

## Σύγκριση αποτελεσματικότητας ινωδοεκλεκτικών θρομβολυτικών στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου Πρώτη Κλινική εμπειρία

I. Βογιατζής, Θ. Καραμήτσος, Π. Προδρομίδης, I. Βαγιάνου, Σ. Παπαχατζή, Ε. Καμπίτση  
Καρδιολογικό Τμήμα, Νομαρχιακό Γ.Ν. Βέροιας

Είναι γνωστό ότι ελαττώνοντας τη διάρκεια έγχυσης των ινωδοεκλεκτικών θρομβολυτικών (ενεργοποιητές του πλασμινογόνου) αυξάνεται η επιτυχία της θρομβόλυσης και το ποσοστό της βατότητας των υπεύθυνων για το έμφραγμα αγγείων, στο στεφανιογραφικό έλεγχο (ροή TIMI 3). Σκοπός της εργασίας είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου στη θρομβολυτική αγωγή στο Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου (ΟΕΜ).

Μελετήθηκαν 70 ασθενείς (54 Α - 16 Γ, μέσης ηλικίας 58,13+10,92 χρόνων) με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου που έλαβαν θρομβολυτική αγωγή μέσα σε 8 ώρες από την έναρξη του άλγους. 35 ασθενείς έλαβαν reteplase, 2 bolus δόσεις των 10U σε 30min (Ομάδα Α, 28 Α - 7 Γ, μέσης ηλικίας 56,03+11,28 χρόνων) και 35 accelerated alteplase, 100mg σε 90min (Ομάδα Β, 26 Α - 9 Γ, μέσης ηλικίας 60,23+10,28 χρόνων). Σε όλους τους ασθενείς μελετήθηκαν τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους, οι βιοχημικοί δείκτες, η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας στην έξοδο των ασθενών (υπερηχογραφικός

προσδιορισμός κλάσματος εξώθησης), νοσοκομειακές επιπλοκές και αντίστοιχες της θρομβολυτικής αγωγής. Επίσης εκτιμήθηκε η βατότητα του υπεύθυνου για το έμφραγμα στεφανιαίου αγγείου (TIMI 3) και η θνητότητα στις 30 ημέρες μετεμφραγματικά.

Η θνητότητα στις 30 ημέρες ήταν περίπου ίδια και στις 2 ομάδες ασθενών (2,86% - 5,71% /  $p=0,2$  / OR = 1,06). Ίδιος ήταν και ο αριθμός των επιπλοκών από το έμφραγμα (17,8% - 19,8% /  $p=0,18$ ) και τη θρομβόλυση. Χωρίς διαφορές και η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (47,6+10,76 - 46,54+9,84 /  $p=0,5$ ). Η βατότητα των υπεύθυνων για το έμφραγμα αγγείων (TIMI 3) επετεύχθη στο 65,5% των ασθενών της ομάδας Α έναντι 62,4% των ασθενών της ομάδας Β ( $p=0,5$ ).

Τα 2 ινωδοεκλεκτικά θρομβολυτικά αποδεικνύονται αποτελεσματικοί θεραπευτικοί παράγοντες με συγκρίσιμα αποτελέσματα σε επίπεδο ασφάλειας. Από την άλλη πλευρά το reteplase, λόγω του μακρού χρόνου ημίσειας ζωής που επιτρέπει τη bolus χορήγηση, αποδεικνύεται ευκολότερο στη χορήγηση.  
*Ιπποκράτεια 2002, 6 (3): 123-128*

Η θρομβόλυση στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτέλεσε αναμφισβήτητα σταθμό στη σύγχρονη Καρδιολογία. Η μεγάλη θεραπευτική προσφορά της θρομβόλυσης έχει αποδειχθεί από μία σειρά πολυκεντρικών μελετών<sup>1</sup>. Μάλιστα η χορήγηση ινωδοεκλεκτικών θρομβολυτικών που μιμούνται σε μεγάλο βαθμό το φυσιολογικό ενδογενές ινωδολυτικό σύστημα ενεργοποιητών του πλασμινογόνου με παρατεταμένη ημιπερίοδο ζωής, επιτρέπουν τη γρήγορη και άμεση (bolus) χορήγηση, οπότε λύνουν το θρόμβο ταχύτερα πετυχαίνοντας υψηλή βατότητα του αγγείου πρώιμα, αλλά και εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά επαναπόφραξης<sup>2</sup>. Επίσης πετυχαίνουν καλύ-

