

急性心筋梗塞の再灌流療法における 先行経静脈的血栓溶解療法の影響

Impact of Intravenous Thrombolysis Prior to Percutaneous Coronary Intervention in Reperfusion Therapy for Acute Myocardial Infarction

宇都 健太*¹
太田 吉実
水野 雅之
中村 彩子
中島りつ子
遠藤 康弘
笠貫 宏*²

Kenta UTO, MD*¹
Yoshimi OTA, MD
Masayuki MIZUNO, MD
Ayako NAKAMURA, MD
Ritsuko NAKAJIMA, MD
Yasuhiro ENDOH, MD, FJCC
Hiroshi KASANUKI, MD, FJCC*²

Abstract

Objectives. To elucidate the effectiveness and safety of intravenous thrombolysis(IVT)with mutant tissue plasminogen activator prior to percutaneous coronary intervention(PCI)in patients with acute myocardial infarction.

Methods. Ninety consecutive patients were recruited with the following criteria: acute myocardial infarction with ST segment elevation or bundle branch block on electrocardiography, admission within 6 hr from onset, age of ≤ 80 years and without previous PCI or coronary bypass graft surgery. They were divided into two groups. Group IV consisted of 53 patients treated with IVT prior to PCI and Group D consisted of the other 37 patients with direct PCI. Mutant tissue plasminogen activator, monteplase, was administered with a dose of 27,500 U/kg in Group IV(maximum injection dose, 160 × 10⁴U) The clinical features and in-hospital outcome were compared between the two groups.

Results. Patients in Group IV acquired earlier reperfusion estimated by electrocardiography recovery at 60 min after admission and higher Thrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI)flow grade on the first coronary angiogram(TIMI 2 or 3 flow rate; Group IV vs Group D = 75% vs 35%, *p* < 0.0001). The duration from onset to TIMI 3 flow grade was not significantly different between Group IV and Group D(230 vs 260 min, *p* = 0.15). The incident of ST segment re-elevation with chest pain at recanalization was lower in Group IV than in Group D(23% vs 46%, *p* < 0.05). The duration from TIMI 3 recognition to peak creatine kinase level was longer in Group IV(466 vs 359 min, *p* = 0.039). Subacute thrombotic occlusion occurred in two patients in Group IV and three in Group D(NS). One patient in each group died from pump failure(NS). No severe bleeding complication was found in any patient.

Conclusions. IVT prior to PCI was considered to be a safe, effective and useful therapy in patients with acute myocardial infarction. Different patterns of reperfusion might occur, because of the low frequency of ST re-elevation and elongation of duration from reperfusion to peak creatine kinase level in patients treated with IVT prior to PCI.

J Cardiol 2002 Dec; 40(6): 241 - 248

Key Words

- Myocardial infarction, treatment
- Thrombolysis
- Reperfusion
- Interventional cardiology

埼玉県済生会栗橋病院 循環器科: 〒349-0007 埼玉県北葛飾郡栗橋町小右衛門五反田714-6; *(現)*²東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所 循環器内科: 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

Department of Cardiology, Saiseikai Kurihashi Hospital, Saitama; *(present)*²Department of Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University, Tokyo

Address for correspondence: UTO K, MD, Department of Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University, Kawada-cho 8-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666

Manuscript received March 18, 2002; revised August 16, 2002; accepted September 5, 2002

