

Estudo Brasileiro com Alteplase no Infarto Agudo do Miocárdio - EBRALT

Michel Batlouni, Sérgio do Carmo Jorge, Leopoldo Soares Piegas e investigadores do EBRALT

São Paulo, SP

Objetivo – Avaliar prospectivamente os efeitos do rt-PA (alteplase), administrado por via intravenosa (IV) até 6h após início da dor, na perviabilidade da artéria responsável pelo infarto agudo do miocárdio (IAM), na morbimortalidade, nas reações adversas e nas complicações.

Métodos – Estudo multicêntrico, aberto, não comparativo, envolvendo 139 pacientes com diagnóstico de IAM, com menos de 6h de duração. O rt-PA foi administrado por via IV, na dose de 100mg, assim distribuída: 10mg nos 2min iniciais, 50mg em 58min e 40mg em 120min. Os pacientes receberam, ademais, heparina via IV (5.000UI iniciais e 1.000UI/h, durante 24h), aspirina (500mg no 1º dia e, a seguir, 100mg/dia) e dipiridamol (75mg, 3 vezes ao dia), durante período de internação. Estudo cinecoronariográfico foi realizado em 129 (93%) pacientes, dentro da 1ª semana do IAM.

Resultados – As idades dos pacientes variaram de 29 a 85 (média $56,6 \pm 10,3$) anos, sendo 80% do sexo masculino. A artéria responsável pelo IAM estava pérvia (fluxo TIMI II e III) em 92/129 (71%) pacientes, os quais apresentaram fração de ejeção média (FEm) = $50 \pm 14\%$, valor esse maior do que o dos pacientes com fluxo TIMI 0 e I (FEm = $44 \pm 14\%$). Reinfarto foi diagnosticado em 9 (6,4%) pacientes durante o período de internação hospitalar. Nesse período, ocorreram 9 (6,4%) óbitos. Hemorragias menores foram observadas em 19 (12%) pacientes e hemorragias maiores em 3 (2%) casos. Nenhum paciente apresentou acidente vascular cerebral.

Conclusão – A terapêutica com rt-PA no IAM associou-se a elevado índice de reperfusão da artéria responsável pelo infarto, com melhora da função ventricular esquerda e baixa incidência de reinfarto e de mortalidade hospitalar, bem como de complicações.

Palavras-chave: Ebralt, fibrinolítico, alteplase, infarto do miocárdio

Brazilian Study with Alteplase in Acute Myocardial Infarction - "Ebralt"

Purpose – Prospective evaluation of the effects of the intravenous administration of rt-PA (Alteplase) up to 6 hours after the pain onset on the patency of the AMI related artery, mortality, adverse reactions and complications.

Methods – Open, multicenter, non-comparative study involving 139 patients with diagnosis of AMI, with less than 6h of duration. The rt-PA was intravenously administered, in a dose of 100mg, as follows: 10mg in the 1st 2min, 50mg in 58min and 40mg in 120min. In addition, the patients received intravenous heparin (5000 IU at first and then, 1000 IU/hour, for 24h), aspirin (500mg in the 1st day and then, 100mg/day) and dipyridamole (75mg, three times a day), during the hospitalization period. The angiographic study was performed in 129 (93%) patients, within the 1st week of AMI.

Results – The age of the patients ranged from 29 to 85 (mean 56.6 ± 10.3) years. The related artery for the AMI was patent (TIMI II and III flow) in 92/129 (71%) patients, with a mean ejection fraction of $50 \pm 14\%$, a value higher than that exhibited by patients with TIMI 0 and I flow (average ejection fraction = $44 \pm 14\%$). Reinfarction was diagnosed in 9 (6.4%) patients during the hospitalization period. During this period, there were 9 (6.4%) deaths. Minor hemorrhages were observed in 19 (12%) patients and major hemorrhages in 3 (2%) cases. No patient experienced stroke.

Conclusion – The administration of the rt-PA therapy in the AMI was associated to a high reperfusion index of the related artery for the infarction, with improved left ventricular function and low incidence of reinfarction and in-hospital mortality, as well as, complications.