τερα αποτελέσματα στη λύση παλαιότερων θρόμβων<sup>3</sup>. Στην μελέτη GUSTO I η χορήγηση αλτεπλάσης οδήγησε στη σχετική μείωση της θνητότητας στις 30 ημέρες μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου κατά 14,6% σε σύγκριση με τη χορήγηση στρεπτοκινάσης<sup>4,5</sup>. Η αιτία αυτής της σχετικά αυξημένης επιβίωσης με την αλτεπλάση αποδείχθηκε ότι είναι το υψηλότερο ποσοστό διάνοιξης του υπεύθυνου για το έμφραγμα αγγείου 90 min μετά τη θεραπεία, όπως προσδιορίστηκε αγγειογραφικά, αλλά αυτό επιτεύχθηκε μόνο στο 54% των ασθενών<sup>6,7</sup>. Επίσης είναι γνωστό ότι ελαττώνοντας τη διάρκεια έγχυσης των ινωδοεκλεκτικών θρομβολυτικών (ενεργοποιητές του πλασμι-

νογόνου) αυξάνεται περαιτέρω η επιτυχία της θρομβόλυσης και το ποσοστό της βατότητας των αγγείων υπεύθυνων για το έμφραγμα στο στεφανιογραφικό έλεγχο (ροή TIMI 3)<sup>8</sup>.

Η ρετεπλάση (reteplase) είναι ένας ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου που χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής σε σύγκριση με την αλτεπλάση (alteplase)<sup>9</sup>. Οι αλλαγές στο μόριο της σε σχέση με την αλτεπλάση επιτρέπουν την χορήγηση της σε bolus μορφή καθιστώντας εύχρηστη τη χρησιμοποίηση του φαρμάκου και βραχύτερη τη διάρκεια της θρομβόλυσης. Σε δύο αγγειογραφικές μελέτες η reteplase είχε φανεί ανώτερη της alteplase στην επίτευξη βατότητας των υπεύθυνων για το έμφραγμα αγγείων, χωρίς αύξηση της βαρύτητας και της συχνότητας εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών<sup>10,11</sup>.

Σκοπός της εργασίας είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (ινωδοεκλεκτικά θρομβολυτικά) στην ινωδολυτική αγωγή στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

## Υλικό - Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 70 ασθενείς που προσήλθαν στο νοσοκομείο μέσα σε 8 ώρες από την έναρξη συμπτωματολογίας οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και που με βάση το ΗΚΓ 12 απαγωγών είχαν ανάρταση του ST τουλάχιστον 1mm σε δύο ή περισσότερες απαγωγές των άκρων, ανάρταση του ST τουλάχιστον 2mm στις προκάρδιες απαγωγές ή πρωτοεμφανιζόμενο αποκλεισμό σκέλους. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν ενεργός αιμορραγία, ιστορικό πρόσφατου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, πρόσφατη μείζονα χειρουργική επέμβαση ή αιμορραγία του γαστρεντερικού, πρόσφατο τραύμα ή παρατεταμένη καρδιοαναπνευστική ανάνηψη, συστολική αρτηριακή πίεση πάνω από 200 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση πάνω από 110 mmHg.

Τριανταπέντε ασθενείς έλαβαν reteplase σε 2 bolus δόσεις των 10U σε 30 min (Ομάδα Α, 28 άνδρες - 7 γυναίκες, μέσης ηλικίας  $56.03 \pm 11.28$  ετών) και 35 ασθενείς έλαβαν accelerated alteplase, 100mg σε 90 min (Ομάδα Β, 26 άνδρες - 9 γυναίκες, μέσης ηλικίας  $60.23 \pm 10.28$ ) (Πίνακας 1). Ασπιρίνη σε ημερήσια δόση 100mg δινόταν σε όλους τους ασθενείς. Μετά τη θρομβολυτική θεραπεία όλοι οι ασθενείς λάμβαναν ηπαρίνη (5000 IU bolus iv, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 5000 IU/4ωρο με στόχο χρόνο μερικής θρομβοπλαστικής 50-70 sec, δηλαδή 2-3 φορές το χρόνο του μάρτυρα), β-αναστολείς και νιτροδρή.

