

IL PAZIENTE ANZIANO CON SINDROME CORONARICA ACUTA. IL DIFFICILE EQUILIBRIO TRA RIPERFUSIONE E PREVENZIONE DEGLI EVENTI EMORRAGICI INDOTTI DAI FARMACI

N. Morici, S. Savonitto

**Divisione di Cardiologia Prima,
Dipartimento Cardiologico “Angelo De Gasperis”,
Ospedale Niguarda Ca’ Granda, Milano.**

La malattia coronarica rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti di età superiore ai 75 anni. Questi pazienti sono scarsamente rappresentati nei trial clinici su cui si fondano le raccomandazioni delle Linee Guida, mentre i registri osservazionali dimostrano che essi, pur essendo a maggior rischio di eventi ischemici rispetto ai pazienti più giovani, ricevono minori trattamenti sia di tipo farmacologico che interventistico. I motivi di questa evidente discrepanza sono sicuramente molteplici. Tra questi, possono essere considerati:

- la scarsa definizione, in questa popolazione, del rapporto beneficio/rischio di strategie terapeutiche acquisite nella popolazione generale. Basti pensare che i trial di confronto tra strategia “early aggressive” e “initially conservative” nelle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento ST hanno escluso i pazienti anziani o ne hanno incluso una minima parte ¹. Non è la fattibilità di una strategia interventistica ad essere in discussione, ma il rapporto beneficio/rischio nel paziente anziano, stante il rischio iatrogeno (sanguinamento, complicanze vascolari e cerebrali, danno renale) maggiore rispetto alla popolazione generale.
- L’impiego di farmaci, soprattutto quelli antitrombotici, che rendono praticabile l’angioplastica coronarica in fase acuta, è scarsamente definito nel paziente anziano, con il conseguente rischio di sovradosaggio ² e di sanguinamento anche grave, a sua volta predittore di mortalità a lungo termine ³. Anche per questo motivo, e non solo per una maggiore fragilità arteriosa, l’età avanzata è tra i predittori indipendenti di sanguinamento grave ⁴. Basti pensare all’impatto che ha avuto il mettere “età >60 anni” tra i criteri di inclusione dello studio SYNERGY ⁵ per spostare completamente il rapporto beneficio/rischio di enoxaparina vs eparina non frazionata: favorevole nella metanalisi TESSMA ⁶, con età media 64 anni (neppure riportata nel mano-

scritto originale), non favorevole in SYNERGY, con età media 68 anni. Un maggiore rischio emorragico nel paziente anziano è stato descritto per dosi anche modeste di aspirina ⁷, per prasugrel ⁸, e ovviamente da lungo tempo per tutti i farmaci trombolitici ⁹; quest'ultimo rischio è di entità tale da renderne ormai pressoché controindicato l'uso nel paziente anziano, in presenza di un'alternativa interventistica anche non immediata. Ulteriori ragioni per un maggiore rischio emorragico da farmaci nell'anziano sono la mancata correzione dei dosaggi per la ridotta clearance renale, la maggiore prevalenza di donne, il peso inferiore e, per l'emorragia cerebrale, la maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa non controllata. I dati recenti del registro BLITZ 3 (presentati al congresso ANMCO 2008) hanno chiaramente dimostrato quanto importante sia la presenza della popolazione anziana nelle UTIC italiane, con un'età media di 70 anni, una mediana di 72 anni e una prevalenza di 39% di pazienti di età >75 anni. Lo stesso registro ha reso numericamente evidente per il nostro paese quanto già segnalato in letteratura ¹⁰, e cioè che le sindromi coronariche acute costituiscono solo una parte dei ricoveri nelle UTIC, essendovi una significativa rappresentazione anche di miocardiopatie e altre gravi forme di scompenso, aritmie e altro. Nella trattazione che segue, limiteremo tuttavia l'analisi al rapporto beneficio/rischio dei farmaci antitrombotici nella terapia delle sindromi coronariche acute, cercando di definire le condizioni per un impiego ottimale nel paziente anziano. A monte di ciò, bisogna aver chiaro quali siano gli effetti attesi delle terapie antitrombotiche nelle sindromi coronariche acute con e senza sopraslivellamento persistente del tratto ST, in presenza e in assenza di strategia ripercussiva meccanica. La trattazione è limitata all'iniziale fase intraospedaliera (UTIC), ma molto vi sarebbe da dire sul rapporto beneficio/rischio della terapia antitrombotica a lungo termine nel paziente anziano dimesso dopo una sindrome coronarica acuta ⁷.