はじめに

急性心筋梗塞に対する治療は、早期再疎通に重点が置かれ、その手段として経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)や血栓溶解療法が選択されている。一方、PACT試験¹⁾と第2世代組織型プラスミノゲン活性化因子(tissue-type plasminogen activator: t-PA)である改変型t-PAの開発に伴い、PCIに先行して経静脈的血栓溶解療法(intravenous thrombolysis: IVT)を施行する方法が広まりつつあり、我が国でも本治療法の有効性がすでに明らかとなっている²⁻⁴⁾。この治療法の利点は、その簡便な投与方法と再灌流獲得までの時間短縮が主とされている。しかし、PCIを用いて再疎通した症例と同様に、早期再灌流に成功したにもかかわらず、心機能の保持が得られなかった症例が依然としてみられており、このような症例の中には高度な再灌流障害を伴うものも多いと考えられる。近年のPCI時代は早期再疎通、病変血管の拡張および血流維持に重点が置かれる一方、再灌流障害防止を焦点に置いた治療はいまだに確立されていない。このため本研究では急性心筋梗塞時、PCIに先行する改変型t-PA投与が、再灌流に及ぼす影響を及ぼすかについて、時間因子、酵素変動、心電図変化および心機能保持の面から検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は、1998年10月-2001年3月に当院に搬送された80歳以下で、発症6時間以内の、ST上昇型あるいは脚ブロック型心筋梗塞連続90例である。急性心筋梗塞の診断は来院時に虚血に伴う典型的な胸痛を有し、四肢誘導では2誘導以上で基線より1mm以上、胸部誘導では連続2誘導以上で2mm以上のST上昇が認められた症例とした。活動性の出血性疾患、脳血管疾患、冠血管再建術の既往、慢性腎不全および人工透析施行者を対象から除外した。対象を1998年10月-1999年3月にダイレクトPCIを施行した37例(D群)と、1999年4月以後、緊急冠動脈造影施行前にIVTを先行した53例(IV群)に分け、後ろ向きに比較検討した。

2. 方法

当院に搬送後、急性心筋梗塞と診断したのち、全例

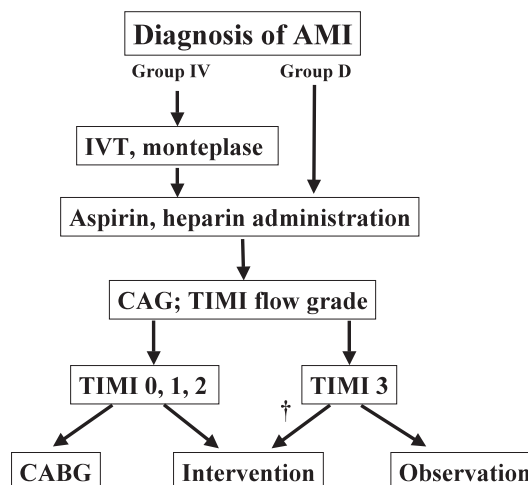


Fig. 1 Protocol of acute myocardial infarction treatment in our hospital

† Significant stenosis.

AMI = acute myocardial infarction; Group IV = patients treated with intravenous thrombolysis; Group D = patients treated with direct percutaneous coronary intervention; IVT = intravenous thrombolysis; CAG = coronary angiogram; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction; CABG = coronary artery bypass graft surgery.

にアスピリン 162 - 200 mg/day を投与し、以後 81 - 100 mg/day で継続した。さらにヘパリン 5,000 U を単回静注し、以後 10,000 U/day で 48 時間継続した。D 群はそのまま冠動脈造影を施行したが、IV 群はモンテプラゼ 27,500 U/kg (最高 160 × 10⁴ U まで) を 2 分間で静注した(Fig. 1)。搬送時より 12 誘導心電図を持続的に測定し、ST 変化、不整脈の有無などを調査した。いわゆる再灌流現象として、心電図上の ST が一過性に再上昇、胸痛の増強、高度徐脈、房室ブロック、心室期外収縮、心室頻拍、心室細動が生じた場合に再灌流したと推測し、この時刻を調査した。今回の検討では、これらの再灌流現象のうち、再灌流時胸痛を伴う ST 再上昇が遷延した場合を“再灌流障害の可能性あり”と定義し、その頻度を調査した。その後緊急冠動脈造影検査を施行し、責任病変を Thrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI) 血流分類に基づいて分類した。両群とも TIMI 0 - 2 度の症例は原則的に PCI を施行したが、TIMI 3 度例でも実測 75% 以上を有意狭窄として積極的に PCI を追加した。またステント留置例には、同日中にチクロピジン 200 mg/day の投与を開始した。胸痛発症から当院に搬送するまでの時間、緊急