Σε όλους τους ασθενείς μελετήθηκαν τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους, οι βιοχημικοί δείκτες κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους ενώ όλοι οι υπεβλήθησαν σε υπερηχοκαρδιογραφικό υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) την 7η ημέρα της νοσηλείας τους και σε έλεγχο της βατότητας του υπεύθυνου για το έμφραγμα αγγείου (κατάταξη TIMI) με διενέργεια στεφανιογραφίας εντός 30 ημερών από την εισαγωγή τους στην Καρδιολογική Κλινική. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν και εκτιμήθηκε η νοσοκομειακή εμφάνιση επιπλοκών και η θνητότητα στις 30 ημέρες μετεμφραγματικά.

## Στατιστική ανάλυση

Η κλινική μελέτη εξέτασε την πιθανή ανωτερότητα του r-PA συγκρινόμενου με το t-PA στη μείωση της θνητότητας στις 30 ημέρες. Διάστημα εμπιστοσύνης 95% και ο λόγος των odds (Odds ratio) χρησιμοποιήθηκαν στη σύγκριση της θνητότητας μεταξύ των 2 ομάδων και άλλων υποομάδων της μελέτης. Η σύγκριση μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών των ασθενών των δύο ομάδων έγινε με το t-test και μεταξύ ποιοτικών με τη δοκιμασία  $\chi^2$ . Πιθανότητα ( $p$ ) < 0.5 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική με δοκιμασίες δύο κατευθύνσεων (2-tailed significance). Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 7.5 για Windows.

## Αποτελέσματα

Τα βασικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες (Πίνακας 1). Το ίδιο παρατηρήθηκε και στα κλινικά - βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Η συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών όπως μείζονες (ενδοκρανιακή αιμορραγία ή αιμορραγικά συμβάματα χρήζοντα μετάγγισης) ή ελάσσονες αιμορραγίες, εκδήλωση επανεμφράγματος, μετεμφραγματικής στηθάγχης ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ) δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (Πίνακας 3).

Η θνητότητα 30 ημερών ήταν 2,86% στην ομάδα της reteplase και 5,71% στην ομάδα της alteplase ( $p=0,2$  - OR = 1,06) (Πίνακας 4). Αντίστοιχα, βατότητα των υπεύθυνων για το έμφραγμα στεφανιαίων αγγείων (ροή TIMI 3) επιτεύχθηκε στο 65,5% των ασθενών που έλαβαν reteplase έναντι 62,4% των ασθενών που έλαβαν alteplase ( $p=0,3$ ) (Πίνακας 4). Η επιτυχία της θρομβόλυσης που καθορίστηκε από κλινικά κριτήρια (ύφεση συμπτωμάτων ασθενών και κυρίως υποχώρηση του άλγους)<sup>12</sup>, την υπο-

**Πίνακας 1:** Επιδημιολογικά στοιχεία

|                                    | ΟΜΑΔΑ Α<br>n = 35 | ΟΜΑΔΑ Β<br>n = 35 | P   |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|-----|
| Ηλικία (χρόνια)                    | 56,03±11,28       | 60,23±10,28       | 0,3 |
| Φύλο Α/Γ                           | 28/7              | 26/9              | 0,5 |
| Υπέρταση n (%)                     | 14(40)            | 13(45,5)          | 0,4 |
| ΣΔ n (%)                           | 6 (17,14)         | 6 (17,14)         | 1   |
| Δυσλιπιδαιμία n (%)                | 13 (37,14)        | 14 (40)           | 0,7 |
| Προηγηθείσα ΣΝ n (%)               | 18 (51,23)        | 16 (45,71)        | 0,2 |
| Οικογενειακό ιστορικό θετικό n (%) | 15 (42,26)        | 20 (57,14)        | 0,1 |

