation and control of fibrinolysis : Edward Kowalski Memorial Lecture. *Thromb Haemost* 43 : 77, 1980
- 8) Collen D : Human tissue-type plasminogen activator : From the laboratory to the bedside. *Circulation* 72 : 18, 1985
- 9) Garabedian HD, Gold HK, Leinbach RC, et al : Comparative properties of two clinical preparations of recombinant human tissue-type Plasminogen Activator in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 9 : 599, 1987
- 10) Mueller HD, Rao AK, Forman SA, TIME Investigators : Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) : Comparative studies of coronary reperfusion and systemic fibrinogenolysis with two forms of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 10 : 479, 1987
- 11) Collen D, Topol EJ, Tiefenbrunn AJ, et al : Coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator : A prospective randomized placebo-controlled trial. *Circulation* 70 : 1012, 1984

- 12) Williams DO, Borner J, Braunwald E, et al : *Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction : A report from the NHLBI thrombolysis in myocardial infarction trial. Circulation* 73 : 338, 1986
- 13) The TIMI Study Group : *The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. N Engl J Med* 312 : 932, 1985
- 14) Verstraete M, Bernard R, Bory M, et al : *Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activators versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Lancet* i : 842, 1985
- 15) Verstraete M, Bleifeld W, Brower RW, et al : *Double-blind randomized trial of intravenous tissue-type plasminogen activator versus placebo in acute myocardial infarction. Lancet* ii : 965, 1985
- 16) Rogers WJ, Mantle JA, Hood WP, et al : *Prospective randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. Circulation* 68 : 1051, 1983
- 17) Spann JF, Sherry S, Carabello BA, et al : *Coronary thrombolysis by intravenous streptokinase in acute myocardial infarction : Acute and follow-up studies. Am J Cardiol* 53 : 655, 1984
- 18) Mathy DG, Schofer J, Sheehan FH, et al : *Intravenous urokinase in acute myocardial infarction. Am J Cardiol* 55 : 878, 1985
- 19) Merx W, Dorr R, Rentrop P, et al : *Evaluation of the effectiveness of intracoronary streptokinase infusion in myocardial infarction : Postprocedure management and hospital course in 204 patients. Am Heart J* 102 : 1181, 1981
- 20) Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, et al : *Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. N Engl J Med* 309 : 1477, 1983
- 21) Tennant H, Kano Y, Takizawa I, Hirano, et al : *Intracoronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction : Comparison of the efficacy of urokinase with streptokinase. Circulation* 69 : 756, 1984
- 22) Sato H, Yamagata T, Sueda T, et al : *Effects of intracoronary thrombolysis therapy on left ventricular function after acute myocardial infarction. Jpn Circ J* 49 : 616, 1985
- 23) Sheehan 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 Phase I) trial. Circulation* 75 : 817, 1987
- 24) Guerri 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* 317 : 1613, 1987
- 25) O'Rourke M, Norris R, for Sydney/Auckland TICO Group : *Thrombolysis in coronary occlusion (TICO) group. Improved LV ejection fraction at 21 days following coronary occlusion treated by early intravenous rt-PA infusion (abstract). J Am Coll Cardiol* ii : 105A, 1988
- 26) Braunwald E : *Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Circulation* 79 : 441, 1989
- 27) Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, et al : *The Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction : A 12-month follow-up report. N Engl J Med* 312 : 1073, 1985
- 28) Van de Werf F : *For the investigators of the European Cooperative Study Group for recombinant tissue-type plasminogen activator : Lessons from the European Cooperative recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) versus placebo trial. J Am Coll Cardiol* 12 : 14A, 1988
- 29) Rentrop KP : *Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Circulation* 71 : 627,

1985

- 30) Ganz W, Geft I, Shah PK, et al : *Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. Am Heart J* 101 : 4, 1981
- 31) Anderson JL, Marshall HW, Bray BE, et al : *A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. N Engl J Med* 308 : 1312, 1983
- 32) Chesbro 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. Circulation* 76 : 142, 1987
- 33) Harrison DG, Ferguson DW, Collins SM, et al : *Re-thrombosis after reperfusion with streptokinase : Importance of geometry of residual lesions. Circulation* 69 : 991, 1984
- 34) Leiboff RH, Katz RJ, Wasserman AG, et al : *A randomized angiographically controlled trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. Am Heart J* 102 : 1159, 1981