Key-words: fibrinolytic, alteplase, acute myocardial infarction

Arq Bras Cardiol, volume 65 (nº 2), 175-179, 1995

O emprego dos agentes trombolíticos na terapêutica do infarto agudo do miocárdio (IAM) está atualmente bem estabelecido. Estudos multicêntricos, prospectivos duplo-cegos e randomizados¹⁻⁹, demonstraram consistentemente que a utilização desses fármacos nas primeiras horas do IAM se associa a significativa redução da mortalidade e melhora da função ventricular esquerda. A terapêutica trombolítica é relativamente segura, desde

que observadas as precauções e contra-indicações, e tem um benefício/custo elevado, porém, é ainda pouco utilizada em muitos países¹⁰⁻¹³. Os estudos de Ketley e Woods¹² no Reino Unido e de Pfeffer e col¹¹ nos Estados Unidos da América mostraram que a terapêutica trombolítica é atualmente empregada em 35 a 50% dos pacientes com IAM. Contudo, entre 13 e 77% dos pacientes não são ainda tratados¹³.

Em nosso meio, esse procedimento tornou-se rotineiro em hospitais de cardiologia ou em unidades cardiológicas de hospitais de referência, porém não em hospitais comunitários ou pronto socorros e clínicas não especializados. Nesses últimos, os pacientes recebem o tratamento convencional e aí permanecem ou são transportados para centros especializados, inviabilizando ou retardando a administração do trombolítico.

Este ensaio multicêntrico brasileiro, incluindo tanto hospitais de cardiologia como centros não especializados, teve como objetivo avaliar, prospectivamente, os efeitos do rt-PA (alteplase), administrado por via intravenosa até 6h após início do evento agudo, na perviabilidade da artéria responsável pelo IAM, e na morbimortalidade, reações adversas e complicações.

Métodos

O ensaio foi multicêntrico, prospectivo, aberto, não comparativo e envolveu 139 pacientes e 8 Instituições, no período de janeiro/92 a maio/93.

A inclusão no estudo obedeceu aos seguintes critérios: 1) dor retroesternal ou precordial intensa, típica de isquemia miocárdica, levando à admissão hospitalar, com duração de 30min, pelo menos, e evolução (início do quadro agudo) <6h; 2) supradesnivelamento do segmento ST ≥ 3 mm em precordiais V₁-V₄ e/ou 2mm em V₅-V₆, ou D_{II}, D_{III}, aVF, persistente após uso de nitrato sublingual; 3) idades entre 18 e 75 anos, ambos os sexos, qualquer raça ou cor. Os pacientes ou responsáveis deviam estar capacitados a dar o consentimento pós-informação para receber o tratamento proposto e serem submetidos a cinecoronariografia.

Foram considerados critérios de exclusão: massagem cardíaca prolongada ou traumática; vigência de tratamento com anticoagulante oral; diátese hemorrágica; hemorragia digestiva ou urogenital, acidente vascular cerebral, cirurgia de grande porte há menos de 3 meses; traumatismo recente, especialmente craniano; atrito pericárdico; hipertensão arterial não controlada (pressão arterial diastólica >110mmHg); insuficiência hepática ou renal grave; pneumopatia grave; pancreatite aguda; mulher em idade fértil.

A dose total de rt-PA (Alteplase)* foi 100mg, administrados via intravenosa (IV), da seguinte forma: 10mg em bolus nos 2min iniciais; 50mg em 58min;

40mg restantes em 120min. Uma hora antes de terminar a administração do rt-PA, foram aplicados via IV 5.000UI de heparina sódica purificada (Roche). A administração contínua de heparina foi iniciada ao término da aplicação do rt-PA, na dose de 1.000 UI/h, durante 24h (24.000 UI de heparina diluídas em 250ml soro glicosado a 5%, cerca de 10ml/h). Procurou-se manter o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) em torno de 2 a 2,5 vezes o valor normal. Ácido acetil-salicílico foi utilizado a partir do 1º dia (500mg macerados, via oral), e mantido durante o transcorrer do estudo, na dose de 100mg/dia. Dipyridamol foi empregado na dose de 75mg, 3 vezes ao dia, via oral, desde o 1º dia e mantido durante o estudo. A utilização de outros fármacos - nitratos, β -bloqueadores, digitálicos, inotrópicos não-digitálicos, diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, etc - ficou a critério de cada investigador, de acordo com a necessidade.