**Πίνακας 2:** Κλινικά – Βιοχημικά χαρακτηριστικά

|                             | ΟΜΑΔΑ Α<br>n = 35 | ΟΜΑΔΑ Β<br>n = 35 | P   |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-----|
| Πρόσθια ΕΜ n (%)            | 17 (48,57)        | 18 (51,43)        | 0,8 |
| Κατώτερα ΕΜ n (%)           | 18 (51,43)        | 17 (48,57)        | 0,8 |
| CRK (IU)                    | 2525±835,4        | 2832±940,8        | 0,5 |
| Χρόνος έναρξης αγωγής (min) | 120,2±80,4        | 118,23±75,84      | 0,7 |
| Επιτυχία θρομβόλυσης n (%)  | 20 (62,38)        | 19 (60,28)        | 0,6 |

χώρηση της ανάσπασης του ST, την πρώιμη μετά τη θρομβόλυση αύξηση των τιμών των μυοκαρδιακών ενζύμων, την εμφάνιση αρρυθμιών επαναϊμάτωσης (πχ. ιδιοκοιλιακός ρυθμός), δεν διέφερε σημαντικά στις δύο ομάδες της μελέτης (62,38% στην ομάδα Α έναντι 60,28% στην ομάδα Β, p=0,6) (Πίνακας 4). Τέλος και η λειτουργικότητα της (ΑΡ) κοιλίας ήταν παρόμοια στους ασθενείς των δύο ομάδων (ΚΕΑΚ: 47,6+10,76% στους ασθενείς της ομάδας Α έναντι 46,54+9,84% στην ομάδα Β / p=0,5) (Πίνακας 4)

**Συζήτηση**

Το κύριο εύρημα αυτής της μελέτης είναι ότι η reteplase και η alteplase, τα δύο ινωδοεκλεκτικά θρομβολυτικά που χρησιμοποιούνται ευρέως στην αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αποδεικνύονται αποτελεσματικοί θεραπευτι-

κοί παράγοντες με συγκρίσιμα αποτελέσματα σε επίπεδο ασφάλειας. Επιπλέον η reteplase λόγω του μακρού χρόνου ημίσειας ζωής που επιτρέπει την bolus χορήγηση της, αποδεικνύεται ευκολότερη στη χρήση της στην καθημερινή κλινική πρακτική. Τα συμπεράσματα αυτά γεννούν μία σειρά από ερωτηματικά σχετικά με τις αιτίες της απουσίας της αναμενόμενης αρχικά υπεροχής της reteplase σε σύγκριση με την alteplase σε κλινικό επίπεδο αποτελεσματικότητας, όπως αυτή είχε φανεί σε αγγειογραφικές μελέτες, όπου η χορήγηση reteplase πέτυχε μεγαλύτερο ποσοστό βατότητας του υπεύθυνου αγγείου για το έμφραγμα στα 90 min από το αντίστοιχο ποσοστό της επιταχυνόμενης χορήγησης alteplase<sup>13</sup>. Η πιθανή εξήγηση αυτής της παρατήρησης βρίσκεται στο γεγονός ότι οι αλλαγές που παρουσιάζει το μόριο της reteplase σε σύγκριση με το πατρικό της μόριο, την alteplase, την καθιστούν λι-

πεία, όπως οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (ι-ρουδίνη)<sup>19</sup> ή/και οι αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων Πb/IIIa<sup>20,21,22</sup>.

Συμπερασματικά τα δύο ινωδοεκλεκτικά θρομβολυτικά αποδεικνύονται αποτελεσματικοί θεραπευτικοί παράγοντες με συγκρίσιμα αποτελέσματα σε επίπεδο ασφάλειας. Από την άλλη πλευρά το reteplase, λόγω του μακρού χρόνου ημίσειας ζωής που επιτρέπει τη bolus χορήγηση, αποδεικνύεται ευκολότερο στη χορήγηση.

**ABSTRACT**

*Voyiatzis I., Karamitsos T., Prodromidis P., Vayianou I., Papachatzis S., Kambitsi E. Comparison of the effect of fibrin selective thrombolytic agents on the acute myocardial infarct. First Clinical Experience. Hippokratia 2002, 6 (3): 123-128*

It is widely accepted that reducing the duration of administering the fibrin-selective thrombolytics (plasminogen activators) we can improve the thrombolysis and the patency of coronary vessels (TIMI 3) responsible for the myocardial infarction

The aim of the study was to estimate the efficacy and safety of plasminogen activators as thrombolytic therapy in acute myocardial infarction.