冠動脈造影からTIMI 3度が得られるまでの時間を経時的に比較した。また心筋逸脱酵素は、クレアチンキナーゼ(creatine kinase: CK)値を入院時から経時的に測定し、心カテーテル終了時からは3時間ごとに最高CK値が得られるまで測定した。心機能については、両群から初回左前下行枝病変例で、かつ急性期にPCIを施行した症例を抽出し、退院前に施行した左室造影(右前斜位)のセンターライン法を用いて、左室駆出率を算出した。また、院内合併症の頻度を両群で比較検討した。

3. 統計

数値は主に平均±標準偏差で示し、統計学的検定には t 検定を用いた。時間的検討は平均値を用い、同様に t 検定を用いた。再疎通率、TIMI血流分類の比較、合併症および再灌流障害の頻度の検討には χ^2 検定を用いた。いずれも $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景

D群はIV群と比較して高齢であったが、その他の背景には有意差はなかった(Table 1)。IV群には、PCIを施行せずにTIMI 0度のままで冠動脈バイパス術施行となった症例が1例(1.9%)存在した。またIV群には、酵素の上昇がなく、IVT後にST部分の上昇が70%以上改善し、症状も消失した、いわゆる梗塞停止(abortion)症例が2例(3.8%)存在した(Table 1)。

2. 再疎通率および時間的検討

搬送後60分経過時点で、心電図変化から再疎通を推測したか、あるいは冠動脈造影でTIMI 2度または3度を確認した症例は、IV群で40例、D群で13例であった(75% vs 35% , $p < 0.0001$; Table 1)。初回造影時のTIMI血流分類もIV群で有意に高かった($p < 0.0001$; Fig. 2)。発症から当院に到着するまでの時間は、IV群で137 min、D群で157 minであった(有意差なし; Table 1)。初回造影時TIMI 0度、1度、2度の状態からTIMI 3度が得られるまでの時間は、IV群で21 min、D群で33 minであった($p = 0.003$; Fig. 3)。しかし今回の検討では、発症からTIMI 3度確認までの時間は両群間に有意差はなかった(230 vs 260 min , $p = 0.15$; Fig. 3)。

Table 1 Patient profiles for both groups

	Group IV (n = 53)	Group D (n = 37)
Age(yr)	59 ± 9.4	65 ± 11*
Male	43(81)	29(78)
Body weight(kg)	64 ± 9.7	61 ± 10
Hypertension	14(26)	11(30)
Diabetes mellitus	18(34)	16(43)
Duration from onset(min)	137	157
Culprit vessel (LAD/LCX/RCA)	27/4/22	23/4/10
Abortion of myocardial infarction	2(3.8)	0
Reperfusion at 60 min	40(75)	13(35)**
PCI	40(75)	37(100)
Stent implantation	30(57)	27(73)
CABG	1(1.9)	0

Continuous values are mean ± SD. () %. * $p = 0.003$, ** $p < 0.0001$ vs Group IV.

LAD = left anterior descending artery; LCX = left circumflex artery; RCA = right coronary artery; PCI = percutaneous coronary intervention. Other abbreviations as in Fig. 1.

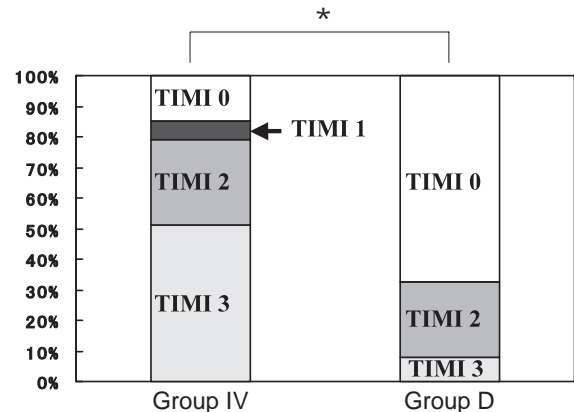


Fig. 2 TIMI flow grade on first coronary angiogram

Higher TIMI flow grade was significantly found in Group IV(* $p < 0.0001$). Abbreviations as in Fig. 1.

