

Rivascolarizzazione miocardica percutanea nel paziente anziano

Federico Costa, Enrico Passamonti, Paolo Pedroni, Elva Calvaruso, Bianca Maria Fadin, Salvatore Pirelli

U.O. di Cardiologia, A.O. Istituti Ospitalieri, Cremona

Key words:
Acute coronary syndromes; Elderly; Percutaneous coronary intervention.

Developed countries are experiencing an unprecedented growth in the number of elderly citizens. Elderly patients represent one third of all admissions for non-ST-elevation acute coronary syndrome in the coronary care unit. Treatment is more complex due to comorbidities. The safety and efficacy of percutaneous coronary intervention in elderly patients have not been extensively studied. Despite their high-risk characteristics and worse outcomes, compared with younger patients, the elderly receive less aggressive treatments. The risk of major bleeding and renal failure are increased with percutaneous coronary intervention; in addition the functional condition remains an important concern. Revascularization in elderly patients is not to be aimed at perfection, but at functional results.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 68S-72S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Federico Costa

U.O. di Cardiologia
A.O. Istituti Ospitalieri
Viale Concordia, 1
26100 Cremona
E-mail: fedecosta@tin.it

“Elderly boom”

I più recenti dati demografici mostrano un'inarrestabile tendenza all'invecchiamento della popolazione. Negli Stati Uniti si prevede un notevole aumento degli ultrasessantacinquenni, che rappresenteranno nel 2040 il 20.5% della popolazione totale (US Census Bureau); in Italia è previsto che il numero degli ottuagenari si triplicherà nei prossimi 40 anni: è il cosiddetto “elderly boom”. I dati dell'Euro Heart Survey¹ del 2006 evidenziano una diretta proporzionalità tra l'età del paziente ed il corrispettivo incremento della malattia coronarica, rappresentando quest'ultima la principale causa di mortalità per uomini e donne con età >75 anni. In corso di infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, come appare dai risultati del Gest-IMA², è dimostrato un incremento esponenziale della mortalità intraospedaliera in rapporto all'aumentare dell'età; questo “trend” viene mantenuto, a distanza anche di 1 anno, nel periodo che segue l'evento acuto³. Analoga correlazione tra età ed eventi avversi (morte e reinfarto a 30 giorni) è stata dimostrata anche nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST come risulta da una sottoanalisi dei risultati del PURSUIT trial⁴. La valutazione della migliore strategia terapeutica da adottare nei soggetti anziani risulta pertanto rilevante anche in rapporto ai costi gestionali, consi-

derando che oltre il 40% della spesa sanitaria globale riguarda questo gruppo di pazienti. Tuttavia la decisione di scegliere un atteggiamento aggressivo o conservativo risulta complessa^{5,6}; infatti, se da un lato i trial clinici tendono ad escludere i soggetti di età avanzata⁷, d'altro canto nella pratica quotidiana non appare sempre agevole valutare in modo obiettivo il carico di comorbidità, lo stato funzionale e il rapporto rischio-beneficio di una procedura interventistica in pazienti così “delicati” come sono gli anziani.

I fattori limitanti

Nonostante negli ultimi anni vi sia stata una significativa riduzione della mortalità grazie alla diffusione delle procedure interventistiche nel trattamento delle sindromi coronariche acute, tuttavia nei pazienti anziani la mortalità rimane elevata per una serie di motivi rappresentati principalmente dal ritardo nell'arrivo in ospedale, che limita i benefici di una precoce riperfusione, dalla presenza di gravi patologie associate come l'insufficienza renale, la malattia vascolare periferica, il diabete mellito, l'insufficienza respiratoria, e dal frequente riscontro di una malattia coronarica multivasale. Nel trial REACT⁸ è stato osservato un ritardo di intervento progressivo crescente con l'aumentare dell'età: il ritardo medio aggiuntivo era di 14 min per decade di età, un valo-