Infarto miocardico - STEMI

I dati più recentemente pubblicati sulla terapia ripercussiva nel paziente anziano con STEMI in Italia sono relativi al registro BLITZ, ma fotografano una situazione del 2001 ¹¹: a quel tempo, il 57% dei pazienti >75 anni con STEMI non riceveva terapia ripercussiva, il 34% veniva trattato con trombolisi e solo l'8.8% con angioplastica primaria. La terapia ripercussiva meccanica si è da allora enormemente sviluppata, nel nostro come nella maggior parte dei paesi "occidentali", andando a sostituire progressivamente quella farmacologica, con beneficio evidente soprattutto nei pazienti più anziani ¹². In attesa di poter disporre dei dati relativi al 2008, fotografati dal registro BLITZ 3, entrambe le opzioni ripercussive sono da commentare relativamente al paziente anziano ¹³.

Terapia ripercussiva farmacologica

Nonostante il maggiore rischio di sanguinamento, soprattutto cerebrale, la terapia ripercussiva farmacologica ha dimostrato di ridurre la mortalità nei pazienti anziani ^{14,15}. Pur essendo minore, rispetto ai pazienti più giovani, la riduzione percentuale di rischio di morte a 30 giorni, poiché il paziente anziano è a rischio assoluto maggiore, il numero di vite salvate con la terapia fibrinolitica ogni 1000 pazienti trattati è maggiore nell'anziano ¹⁴. Tuttavia, è diffici-

le che, al momento attuale, un paziente anziano con STEMI venga trattato con terapia fibrinolitica, per due motivi: primo perché il paziente anziano tende a presentarsi più tardivamente, quando la terapia fibrinolitica ha perso gran parte della propria efficacia; secondo, perché lo sviluppo delle reti per il trattamento dello STEMI ha reso praticabile l'angioplastica primaria in tempi rapidi su tutto il territorio nazionale. Tuttavia, in pazienti selezionati di età avanzata con STEMI entro le prime ore, tale opzione rimane praticabile fatta salva una scelta oculata della strategia farmacologica. Per pazienti selezionati intendiamo quelli giunti entro le prime tre ore dall'inizio dei sintomi, con infarto esteso, normotesi o con storia di ipertensione ben controllata. Per terapia farmacologica adeguata intendiamo l'impiego di weight-adjusted TNK-tPA seguito da enoxaparina sottocute senza bolo iniziale, secondo il protocollo dimostratosi efficace nello studio Ex-TRACT TIMI 25 ¹⁶. Come si può vedere dalla tabella I, tra le terapie fibrinolitiche contemporanee, il TNK-tPA è stata l'unica ad avere dimostrato nel paziente anziano un minor rischio di emorragia cerebrale e mortalità a 30 giorni nello studio ASSENT-2 ¹⁷.

L'uso di dosi ridotte di eparina e l'evitamento del bolo iniziale si sono dimostrati fondamentali per ridurre drasticamente il rischio di emorragia cerebrale nel paziente anziano ¹⁸. D'altra parte, il ruolo principale della terapia eparinica è quello di prevenire la riocclusione dell'arteria infartuale, e non quello di aumentare l'effetto ripercussivo immediato del fibrinolitico.