As avaliações clínicas foram realizadas durante todo o período de internação hospitalar, tanto nas unidades de atendimento de urgência, quanto nos hospitais de cardiologia. Incluíam anamnese e exame físico completos, com especial atenção à dor isquêmica, arritmias, insuficiência cardíaca e complicações hemorrágicas.

As avaliações eletrocardiográficas foram realizadas: no momento da admissão do paciente na unidade de emergência; após uso de nitrato sublingual; durante e imediatamente após a administração de alteplase; de 12/12h nos primeiros 4 dias e, a seguir, diariamente até a alta hospitalar. Estudo radiográfico de tórax (PA e perfil) foi executado no 1º dia de internação. Dosagens de CKMB foram realizadas de 4/4h nas primeiras 24h e de 12/12h nas 24h subseqüentes. O pico enzimático e o período de tempo até o pico foram determinados.

Antes da administração de alteplase realizou-se hemograma completo e determinação do TTPa, repetindo-se esta seqüencialmente até o término da administração de heparina, bem como em qualquer ocasião ou presença de hemorragia.

A avaliação clínica de reperfusão baseou-se na positividade de dois ou mais dos seguintes critérios: a) melhora da dor; b) redução de mais de 50% da elevação inicial do segmento ST, até 3h após início do tratamento; c) pico precoce de CKMB; d) aparecimento de arritmias de reperfusão; e) desaparecimento precoce de bloqueio atrioventricular ou intraventricular.

O diagnóstico de reinfarto baseou-se em pelo menos dois dos seguintes critérios: a) reaparecimento de dor precordial típica; b) novo supradesnivelamento do segmento ST na mesma região; c) nova elevação da CKMB; d) ausência de alívio de dor recorrente ou de melhora do quadro eletrocardiográfico com nitratos sublinguais. Nesses casos, utilizou-se nova dose de alteplase, com os mesmos critérios do primeiro tratamento.

Cinecoronariografia foi realizada entre o 2º e 7º dias do evento agudo e teve como objetivo primário avaliar a

recanalização da artéria relacionada ao infarto. O grau de reperfusão foi classificado de acordo com os critérios do *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I*¹⁴. Foi calculada, também, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) e feita a comparação entre os pacientes reperfundidos e não-reperfundidos. Para tanto, foi utilizado o teste "t" de Student, com nível de significância de 5% (p<0,05).

Resultados

Cento e trinta e nove pacientes foram incluídos no estudo. As idades variaram de 29 a 86, (média 56,6±10,3) anos e 111 (80%) pacientes eram do sexo masculino. Quanto aos antecedentes, 86 (62%) pacientes eram tabagistas, 68 (49%) hipertensos, 25 (18%) diabéticos, 24 (17%) tinham infarto miocárdico prévio, e 6 (4%) tinham sido submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica.

O IAM era de localização anterior em 61 (44%) pacientes e inferior ou ântero-lateral em 78 (56%). Os dados de frequência cardíaca e pressão arterial à admissão estão expressos no quadro I.

A administração do trombolítico foi iniciada na 1ª hora do evento agudo em 38 (27%) pacientes, entre 1 e 2h em 28 (20%), entre 2 e 4h em 53 (38%) e entre 4 e 6h em 20 pacientes (14%).

Critério clínico de reperfusão foi observado em 84 (60%) pacientes; critério eletrocardiográfico em 95 (68%), com arritmias de reperfusão em 27 casos; e critério laboratorial em 78 (56%) pacientes. A presença de dois critérios positivos foi documentada em 111 (80%) casos.

Foram submetidos a estudo cinecoronariográfico dentro da 1ª semana de internação hospitalar, 129 (93%) pacientes. Em 41 (32%) nos primeiros 3 dias e em 88 (68%) entre o 4º e 7º dias. Os achados cinecoronariográficos estão expostos no quadro II.