re in grado di incidere significativamente sul successo terapeutico e sulla prognosi. Ciò può essere spiegato, come si evince dal registro GRACE⁹, dall'esordio "atipico" delle sindromi coronariche acute decisamente più frequente nella popolazione con età >75 anni; infatti, l'elevata frequenza di dispnea (presente nel 49% dei pazienti) come sintomo di esordio può suggerire uno scompenso cardiaco, mentre la nausea (24%) può far pensare ad una patologia gastrica e la sincope (19%) pone problemi di diagnosi differenziale con le aritmie o i blocchi atrioventricolari. Per quanto riguarda invece la presenza di insufficienza renale, frequente nei pazienti di età avanzata, è dimostrato uno spiccato incremento di mortalità, in corso di infarto miocardico, ad 1 anno in relazione progressiva e lineare con i valori della creatinina¹⁰. Bisogna infine considerare che i processi di fibrosi, tipici dei soggetti anziani, sono responsabili della particolare vulnerabilità del circolo coronarico. In sostanza, l'anziano è più "fragile" da trattare per la presenza di importanti patologie associate; tuttavia tale soggetto, se è vero che presenta spesso una malattia coronarica diffusa con circoli collaterali non adeguati, risulta strettamente dipendente dalla ricanalizzazione dell'arteria infartuale.

Beneficio del trattamento invasivo

Il beneficio di un trattamento invasivo nel paziente anziano con sindrome coronarica acuta appare ben evidente nel FRISC II¹¹: in questo studio la mortalità a 6 mesi dei pazienti con età >65 anni, affetti da sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST e trattati con strategia conservativa, è risultata del 15.8%, mentre nel gruppo trattato con approccio invasivo è risultata del 10.5%. Tale beneficio è stato confermato anche nei pazienti più anziani^{12,13}: nello studio TACTICS-TIMI 18¹⁴ la strategia aggressiva ha ridotto mortalità e infarto non fatale del 56% a 6 mesi nei pazienti con età >75 anni (incidenza degli eventi 21.6 vs 10.8%). Lo studio ROSAI-2¹⁵ aveva già peraltro dimostrato come l'approccio conservativo fosse il più potente predittore di morte, infarto o ictus a 30 giorni in pazienti con età >74 anni. Nella nostra esperienza^{16,17}, la strategia invasiva nei pazienti di età >75 anni, affetti da sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST, si è tradotta in un miglioramento (sia a breve che a medio termine) dell'outcome clinico; ciò in particolare in termini di riduzione della mortalità. Il trattamento invasivo è risultato vantaggioso, conservando al contempo un adeguato profilo di sicurezza. I recenti dati riguardanti il follow-up a 6 mesi tratti dal registro GRACE¹⁸ confermano la persistenza dell'effetto favorevole della rivascolarizzazione indipendentemente dall'età. Questo studio inoltre ribadisce che nei pazienti anziani l'uso della coronarografia è basso. Tuttavia, quando questa viene eseguita, il tasso delle successive rivascolarizzazioni è simile a quello dei pazien-

ti più giovani, senza incrementato rischio di ictus. L'età avanzata non deve dunque essere considerata, di per sé, come una controindicazione alla strategia invasiva in pazienti con sindrome coronarica acuta ad alto rischio. Anche per quanto riguarda l'infarto con sopraslivellamento del tratto ST emerge che l'angioplastica primaria, laddove sia disponibile in tempi brevi, comporti una riduzione degli eventi maggiori nel follow-up. Una recente analisi quantitativa ha valutato 23 trial di confronto tra angioplastica primaria e trombolisi riportando un maggior beneficio della rivascolarizzazione meccanica anche nei pazienti più anziani¹⁹. I ricercatori del PCAT-2²⁰ hanno evidenziato in un sottostudio che il vantaggio dell'angioplastica primaria in termini di riduzione della mortalità assoluta era più evidente dopo 2 h dall'esordio dei sintomi ed aumentava con il crescere dell'età passando dall'1% (nel gruppo 65 anni) al 6.9% (nel gruppo >85 anni). I dati relativi ad esperienze nazionali^{21,22} ed europee, come quella dell'Heart Center di Budapest²³ che risulta tra i centri a più alto volume di angioplastiche in Europa, mostrano una percentuale di mortalità intraospedaliera che, sebbene più elevata rispetto ai pazienti più giovani, è comunque ridotta rispetto a quelli non trattati o trattati con la sola terapia medica. Ulteriore problema del trattamento dell'anziano riguarda, infine, l'infarto complicato da shock cardiogeno: mentre nel giovane l'angioplastica viene universalmente considerata la terapia di prima scelta, nell'età avanzata i dati dello SHOCK trial²⁴ erano giunti a conclusioni opposte, con risultati dell'angioplastica peggiori rispetto alla trombolisi. Quando è stato fatto riferimento, però, al registro dello SHOCK trial²⁵, che non opera nessuna selezione dei casi comprendendo tutta la casistica esaminata, si è notato come i risultati fossero sovrapponibili nei giovani e negli anziani. In sostanza, si conferma che anche nelle età avanzate lo shock cardiogeno deve essere trattato con l'angioplastica come prima scelta.