3. 合併症

入院経過中、亜急性血栓閉塞をきたした症例はIV群に2例、D群に3例存在した(有意差なし; Table 2)。IV群には、急性期にPCIを施行せずに、退院前に残存狭窄に対するPCIを追加した症例が11例存在した(Table 2)。またポンプ失調により両群の各1例が死亡したが、重篤な出血性合併症に有意差は認められなかった(Table 2)。

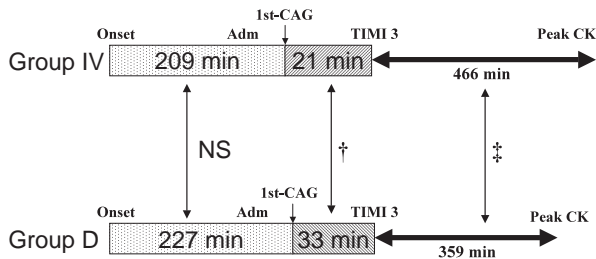


Fig. 3 Duration from onset to TIMI 3 flow grade and peak creatine kinase level

† $p = 0.003$, ‡ $p = 0.039$.

Adm = admission; CK = creatine kinase. Other abbreviations as in Fig. 1.

4. 再灌流現象

両群間で再灌流時の不整脈の頻度に有意差はなかった (Table 2). 一方, 再灌流時胸痛を伴うST再上昇が遷延した症例は, IV群で有意に少なかった (23% vs 46%, $p < 0.05$; Table 2).

5. 心筋逸脱酵素および心機能の検討

心筋逸脱酵素 (CK) の検討で, TIMI 3度確認時から最高CK値確認までの時間は, IV群で有意に延長していた (466 vs 359 min, $p = 0.039$; Fig. 3).

両群のうち, 患者背景を整合させた初回前壁梗塞例 (前下行枝近位部病変例) で, 急性期にPCIを施行した症例 (D群から22例, IV群から14例) で検討すると, IV群でCKは低値 (IV群 $3,849 \pm 3,594$ vs D群 $6,658 \pm 3,530$ mU/ml, $p = 0.03$; Fig. 4) で, かつ退院時の左室駆出率が良好であった (IV群 $49.0 \pm 8.4\%$ vs D群 $41.6 \pm 10.1\%$, $p = 0.03$; Fig. 4).

考 察

急性心筋梗塞の再灌流時, ST再上昇の出現は再灌流現象とされているが, このST再上昇が遷延する症例では, 非再上昇例と比較し, 心筋逸脱酵素が上昇し, 梗塞サイズが大きく, 左心機能の改善が不良であるという報告は多い⁵⁻⁸⁾. その原因としてST再上昇が再灌流障害を表現する⁹⁾という報告や, 再疎通後のST再上昇の遷延が微小循環障害を表現する¹⁰⁾という報告もあるが, いまだこの心電図変化を再灌流障害とは確定できていない. 今回の検討では, 再灌流時胸痛を伴うST再上昇の遷延を“再灌流障害の可能性あり”として検討したが, これには以下に記載するような末梢へ

Table 2 In-hospital outcomes

	Group IV (n = 53)	Group D (n = 37)
Subacute thrombotic occlusion	2 (3.8)	3 (8.1)
Re-myocardial infarction	0	2 (5.4)
Re-PCI and/or later PCI	11 (21)	2 (5.4)
Congestive heart failure	1 (1.9)	2 (5.4)
Low output syndrome	1 (1.9)	1 (2.7)
Death	1 (1.9)	1 (2.7)
Hematoma	5 (9.4)	1 (2.7)
Hemorrhage	1 (1.9)	0
CVD/TIA	1 (1.9)	0
Reperfusion arrhythmias	3 (5.7)	14 (38)
ST re-elevation	12 (23)*	17 (46)

Reperfusion arrhythmias included premature ventricular contraction, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, accelerated idioventricular rhythm, atrioventricular block and prominent bradycardia during the reperfusion.