A artéria relacionada ao infarto estava totalmente

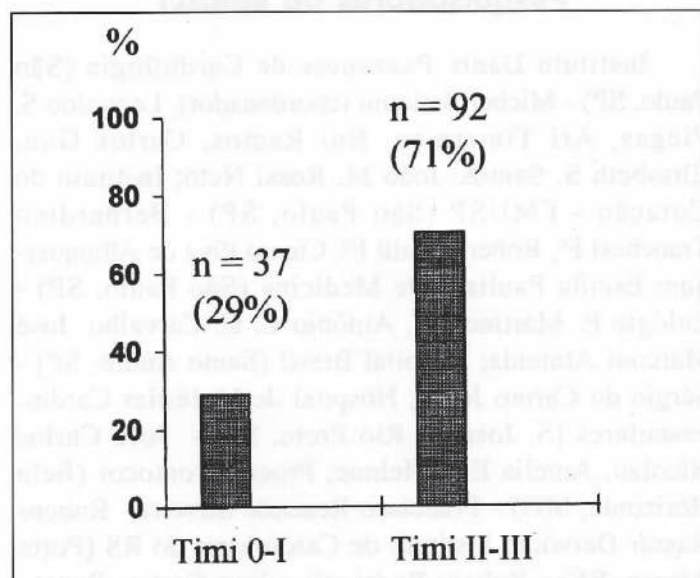


Fig. 1 - Fluxo da artéria relacionada ao infarto

Quadro I - Dados de frequência cardíaca e pressão arterial à admissão hospitalar

	Pacientes	
	Nº	%
<i>Frequência cardíaca (bpm)</i>		
< 60	12	9
60-99	106	76
>100	21	15
<i>Pressão arterial (mmHg)</i>		
<i>Sistólica</i>		
<100	7	5
100-175	124	89
>175	8	6
<i>Diastólica</i>		
<85	65	47
85-109	51	35
>109	23	16

Quadro II - Achados cinecoronariográficos

	Pacientes	
	N	%
<i>Comprometimento obstrutivo</i>		
Descendente anterior	37	29
Coronária direita	28	22
Circunflexa	6	5
Multiarterial	56	43
<i>Sem obstrução significante</i>	2	1
	129	100,0

Quadro III - Fração de ejeção pela ventriculografia esquerda

	Paciente (n)	Não reperfundidos	Reperfundidos
Global	114	44±14% (n=31)	50±14% (n=83)
IAM inferior	62	48±14% (n=19)	56±11% (n=43)*
IAM anterior	52	39±13% (n=12)	43±14% (n=40)

* p= 0,02

ocluída (TIMI 0) em 33 (26%) pacientes e aberta em 96, com fluxo classificado como TIMI 3 em 79 (61%), TIMI 2 em 13 (10,0%) e TIMI 1 em 4 (3%) (fig. 1).

Dos 129 pacientes submetidos à cinecoronariografia, em 114 realizou-se cálculo da FE pela ventriculografia esquerda. Os dados relativos a essa variável, nos pacientes reperfundidos ou não, encontram-se no quadro III. Embora os valores das médias das FE fossem maiores nos pacientes reperfundidos, as diferenças não alcançaram significância estatística, exceto no grupo de pacientes com infarto inferior/outros (p= 0,02).

Vinte e quatro (17%) pacientes tiveram hipotensão arterial (caracterizada como queda da pressão arterial sistólica ≥10mmHg quando comparados os valores pré e pós-administração do trombolítico), controlada com medicação. Hemorragias menores ocorreram em 17 (12%) casos e hemorragias maiores (assim consideradas as que necessitaram reposição sanguínea) em 3 (2%). Em 2 pacientes, o episódio hemorrágico foi adequadamente

controlado com transfusão sangüínea, e o 3º veio a falecer de choque hemorrágico, resultante de sangramento em local de punção arterial para procedimento intervencionista, por se recusar a receber transfusão, devido a motivos religiosos. Nenhum paciente apresentou acidente vascular cerebral. A administração de rt-PA necessitou ser interrompida em 2 pacientes, devido à ocorrência concomitante de choque cardiogênico e fibrilação ventricular.

Reinfarto, caracterizado por retorno de dor precordial e de alterações eletrocardiográficas, ocorreu em 9 (6,4%) pacientes. Desses, 1 recebeu nova dose de alteplase, 1 recebeu estreptoquinase, 5 foram submetidos a angioplastia de salvamento e 2 permaneceram em tratamento clínico. Dois pacientes desse subgrupo faleceram.