Minor trattamento invasivo: le ragioni

Nonostante risultino dimostrati gli effetti della strategia ripercussiva in termini di riduzione della mortalità, pur tuttavia nella pratica clinica i pazienti di età avanzata ricevono meno frequentemente un trattamento invasivo. Nello studio BLITZ²⁶, dei 1275 pazienti con infarto miocardico acuto associato a sopraslivellamento del tratto ST, 828 (65%) sono stati sottoposti a strategia ripercussiva: la distribuzione delle terapie in base alle fasce di età ha mostrato che tra i pazienti ultrasettanta-cinquenni solamente il 9% ha ricevuto un trattamento con angioplastica (il 57% non ha ricevuto addirittura alcuna terapia). In contemporanea i dati di Rathore et al.²⁷ pubblicati sull'*American Journal of Medicine* evidenziavano come all'aumentare dell'età corrispondesse una diminuzione del trattamento aggressivo. Allo stesso modo, nello studio BLITZ-2²⁸, che ha arruolato 1888

pazienti con infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST, solamente il 55% è stato trattato in modo aggressivo, risultando l'età avanzata un predittore indipendente di prognosi peggiore. Dati analoghi erano stati riportati precedentemente anche dai registri OASIS²⁹ e CRUSADE³⁰. Le ragioni del minor ricorso alla strategia aggressiva nel paziente anziano rimangono legate ad una "sovrastima" soggettiva del carico di patologie associate che questi pazienti presentano ed alla maggior incidenza di complicanze periprocedurali, in particolare sanguinamenti ed insufficienza renale³¹⁻³³. Abbiamo analizzato, con uno studio retrospettivo in un gruppo di 176 ottuagenari ricoverati per sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST, le motivazioni che ci hanno indotto ad escludere i pazienti dall'indagine coronarografica: la più frequente causa di esclusione dall'approccio aggressivo è risultata la presenza di comorbidità. Provando ad applicare a questi pazienti un indice oggettivo di valutazione prognostica delle comorbidità (indice di Charlson^{34,35}) abbiamo rilevato che il 32% dei pazienti esclusi dalla strategia invasiva non mostrava un carico così "pesante" di patologie associate come la valutazione soggettiva aveva giudicato³⁶. È pertanto auspicabile che le comorbidità vengano valutate con criteri oggettivi, al fine di non negare a molti pazienti anziani la possibilità di rivascolarizzazione. Per quanto riguarda le complicanze periprocedurali, è noto come l'età >75 anni rappresenti uno dei fattori predittivi indipendenti di rischio emorragico³⁷. Il sanguinamento, di per sé, si associa ad un outcome peggiore anche in termini di mortalità in corso di infarto. Kinnaird et al.³⁸ avevano valutato 10 974 pazienti sottoposti ad angioplastica: i sanguinamenti maggiori e la necessità di trasfusione risultavano associati rispettivamente ad una maggiore mortalità ospedaliera e ad 1 anno. La recente letteratura ha confermato come l'associazione tra sanguinamenti maggiori e mortalità nei pazienti con sindrome coronarica acuta, trattati con terapia antitrombotica, appaia tanto maggiore quanto più elevata risulta l'entità del sanguinamento³⁹. Molti studi prospettici hanno inoltre dimostrato che un deterioramento della funzione renale, seppur di grado moderato, rappresenta un fattore di rischio indipendente di mortalità cardiovascolare. I pazienti con sindrome coronarica acuta presentano frequentemente un'alterazione della funzione renale, come evidenziato da GUSTO Iib, GUSTO III, PURSUIT e PARAGONA, che si associa ad un incremento della mortalità a 30 giorni ed a 6 mesi⁴⁰. Nei pazienti a più alto rischio, come quelli anziani, è quindi fondamentale tenere presente, nella scelta terapeutica adottata, che la comparsa o l'aggravamento di un'insufficienza renale preesistente determina un significativo incremento di mortalità e morbilità, vanificando il beneficio dell'angioplastica⁴¹. In questi pazienti la valutazione della funzione renale andrebbe sempre calcolata per mezzo della clearance della creatinina e non solo con il semplice dosaggio sierico, per poterli pretrattare con idratazione o N-acetil-