Seventy patients (54 men – 16 women, aged 58.13+10.92 years) with acute myocardial infarction were randomly assigned within 8 hours after the onset of their symptoms to receive reteplase (35 patients, 28 men – 7 women, aged 56.03+11.28 years), in 2 bolus doses of 10 U each given 30 min apart, or accelerated alteplase (35 patients, 26 men – 9 women, aged 60.23+10.28 years), up to 100 mg infused over a period of 90 min. We studied the epidemiological and clinical characteristics, biochemical markers, the left ventricular systolic function (ejection fraction) and complications. We also estimated the patency of coronary vessel, responsible for the myocardial infarction and mortality rate at 30 days follow up.

The mortality rate at 30 days was 5.76% for reteplase and 3.65% for alteplase (p=0.3 / O.R = 1.06). Complications rate was also the same (17.8% - 19.8% / p=0.18). Ejection fraction was 47.6+10.76% and 46.54+9.84% (p=0.5). Patency rate (TIMI 3) was 65.5% and 62.4% (p=0.5)

The 2 fibrin-selective thrombolytics are efficacious agents with comparable results in safety, with similar survival results at 30 days in this trial. Reteplase can be given bolus because of its longer half life, so it is proven easier in administration.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986, 1 : 397-401
2. Hudson MP, Granger CB, Topol EJ, et al. Early reinfarction after fibrinolysis: experience from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator (alteplase) for occluded coronary arteries (GUSTO I) and global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) trials. *Circulation* 2001, 104:1229-1235
3. Βογιατζής Ι. Θρομβόλυση στο Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου. *Γαληνός* 1999, 41: 357-371
4. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993, 329:673 - 682.
5. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993, 329:1615-1622. [Erratum, *N Engl J Med* 1994, 330:516.]
6. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 1995, 91:1923-1928
7. Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993, 88:1361-1374
8. Purvis JA, McNeill AJ, Siddiqui RA et al. Efficacy of 100 mg of double bolus alteplase in achieving complete perfusion in the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll cardiol* 1994, 23: 6-10
9. Martin U, Bader R, Böhm E, et al. BM 06.022: a novel recombinant plasminogen activator. *Cardiovasc Drugs Rev* 1993,11: 299-311
10. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, et al. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995,91: 2725-2732
11. Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1996, 94: 891-898
12. Shah PK, Cercek B, Lew AS, Ganz W. Angiographic validation of bedside markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21: 55-6112. The GUSTO III investigators. A comparison of reteplase with alteplase

- for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997, 337: 1118-1123
13. Bode C, Smalling RW, Berg G et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996, 94: 891-898
  14. Llevadot J, Giugliano RP, Antman EM. Bolus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 2001, 286: 442-449
  15. Den Heijer-P, Vermeer F, Ambrosioni E, et al. Evaluation of a weight-adjusted single bolus plasminogen activator in patients with myocardial infarction: a double-blind, randomized angiographic trial of lanoteplase versus alteplase. *Circulation* 1998, 98: 2117-2125
  16. Armstrong PW, Burton JR, Palisaitis D, et al. Collaborative Angiographic Patency Trial Of Recombinant Staphylokinase (CAPTORS). *Am Heart J* 2000, 139: 820-823
  17. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, et al. Safety assessment of a single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: The ASSENT-1 trial. *Am Heart J* 1999, 137: 786-791
  18. The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997, 336: 1621-1628
  19. Metz BK, Granger CB, White HD, Simes J, Topol EJ. Streptokinase and hirudin reduces death and reinfarction in acute myocardial infarction compared with streptokinase and heparin : results from GUSTO IIb. *Circulation* 1996, 94: (Suppl 1:I-430) abstract
  20. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G et al. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrilin in acute myocardial infarction : results of a randomized, placebo- controlled, dose-ranging trial. *Circulation* 1997, 95: 846-854
  21. The (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001, 358: 605-613
  22. Topol EJ; The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001, 357: 1905-1914

*Αλληλογραφία:*

Ι. Βογιατζής  
Στουγιαννάκη 3Α  
552 36 Πανόραμα, Θεσσαλονίκη  
e-mail: gianaris@internet.gr

*Corresponding author:*

Vogiatzis I  
3A, Stougiannaki Str.  
552 36 Panorama  
Thessaloniki - Greece  
e-mail: gianaris@internet.gr