() %. * $p < 0.05$ vs Group D.

CVD = cerebrovascular disorder; TIA = transient ischemic attack. Other abbreviations as in Fig. 1, Table 1.

の塞栓や, 粥腫内容物の塞栓による冠微小循環障害, 白血球の関与など, さまざまな要素が含まれているものと考えられる.

1. 再灌流障害に対する血栓塞栓, 粥腫内容物, 白血球の関与

IVTに用いるt-PAは, フィブリン溶解に伴い, 血栓量を減少させ, 末梢への血栓塞栓を減少させる¹¹⁾と考えられている. 冠動脈内血栓溶解療法を先行し, その後にPCIを施行した報告でもno reflowやslow flowが少なく¹²⁾, これらのことは薬剤併用による再疎通が微小循環保持に役立つ可能性を示唆していると考えられる. 一方, 梗塞モデルでの好中球除去が, 梗塞サイズを有意に縮小するという報告^{13,14)}は再灌流障害への白血球関与を示唆している. 血栓, 粥腫内容物および梗塞心筋に灌流してきた白血球は微小循環障害に寄与するとされるが, 血栓に集積した白血球や炎症細胞自体が, 再灌流の際に梗塞心筋に対して及ぼす影響についてはいまだ明らかでない.

2. 良好なTIMI血流分類の獲得

GUSTO試験は, 梗塞責任血管開存の重要性, および良好なTIMI血流獲得の優位性を示唆している

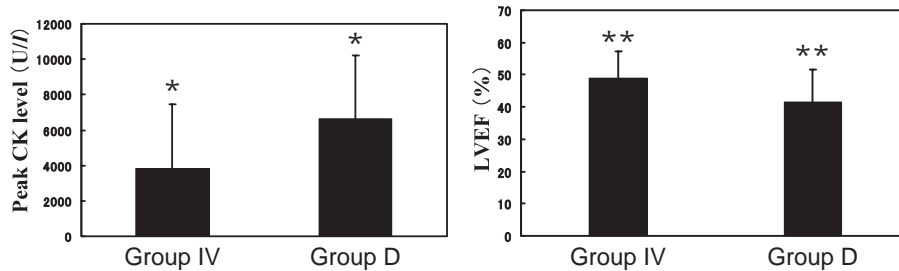


Fig. 4 Peak creatine kinase (left) level and left ventricular ejection fraction (right) in patients with first anterior infarction

* $p = 0.03$, ** $p = 0.003$.

LVEF = left ventricular ejection fraction. Other abbreviations as in Figs. 1, 3.

が^{15,16)}、第2世代t-PAの投与とステント併用の治療を正確に反映した報告は少ない。これに対してPAMI試験の解析¹⁷⁾から、PCI施行直前の冠動脈造影時のTIMI血流が、その後の予後に大きく影響することが明らかとなり、先行IVTを用いた再疎通療法の重要性が改めて示唆されている。しかしIVT単独療法では依然として高度狭窄が残存するため、再発作や再梗塞を懸念して、残存狭窄に対して比較的早期にPCIを施行する施設は多いと考えられる。追加治療の至適時期についてのコンセンサスは得られていないが¹⁸⁻²⁰⁾、種々の報告からTIMI 3度の獲得は現在必須であると考えられている。GUSTO- のサブ解析²¹⁾は、t-PA投与24時間後の血小板機能亢進を指摘しており、このような時期のPCIは危険であるのかもしれない。しかしTIMI 14試験²²⁾などの成績に基づき、強力な抗血小板薬である b a 阻害薬が投与可能となれば、我が国でも急性期治療が薬物治療主体となる可能性がある。

3. 心筋逸脱酵素および心機能からの検討

IVT施行群では、TIMI 3度獲得までの時間は短縮していた。しかし、TIMI 3度が確認されてからCK最高値に到達するまでの時間は、ダイレクトPCI施行群と比較して、逆に延長していた。この理由はいまだ明らかでなく、IVTとダイレクトPCIとの間の再灌流様式の相違がこの結果をもたらしたと推測した。このような酵素変動の理由としてKosugeら²³⁾は、早期再疎通後のCK流出様式に、再疎通前に存在する心筋障害の程度および再灌流障害が関与していること、また再疎通の洗い出し効果あるいは高度心筋障害、再灌流障害のいずれかが関与した場合にCKが早期に最高値に到