cisteina in modo da ottenere, come dimostrato, una riduzione dell'incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto⁴²⁻⁴⁴. La frequente presenza nel paziente anziano di malattia coronarica diffusa con severe calcificazioni e di disfunzione ventricolare sinistra, porta inoltre con l'approccio invasivo ad un aumentato rischio di complicanze severe (ricorso a contropulsatore aortico, emofiltrazione veno-venosa continua, pacemaker), con conseguente aumentata frequenza di scompenso cardiaco e mortalità.

Qual è la direzione giusta?

Nei pazienti anziani con sindrome coronarica acuta la strategia da adottare, indicata da molti studi, si scontra con la pratica quotidiana nella quale è necessario valutare correttamente le comorbidità e lo stato funzionale del paziente, soprattutto in considerazione del fatto che l'obiettivo primario delle nostre scelte terapeutiche risulta, per il paziente anziano, la qualità della vita^{45,46}. Sappiamo come l'angioplastica nei pazienti anziani si dimostri più complessa per la presenza delle importanti comorbidità. Un'attenta valutazione sia del rischio emorragico che della nefropatia da mezzo di contrasto deve essere parte integrante nella stratificazione del paziente anziano, al fine di non compromettere i risultati di una procedura efficace. Se da un lato l'utilizzo di farmaci come la bivalirudina, antagonista diretto della trombina (studio ACUITY⁴⁷), e del fondaparinux, pentasaccaride sintetico inibitore selettivo del fattore X attivato (studio OASIS-5⁴⁸) ci potrebbero aiutare nel limitare la percentuale di sanguinamenti, dall'altro l'impiego di basse dosi di mezzo di contrasto, insieme alla somministrazione di liquidi e sodio bicarbonato o N-acetilcisteina⁴⁹, risultano provvedimenti verosimilmente adeguati per tentare di minimizzare il rischio di danno renale. In attesa dei risultati dell'Italian Elderly ACS study⁵⁰, il ricorso all'angioplastica percutanea appare comunque raccomandato nel caso in cui ci troviamo di fronte ad una sindrome coronarica ad alto rischio, o in presenza di complicanze severe come lo shock cardiogeno. L'esclusione *a priori* di soggetti di età avanzata da un approccio aggressivo non risulta giustificata, se non per la presenza di gravi patologie associate inabilitanti, o di comorbidità tali da poter limitare fortemente l'attesa e la qualità di vita. La rivascolarizzazione nel paziente anziano non deve infatti essere indirizzata al raggiungimento della perfezione, ma all'ottenimento di risultati funzionali.

Riassunto

L'analisi dei recenti dati anagrafici nei paesi industrializzati mostra un progressivo invecchiamento della popolazione. Le sindromi coronariche acute rappresentano la principale causa di mortalità di uomini e donne con età >75 anni. Tuttavia, i trial clinici ten-

dono a trascurare i pazienti di età avanzata: nella pratica quotidiana gli anziani sono spesso esclusi da un approccio aggressivo, che appare essere però sempre più favorevole. È importante valutare sistematicamente lo stato funzionale e le comorbidità, frequenti nella popolazione anziana, al fine di evitare le importanti complicanze che possono far seguito ad una complessa procedura di rivascolarizzazione percutanea. La rivascolarizzazione nel paziente anziano non deve, infatti, servire al raggiungimento della perfezione, ma ad ottenere risultati funzionali.