Durante o período de observação dos pacientes (fase hospitalar) ocorreram 9 óbitos, correspondendo a 6,4% do total de pacientes que participaram do estudo. Choque cardiogênico foi a causa principal e imediata do óbito em 7 pacientes. Fibrilação ventricular primária e choque hemorrágico (por sangramento no local da punção arterial para angioplastia, em paciente que não permitiu reposição sangüínea por motivos religiosos) foram as causas dos 2 óbitos restantes. Não houve diferença na mortalidade em relação à localização anterior ou inferior do infarto.

Discussão

A demonstração de que a oclusão coronária associada ao IAM tem a participação de um trombo em até 90% dos casos^{15,16} e que a área final de necrose miocárdica pode ser limitada através de recanalização precoce^{17,18} levou à utilização da terapêutica trombolítica na fase aguda do infarto. Atualmente está bem estabelecido, através de diversos ensaios multicêntricos, randomizados e controlados, envolvendo dezenas de milhares de pacientes¹⁻⁹, que a terapêutica trombolítica, iniciada em tempo hábil, restabelece freqüentemente a perviabilidade do vaso responsável pelo IAM, reduz a mortalidade e preserva a função ventricular esquerda. Esses agentes revolucionaram a terapêutica do IAM, e seu emprego por via IV aumentou rapidamente nos últimos anos, embora ainda subutilizado.

Este é o primeiro estudo prospectivo, com avaliação angiográfica, sobre a utilização de um trombolítico, realizado em nosso meio, envolvendo tanto hospitais de cardiologia (centros de referência), como hospitais comunitários. O agente utilizado foi um ativador tecidual do plasminogênio (alteplase) que tem seletividade para o coágulo e é destituído de propriedade antigênica. A posologia e o tempo de administração do fármaco obedeceram a critérios vigentes à época do planejamento do estudo. A administração do trombolítico foi iniciada até 2h após o início da dor, em quase metade dos casos, e até 4h em 85% dos pacientes.

Como o estudo não teve grupo controle, seus

resultados necessitam ser cotejados com os da literatura. O índice de perviabilidade (TIMI 2 e 3) da artéria relacionada ao infarto neste estudo (71%), no exame cinecoronariográfico realizado dentro da 1ª semana após a administração do trombolítico, foi similar aos observados no "Ensaio Australiano"¹⁹ (70% após 1 semana), no TIMI I¹⁴ (62% após 90min) e no "Estudo Cooperativo Europeu"²⁰ (70% após 75-90min). Todavia, foi menor do que o relatado em outros estudos que utilizaram a mesma dose de rt-PA (100mg)²¹⁻²⁴, ou dose de 150mg²⁵, todos com estudo angiográfico realizado após 60-90min.

A melhora da função ventricular esquerda, avaliada pela FE, nos pacientes com fluxo TIMI II e III na artéria responsável pelo IAM, em comparação com os pacientes com fluxo TIMI 0 e I, confirma a experiência mundial de que a administração precoce de trombolítico contribui para a prevenção da disfunção miocárdica.

O índice de reinfarto neste estudo (6,4%) está de acordo com os dados da literatura²⁵⁻²⁷. E o índice de mortalidade hospitalar (6,4%) pode ser considerado satisfatório, quando cotejados com outros dados da era trombolítica²⁵⁻²⁷.

As complicações associadas à terapêutica trombolítica neste estudo foram de pequena magnitude, na grande maioria dos casos. Hipotensão arterial, registrada em 24 (17%) pacientes, foi facilmente controlada com medicação. Os episódios hemorrágicos foram habitualmente menores (20 casos, 17%). Hemorragias importantes, assim consideradas as que necessitaram reposição sangüínea, ocorreram em 3 casos (2%), resultando choque e óbito em apenas um paciente.

Em conclusão, os resultados deste estudo mostraram que a terapêutica precoce com rt-PA (alteplase) associou-se a elevado índice de reperfusão da artéria responsável pelo infarto, com melhora da função ventricular esquerda e baixa incidência de reinfarto e de mortalidade hospitalar, bem como de complicações.