達すること、さらにいずれの障害も存在しないときにはCKの流出が遷延する可能性があることを示唆している。酵素流出速度と心機能との相関はいまだ明らかでないが、IVT施行群では残存狭窄のために順行性血流が遅く、酵素流出が緩徐になるのかもしれない。つまりIVTではPCIによる機械的再疎通では困難な“緩徐な再疎通”が得られている可能性があるが、これが急速なアシドーシスの改善を妨げているのかもしれない。しかし、病変枝、病変形態、側副血行路の有無、プレコンディショニングの有無、スタンピングの有無などによって再灌流障害の程度は異なるはずで、再灌流障害を規定する因子について、今後も詳細な検討が必要である。

以上、先行IVTの再灌流に対する作用を、種々の報告と仮説を交えて考察した。今回は院内転帰までの検討であるため、主として再灌流障害の有無に重点を置き、酵素変動と心機能の面から検討したが²⁴⁾、いかなる再灌流療法も急性期の死亡率低下が最終目標であると考えられる。IVT単独療法とPCI単独療法の1年後の生存率は同等である²⁵⁾ともいわれているが、先行IVTを用いたPCIの有効性をPCI単独療法と直接比較し、死亡率低下を示した報告はない。またIVTは再灌流率の改善、心機能保護、脳血管疾患の発症率、あるいは医療費の低減などの注目点によって、t-PAの至適投与量やPCI追加の時期が異なるであろう。急性心筋梗塞の急性期治療は、患者の状態、医療施設、および医師の技量に応じた治療が要求されることは明らかであり、我が国の現状をふまえたIVT併用療法の大規模無作為試験、ならびに基礎的検討が必要と考えられる。

4. 本研究の限界

本研究は後ろ向き研究であり、かつ小規模であるためダイレクトPCI施行例が高齢となっている。ただし初回前壁梗塞例の検討では、両群同等の患者背景である。IVT施行のみで再灌流した症例のうち、75%未満の狭窄であった11例は急性期のPCIを追加しておらず、これらの症例は時間的検討から除外して検討しているため、ダイレクトPCIと先行IVT + PCIとの純粋な比較にはなっていない。IV群ではTIMI 3度確認の時点より早期に再疎通を獲得していると考えられるが、再灌流現象を生じた段階ではまだTIMI 2度である可能性があるため、発症から再灌流現象を生じるまでの時間的検討はせず、冠動脈造影でTIMI 3度を確認した段階で検討している。また種々の報告に基づき、再灌流時の胸痛を伴うST再上昇の遷延を、再灌流現

象のみではなく“再灌流障害の可能性あり”と定義したが、このことはまだコンセンサスは得られていない。

結 語

急性心筋梗塞の急性期治療における改変型t-PAの先行投与は、より早期の再疎通に安全に寄与でき、さらに再灌流時のST再上昇の頻度が減少し、心筋逸脱酵素流出動態の変化がみられた。初回前壁梗塞例での比較では、本法適用群のほうが最高CK値も低値で、退院時の左室収縮が良好であった。以上から改変型t-PAの先行投与は、単に再灌流までの時間を短縮するのではなく、機序は不明であるが、PCIによる機械的再疎通とは異なる再灌流様式を生じている可能性があり、そのことが心機能保持に有効であると思われた。

要 約

目 的: 急性心筋梗塞の再灌流療法において経皮的冠動脈インターベンション(PCI)前に行う改変型組織型プラスミノゲン活性化因子による先行経静脈的血栓溶解療法(IVT)の有効性と安全性を検討した。