Per quanto riguarda la terapia antiplastrica, l'associazione di clopidogrel alla terapia fibrinolitica ha dimostrato di ridurre il rischio di re-infarto e di migliorare la pervietà del vaso colpevole ad una successiva coronarografia durante l'ospedalizzazione, senza aumentare il rischio emorragico ¹⁹; non esistono tuttavia dati specificatamente relativi alla popolazione anziana. Un ulteriore potenziamento della terapia antiplastrica, associando un antagonista della GPIIb/IIIa, si è dimostrato invece sconsigliabile nell'anziano, per un significativo aumento del rischio di emorragia cerebrale ²⁰.

Tabella I - Incidenza di ictus e mortalità nei pazienti >75 anni trattati con terapia fibrinolitica.

Studio	Farmaci	Ictus (%)	Mortalità a 30-35 giorni
FTT, 1994	Vari I°-II° gen	2.0*	24.3
	Controllo	1.2*	25.3
GUSTO, 1993	r-tPA accelerato	2.08	19.3
	SK	1.23	20.6
COBALT, 1997	r-tPA 2 boli	3.6	23.6
	r-tPA accelerato	2.6	19.9
GUSTO III, 1997	r-PA 2 boli	2.5	29.9
	r-tPA accelerato	1.7	29.7
ASSENT-2, 1999	TNK-tPA	1.6	17.3
	r-tPA accelerato	2.7	19.3
GUSTO V, 2001	r-PA+abciximab	2.1	18.3
	r-PA	1.1	17.9
HERO-2, 2001	SK+bivalirudina	1.0	25.1
	SK+eparina	0.5	25.0

Angioplastica primaria

I dati sull'efficacia dell'angioplastica primaria nell'anziano sono per lo più aneddotici, basati su piccoli numeri, e tuttavia molto convincenti. Le Linee Guida ESC si sono espresse preferenzialmente per l'angioplastica primaria nell'anziano nel 2003²¹ e non sono tornate sull'argomento nel 2008²². Un'analisi cumulativa di pazienti di oltre 70 anni randomizzati in tre trial di confronto tra trombolisi e angioplastica primaria ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza con quest'ultima^{23,24}. Il primo studio randomizzato di confronto tra streptokinasi e angioplastica in pazienti >75 anni²⁵ ha incluso solo 87 pazienti, dimostrando un'impressionante riduzione dell'aggregato di morte, reinfarto e stroke a 30 giorni, da 29% con streptokinasi a 9% con angioplastica: questo beneficio si è mantenuto a un anno (44% vs 13%, $p=0.001$, RR 5.2, 95% C.I. 1.7 – 18.1).

L'eccellente risultato dell'angioplastica primaria nell'anziano sembra confermata dai registri osservazionali. L'esperienza di Firenze pubblicata 10 anni orsono²⁶ si riferiva a 55 ottuagenari consecutivi, con una mortalità a 30 giorni di 16% includendo i pazienti che si presentavano con shock cardiogeno, ma solo del 4% escludendo i pazienti senza shock. Una più recente estensione del registro, con 342 pazienti di oltre 75 anni, ha riportato una mortalità complessiva del 15% inclusi i pazienti in shock (D. Antonucci, comunicazione personale).

Similmente, il registro degli Ospedali Riuniti di Bergamo ha riportato una mortalità a 30 giorni del 9.9% in 96 pazienti di età media 81 anni, con 4.4% in quelli senza shock alla presentazione²⁷. Optare per una strategia ripercussiva meccanica sembra quindi un punto strategico fondamentale nel paziente anziano con STEMI, rimanendo però negativa la prognosi dello shock.