Pesquisadores do EBRALT

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (São Paulo, SP) - Michel Batlouni (coordenador), Leopoldo S. Piegas, Ari Timerman, Rui Ramos, Carlos Gun, Elisabeth S. Santos, João M. Rossi Neto; Instituto do Coração - FMUSP (São Paulo, SP) - Bernardino Tranchesí Fº, Roberto Kalil Fº, Cícero Piva de Albuquerque; Escola Paulista De Medicina (São Paulo, SP) - Eulógio E. Martinez Fº, Antônio C. C. Carvalho, José Marconi Almeida; Hospital Brasil (Santo André, SP) - Sérgio do Carmo Jorge; Hospital de Moléstias Cardiovasculares (S. José do Rio Preto, SP) - José Carlos Nicolau, Amélia Elis Mehme; Procor/Prontocor (Belo Horizonte, MG) - Francisco Rezende Silveira, Rubens Nassar Darwich; Instituto de Cardiologia do RS (Porto Alegre, RS) - Rubem Rodrigues, Iran Castro, Renato Cecin Vaz, Roberto Azevedo, Nelson Carvalho Nonohay;

Hospital Evangélico, Hospital do Coração, Santa Casa de Misericórdia (Curitiba, PR) - Mário Maranhão, Ricardo Gama Monteiro, Sônia Perreto; Centrocór (Campinas, SP) - Maurício S. Goudbaum.

Análise de ECG - Hélio Schwartz, Helena D. Abrahão (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia).

Análise de Cinecoronariografia - Luiz Alberto P. Mattos (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia).

Referências

1. GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) - Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; i: 397-401.
2. ISAM (Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction) 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* 1986; 314: 1465-71.
3. AIMS (APSAC Intervention Mortality Study) Trial Study Group - Effects of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988; i: 545-9.
4. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group - Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; II: 349-60.
5. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR for the ASSET (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis) Study Group - Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction (ASSET). *Lancet* 1988; ii: 525-30.
6. Rossi P, Bolognese L on behalf of Urochinasí per via Sistemica nell'Infarto Miocardico (USIM) Collaborative Group - Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 585-92.
7. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group - ISIS-3 - A randomized trial of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41, 299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
8. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group - Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 767-72.
9. LATE Study Group - Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-66.
10. Muller DWM, Topol EJ - Selection patients with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 949-60.
11. Pfeffer MA, Moye LA, Braunwald E et al - Selection bias in the use of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 1991; 266: 528-32.
12. Ketley D, Woods KL - Impact of clinical trials on clinical practice: Example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 891-4.
13. Becker RC - Late thrombolytic therapy: mechanism of benefit and potential risk among patients treated beyond 6 hours. *Coronary Artery Dis* 1993; 4: 293-304.
14. 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. *Circulation* 1987; 76: 142-54.
15. De Wood MA, Spores J, Notske R et al - Prevalence of total occlusion during the early hours of transmural infarction. *N. Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
16. Rentrop KP - Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 71: 627.
17. Ganz W, Buchbinder N, Marcus H et al - Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 101: 4.
18. Mathey DG, Kuck KH, Tilsner V, Krebber MJ, Bleifeld W - Non-surgical coronary artery recanalization in acute transmural myocardial infarction. *Circulation* 1981; 63: 489.
19. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group - Coronary thrombolysis and myocardial salvage by tissue plasminogen activator given up to 4 hours after onset of myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1: 203-8.
20. Verstraete M, Bory M, Collen D et al - European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator - Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985; 1: 842-7.
21. McNeil AJ, Shannon JS, Cunningham SR et al - A randomized dose ranging study of recombinant tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1988; 296: 1768-71.
22. Simoons ML, Arnold AER, Betriu A et al - Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: No additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988; 1: 197-203.
23. TIMI Study Group - Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-27.
24. TIMI Research Group - The comparison of immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction (TIMI IIa). *JAMA* 1988; 260: 2849-58.
25. Collen D, Lijnen HR, Todd PA, Goa KL - Tissue-type plasminogen activator. A review of its pharmacology and therapeutic use as a thrombolytic agent. *Drugs* 1989; 38: 346-88.
26. Cairns JA, Fuster V, Kennedy JW - Coronary thrombolysis. *Chest* 1992; 102: 482S-507S.
27. 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 randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.