方 法: 対象は80歳以下で、発症6時間以内のST上昇型急性心筋梗塞連続90例である。対象をダイレクトPCIを施行した37例(D群)と、緊急冠動脈造影施行前にIVTを先行させた53例(IV群)に分け、その治療成績を比較検討した。IVTにはモンテプラゼ27,500U/kg(最高160 × 10⁴Uまで)を投与した。

結 果: 当院に搬送後60分経過時点で、心電図変化より再疎通を推測したか、あるいはThrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI)血流分類2度または3度を確認できた症例は、IV群で多く、初回造影時のTIMI血流度もIV群で有意に高かった(TIMI 2または3度比率: IV群75% vs D群35%, $p < 0.0001$)。発症からTIMI 3度確認までの時間は、両群間に有意差はなかった(230 vs 260 min, $p = 0.15$)。再灌流時に胸痛を伴いST再上昇した症例は、IV群で有意に少なく(23% vs 46%, $p < 0.05$)、またTIMI 3度確認時からクレアチンキナーゼ最高値確認までの時間は、IV群で有意に延長していた(466 vs 359 min, $p = 0.039$)。亜急性血栓性閉塞をきたした症例は、IV群に2例、D群に3例存在した(有意差なし)。またポンプ失調により両群各1例が死亡したが、重篤な出血性合併症に有意差はなかった。

結 語: 急性心筋梗塞の急性期治療における改変型組織型プラスミノゲン活性化因子の先行投与は、より早期の再疎通に安全で効果的である。また本法適用例では再灌流時のST再上昇の頻度が減少し、かつクレアチンキナーゼ最高値到達時間の遅延を示しており、ダイレクトPCIとは異なる再灌流様式が生じていると考えられる。