I dati recentemente pubblicati del registro BLITZ relativi allo shock cardiogeno in 1345 pazienti con STEMI ricoverati nelle UTIC italiane nel 2001²⁸ mostrano che l'età media dei pazienti senza shock era 65 + 13 anni, mentre quella dei pazienti con shock era di 75 + 11 anni, che il 73% dei casi di shock si veniva sviluppando durante la degenza in UTIC (solo il 27% aveva shock all'ingresso) e che l'età avanzata era tra i più potenti predittori indipendenti di sviluppo di shock in UTIC, venendo subito dopo la classe Killip e l'ipotesione all'ingresso, ma prima del fallimento della terapia ripercussiva e del diabete. In quel registro, oltre il 50% dei pazienti con shock veniva trattato conservativamente, contro il 37% di quelli senza shock, e si può immaginare una maggiore divaricazione nei pazienti anziani. Il secondo snodo critico è quindi una maggiore e più precoce attenzione ai minimi segni di disfunzione ventricolare sinistra e soprattutto una maggiore tempestività d'azione al minimo segno predittivo di shock.

La terapia antitrombotica associata all'angioplastica primaria è un argomento estremamente delicato nel paziente anziano. In particolare, la terapia antiplastrinica con abciximab ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di re-infarto, di migliorare la ripercussione del microcircolo e di ridurre la mortalità nel follow-up²⁹. Tale terapia, in combinazione con dosi ridotte di eparina non frazionata nel laboratorio di emodinamica non sembra essere associata ad un maggiore rischio emorragico nell'anziano^{30,31}, che tuttavia rimane a maggiore rischio di emorragia rispetto ai pazienti più giovani in corso di

angioplastica primaria³². Al fine di contenere l'incidenza di emorragie, che si sono dimostrate predittori indipendenti di mortalità nel lungo termine in pazienti sottoposti ad angioplastica^{3,4}, è di estremo interesse la dimostrazione che, in pazienti sottoposti ad angioplastica primaria, l'impiego dell'antagonista recettoriale della trombina, bivalirudina, ha dimezzato il rischio di emorragia e ridotto la mortalità del 40% circa rispetto all'associazione di eparina e anti GPIIb/IIIa nello studio HORIZONS AMI³³. Per quanto non siano stati pubblicati i dati relativi alla popolazione più anziana nello studio in questione, l'impiego di bivalirudina in questa indicazione sembra particolarmente indicato nei pazienti a maggior rischio emorragico, quali gli anziani.

Sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento ST (NSTEMACS)

Le Linee Guida europee pubblicate nel 2007 raccomandano un atteggiamento precocemente invasivo per le NSTEMACS nell'anziano, tuttavia con particolare prudenza nella gestione dei farmaci, in considerazione del rischio emorragico³⁴. In realtà, come recentemente lamentato da un "ad hoc statement" dell'American Heart Association¹, non esistono evidenze al supporto di un atteggiamento precocemente invasivo, ed un trial di confronto tra strategie precocemente invasive e inizialmente conservativa nel paziente anziano con NSTEMACS è attualmente in corso per iniziativa della Federazione Italiana di Cardiologia³⁵. Come discusso all'inizio di questo testo, per quanto possa essere tecnicamente praticabile una rivascolarizzazione coronarica in buona parte dei pazienti anziani, a causa del maggiore rischio iatrogeno vanno attentamente considerati numerosi fattori e patologie concomitanti. Ad esempio, mentre nei soggetti più giovani può essere vantaggiosa un'accelerazione dei tempi interventistici³⁶ al fine di ridurre il rischio di infarto nel periodo d'attesa, la velocità d'intervento può risultare meno praticabile nel soggetto anziano per la presenza di terapia anticoagulante orale, per la necessità di ottenere un'adeguata idratazione al fine di ridurre il rischio di danno renale, per la valutazione dell'origine di una concomitante anemia o anche solo per poter discutere le opzioni con i familiari.