J Cardiol 2002 Dec; 40(6): 241 - 248

文 献

- 1) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, Moreyra E, Traboulsi M, Racine N, Riba AL, Thompson MA, Rohrbeck S, Lundergan CF, for the PACT Investigators: A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: The PACT trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1954 - 1962
- 2) Kimura K, Tsukahara K, Usui T, Okuda J, Kitamura Y, Kosuge M, Sano T, Tohyama S, Yamanaka O, Yoshii Y, Umemura S: Low-dose tissue plasminogen activator followed by planned rescue angioplasty reduces time to reperfusion for acute myocardial infarction treated at community hospitals. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 901 - 906
- 3) Tsukahara K, Kimura K, Usui T, Okuda J, Kitamura Y, Kosuge M, Sano T, Tohyama S, Nemoto T, Yamanaka O, Yoshii Y, Tochikubo O, Umemura S: Efficacy of low-dose mutant tissue-type plasminogen activator followed by planned rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty as reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2001; **37**: 143 - 150 (in Jpn with Eng abstr)
- 4) Mukawa H, Sone T, Tsuboi H, Kondo J, Kosokabe T, Uesugi M, Imai H: Usefulness of combination therapy of hybrid thrombolysis followed by back-up percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2001; **37**: 181 - 189 (in Jpn with Eng abstr)
- 5) Feldman LJ, Himbert D, Juliard JM, Karrillon GJ, Benamer H, Aubry P, Boudvillain O, Seknadji P, Faraggi M, Steg G: Reperfusion syndrome: Relationship of coronary blood flow reserve to left ventricular function and infarct size. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1162 - 1169
- 6) Kobayashi N, Ohmura N, Nakada I, Yasu T, Iwanaka H, Kubo N, Katsuki T, Fujii M, Yaginuma T, Saito M: Further ST elevation at reperfusion by direct percutaneous transluminal angioplasty predicts poor recovery of left ventricular systolic function in anterior wall AMI. *Am J Cardiol* 1997; **79**: 862 - 866
- 7) Miida T, Oda H, Toeda T, Higuma N: Additional ST-segment elevation immediately after reperfusion and its effect on myocardial salvage in anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; **73**: 851 - 855
- 8) Yokoshiki H, Kohya T, Tateda K, Shishido T, Hirasawa K, Kitabatake A: Abrupt augmentation of ST segment elevation associated with successful reperfusion: A sign of diminished myocardial salvage. *Am Heart J* 1995; **130**: 698 - 704
- 9) Kondo M, Tamura K, Tanio H, Shimono Y: Is ST segment re-elevation associated with reperfusion an indicator of marked myocardial damage after thrombolysis? *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 62 - 67
- 10) Matetzky S, Novikov M, Gruberg L, Freimark D, Feinberg M, Elian D, Novikov I, Di Segni E, Agranat O, Har-Zahav Y, Rabinowitz B, Kaplinsky E, Hod H: The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1932 - 1938
- 11) Armstrong PW, Collen D: Fibrinolysis for acute myocardial infarction: Current status and new horizons for pharmacological reperfusion, part 1. *Circulation* 2001; **103**: 2862 - 2866
- 12) Ishibashi F, Saito T, Hokimoto S, Noda K, Moriyama Y, Oshima S: Combined revascularization strategy for acute myocardial infarction in patients with intracoronary thrombus: Preceding intracoronary thrombolysis and subsequent mechanical angioplasty. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 251 - 256
- 13) Litt MR, Jeremy RW, Weisman HF, Winkelstein JA, Becker LC: Neutrophil depletion limited to reperfusion reduces myocardial infarct size after 90 minutes of ischemia: Evidence for neutrophil-mediated reperfusion injury. *Circulation* 1989; **80**: 1816 - 1827
- 14) Westlin W, Mullane KM: Alleviation of myocardial stunning by leukocyte and platelet depletion. *Circulation* 1989; **80**: 1828 - 1836
- 15) The GUSTO investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **329**: 673 - 682
- 16) The GUSTO angiographic investigators: The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1615 - 1622
- 17) Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, Mattos L, Lansky AJ, O'Neill WW, Grines CL: Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: Analysis from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction trials. *Circulation* 2001; **104**: 636 - 641
- 18) Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Abbottsmith CW, Candela RJ, Lee KL, Pitt B, Stack RS, O'Neill WW, Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction study group: A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; **317**: 581 - 588
- 19) Rogers WJ, Baim DS, Gore JM, Brown BG, Roberts R, Williams DO, Chesebro JH, Babb JD, Sheehan FH, Wackers FJ, Zaret BL, Robertson TL, Passamani ER, Ross R, Knatterud GL, Braunwald E, for the TIMI -A Investigators: Comparison of immediate invasive, delayed invasive, and conservative strategies after tissue-type plasminogen activator: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase -A trial. *Circulation* 1990; **81**: 1457 - 1476
- 20) Califf RM, Topol EJ, Stack RS, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Samaha JK, Worley SJ, Anderson JL, Harrelson-Woodlief L, Wall TC, Phillips HR, Abbottsmith CW, Candela RJ, Flanagan WH, Sasahara AA, Mantell SJ, Lee KL, for the TAMI study group: Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction: Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction: Phase 5 randomized trial. *Circulation* 1991; **83**: 1543 - 1556
- 21) Gurbel PA, Serebruany VL, Shustov AR, Bahr RD, Carpo C, Ohman EM, Topol EJ, for the GUSTO- investigators: Effects of reteplase and alteplase on platelet aggregation and major receptor expression during the first 24 hours of acute myocardial infarction treatment: Global Use of

- Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1466 - 1473
- 22) Antman EM, Giugliano RP, Gibson M, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E, for the TIMI 14 investigators: Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI)14 trial. *Circulation* 1999; **99**: 2720 - 2732
- 23) Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, Endo T, Shimizu M, Hongo Y, Okuda J, Tochikubo O, Umemura S: Early peak creatine kinase activity is not always a marker of successful reperfusion with myocardial salvage in patients with reperfused anterior acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; **141**: 759 - 764
- 24) Braunwald E, Cannon CP, McCabe CH: An approach to evaluating thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: The 'unsatisfactory outcome' end point. *Circulation* 1992; **86**: 683 - 687
- 25) Danchin N, Vaur L, Genès N, Etienne S, Angioi M, Ferrières J, Cambou JP: Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "real world": One-year results from a nationwide French survey. *Circulation* 1999; **99**: 2639 - 2644