Particolare importanza riveste il contenimento del rischio emorragico connesso con le procedure interventistiche coronariche e con le terapie antitrombotiche, poiché l'età avanzata rappresenta un importante predittore indipendente di emorragia nei pazienti con sindrome coronarica acuta⁴. La minimizzazione del rischio emorragico richiede particolare attenzione nella gestione delle terapie farmacologiche e dell'approccio interventistico.

Per quanto riguarda le prime, basandosi sulle evidenze disponibili, le Linee Guida europee raccomandano un approccio farmacologico leggermente diverso in relazione alla strategia terapeutica intrapresa³⁴. In ogni caso, tutti i pazienti dovranno essere trattati con aspirina (300 mg prima dose, seguita da 75-100 mg/die) e clopidogrel (300 mg come dose di carico seguiti da 75 mg/die per un anno). Nei pazienti trattati conservativamente, o fino a che non si sia presa una decisione sull'approccio interventistico, viene consigliata terapia anticoagulante con fondaparinux 2.5U/die sottocute sulla base dei dati dello studio OASIS-5³⁷: in questo studio di confronto con enoxaparina, fondaparinux ha dimostrato di ridurre di circa il 50% l'incidenza di sanguinamento

maggiore in fase ospedaliera e del 20% la mortalità a sei mesi. Per i pazienti trattati secondo strategia precocemente invasiva, è invece preferibile terapia anticoagulante con eparina non frazionata (o enoxaparina, facendo attenzione ad aggiustare la dose in base alla stima del filtrato renale) e potenziamento della terapia antiplastrinica, aggiungendo un anti GPIIb/IIIa secondo strategia upstream (tirofiban o eptifibatide) o, limitatamente ai pazienti che vanno incontro ad angioplastica, dopo coronarografia (abciximab). Nei pazienti a maggiore rischio emorragico, la terapia upstream con eparina + anti-GPIIb/IIIa può essere sostituita dall'antagonista diretto della trombina, bivalirudina, che nello studio ACUITY³⁸ ha dimostrato di ridurre drasticamente il rischio di sanguinamento, con outcome a un anno simile a quello della più aggressiva combinazione di eparina e anti GPIIb/IIIa. Infine, in pazienti ad elevato rischio emorragico in cui sia praticabile un approccio precocemente invasivo, può essere consigliabile un approccio ad invasività farmacologica ancora minore con aspirina, clopidogrel e bivalirudina limitata al solo tempo della procedura di angioplastica, simile a quanto consigliato nell'angioplastica primaria dello STEMI. Ultimo, ma non meno importante, e pur in assenza di dati controllati, l'approccio arterioso per via radiale è sicuramente associato ad un minor rischio di complicanze vascolari ed emorragiche, ed appare fortemente consigliabile nel paziente anziano, laddove tecnicamente praticabile. La riduzione al minimo dei tempi dell'allettamento permette inoltre di limitare i tempi di somministrazione di eparina a basso peso molecolare come prevenzione della tromboembolia polmonare.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Alexander KL, Newby LK, Cannon CP, et al.* Acute Coronary Care in the Elderly, Part I. Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115:2549-2569
- 2) *Alexander KP, Chen AY.* CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [published correction appears in *JAMA* 2006; 295:628]. *JAMA* 2005; 294:3108-16
- 3) *Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al.* Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1362-8
- 4) *Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al.* Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24:1815-23
- 5) *The SYNERGY Trial Investigators.* Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Managed With an Intended Early Invasive Strategy. Primary Results of the SYNERGY Randomized Trial. *JAMA* 2004; 292:45-54
- 6) *Antman EM, Cohen M, Radley et al.* for the TIMI 11B (Thrombolysis in Myocardial Infarction) and ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in non-Q-Wave Coronary events) Investigators. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-

- ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100:1602-08
- 7) *Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C.* Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2373-83
 - 8) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15.
 - 9) *Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, et al.* The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. *N Engl J Med* 1992; 327:1-6
 - 10) *Katz JN, Turer AT, Becker RC.* Cardiology and the critical care crisis: a perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1272-82
 - 11) *De Luca L, Bolognese L, Casella G, et al, on behalf of the BLITZ Investigators.* Modalities of Treatment and 30-Day Outcomes of Unselected Patients Older than 75 Years with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. Data from the BLITZ Study. *J Cardiovasc Med* 2008; 9:1045-51
 - 12) *Wallentin L, Stenestrand U.* RIKS-HIA 10-year report released in 2005 on development 1995-2004. Available at <http://www.ucr.uu.se/rikshiaint/documents.htm>
 - 13) *Alexander KL, Newby LK.* Acute Coronary Care in the Elderly, Part II. ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115:2570-89
 - 14) *White HD.* Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000; 356:2028-30
 - 15) *Stenestrand U, Wallentin L.* Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2003; 163:965-71
 - 16) *White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al.* Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from EXTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007; 28:1066-71
 - 17) *ASSENT-2 Investigators.* Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet* 1999; 354:715-22
 - 18) *Giugliano RP, McCabe CH, Antman EM, et al.* Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am Heart J* 2001; 141:742-50
 - 19) *Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al.* Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294:1224-32
 - 20) *Savonitto S, Armstrong PW, Lincoff AM, et al.* Risk of intracranial haemorrhage with combined fibrinolytic and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in acute myocardial infarction: dichotomous response as a function of age in the GUSTO V trial. *Eur Heart J* 2003; 24:1807-14
 - 21) *Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al:* the Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24:28-66
 - 22) *Van de Werf F, Bax J, Blomstrom-Lundqvist C, et al,* The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29:2909-45.
 - 23) *O'Neill WW, de Boer MJ, Gibbons RJ, et al.* Lessons from the pooled outcome of the PAMI, Zwolle and Mayo Clinic randomised trials of primary angioplasty and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 1998; 10:4-10

- 24) *De Geare VS, Stone GW, Grines L, et al.* Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous intervention (a pooled analysis of the primary angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol* 2000; 86:30-34
- 25) *de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AWJ, Hoorntje A, Suryapranata H, Zijlstra F on behalf of the Zwolle Myocardial Infarction Study Group.* Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. A randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1723-8
- 26) *Antoniucci D, Valenti R, Santoro G et al.* Systematic primary angioplasty in octogenarian and older patients. *Am Heart J* 1999; 138:670-4
- 27) *Tespili M, Guagliumi G, Valsecchi O, et al.* In-hospital clinical outcome in elderly patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Ital Heart J* 2003; 4:193-8
- 28) *De Luca G, Savonitto S, Greco C, et al, on behalf of the Blitz Investigators.* Cardiogenic shock developing in the Coronary Care Unit in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2008; 9:1023-9
- 29) *De Luca G, Suryapranata H, Stone G W et al.* Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005; 293:1759-65
- 30) *Mak KH, Effron MB, Moliterno DJ.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist: therapeutic use in cardiovascular diseases of aging. *Drugs & Aging* 2000; 16:179-87
- 31) *Ragosta M.* Percutaneous coronary intervention in octogenarians and the safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:433-6
- 32) *Bossi I, Piccaluga E, Scatturin M, et al, per gli investigatori dello studio IDEA.* Procedure interventistiche coronariche percutanee in pazienti anziani: indicazioni cliniche e terapie farmacologiche concomitanti: Italian Drug Evaluation in Angioplasty. *G Ital Cardiol* 2006; 7:136-144
- 33) *Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al.* Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2218-30
- 34) *Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-elevation acute coronary syndromes. The task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:1598-660
- 35) *Savonitto S, De Servi S, Petronio AS, et al.* Early Aggressive vs Initially Conservative Treatment in Elderly Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome The Italian elderly-ACS Study. Design of the study. *J Cardiovasc Med* 2008; 9:217-26
- 36) *Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al.* Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1593-9
- 37) *The OASIS-5 Investigators.* Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2006; 354:1464-76
- 38) *Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al.* Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203-16