Parole chiave: Anziani; Rivascolarizzazione miocardica percutanea; Sindrome coronarica acuta.

Bibliografia

- Scholte op Reimer WJ, Simoons ML, Boersma E, Gitt AK. Cardiovascular diseases in Europe. Euro Heart Survey 2006. Sophia Antipolis: European Society of Cardiology, 2006.
- Oltrona L, Mafrici A, Marzegalli M, Fiorentini C, Pirola R, Vincenti A, a nome dei Partecipanti allo Studio GestIMA e della Sezione Regionale Lombarda dell'ANMCO e della SIC. La gestione della fase iperacuta dell'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST nella Regione Lombardia (GestIMA). *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 489-97.
- Rich MW. Epidemiology, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15: 7-11.
- Boersma E, Pieper K, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 101: 2557-67.
- Alexander KP, 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: 2549-69.
- Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II. ST-segment-elevation myocardial infarction: 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.
- Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 286: 708-13.
- Goff DC Jr, Feldman HA, McGovern PG, et al. Prehospital delay in patients hospitalized with heart attack symptoms in the United States: the REACT trial. Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Study Group. *Am Heart J* 1999; 138 (6 Pt 1): 1046-57.
- Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, et al, for the GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004; 126: 461-9.
- Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137: 555-62.
- Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
- Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML, on behalf of the Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Survival after coronary revascularization in the elderly. *Circulation* 2002; 105: 2378-84.
- Lettieri C, Buffoli F, Romano M, et al. Rivascolarizzazione coronarica percutanea nei pazienti ultraottantenni: risultati immediati e a lungo termine. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 588-98.
- Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004; 141: 186-95.
- De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, et al, for the ROSAI-2 Investigators. Non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: treatment strategies and 30-day outcome. *Am Heart J* 2004; 147: 830-6.
- Calvaruso E, Fadin BM, Pedroni P, Costa F, Pirelli S. Sindrome coronarica acuta non ST soprasslivellato: beneficio di una strategia aggressiva nell'anziano [abstract]. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (Suppl 2-5): 84S.
- Calvaruso E, Fadin BM, Costa F, Pedroni P, Daziale F, Pirelli S. Sindrome coronarica acuta non ST soprasslivellato: strategia aggressiva nell'anziano - impatto sulla sicurezza e durata della degenza [abstract]. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (Suppl 2-5): 84S.
- Devlin G, Gore M, Elliott J, et al, for the GRACE Investigators. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2008; 29: 1275-82.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
- Boersma E, for the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 779-88.
- 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.
- Di Pede F, Olivari Z, Schievano E, per i Ricercatori del Registro VENERE. L'impatto delle diverse strategie ripercussive sull'esito intraospedaliero dell'infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST nel contesto di rete interospedaliera: studio prospettico osservazionale e multicentrico VENERE (VENEto acute myocardial infarction REgistry). *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 804-11.
- Becker D, Szabó G, Gellér L, et al. Treatment of acute ST-elevation myocardial infarction with primary percutaneous coronary intervention. *Orv Hetil* 2004; 145: 619-23.
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
- Dzavik V, Sleeper LA, Cocks TP, et al, for the SHOCK Investigators. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J* 2003; 24: 828-37.

26. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al, for the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1616-29.
27. Rathore SS, Mehta RH, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Effects of age on the quality of care provided to older patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 114: 307-15.
28. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al, for the BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J* 2006; 27: 393-405.
29. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998; 352: 507-14.
30. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al, for the CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004; 292: 2096-104.
31. Chan MY, Becker RC, Harrington AR, et al. Noninvasive, medical management for non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 155: 397-407.
32. Savonitto S, Colombo P, Bossi I, Klugmann S. Il paziente anziano con sindrome coronarica acuta: maggiore il rischio, minore la cura. *G Ital Cardiol* 2006; 7 (Suppl 1-4): 21S-29S.
33. Mehta RH, Granger CB, Alexander KP, Bossone E, White HD, Sketch MH Jr. Reperfusion strategies for acute myocardial infarction in the elderly: benefits and risks. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 471-8.
34. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
35. Bravo G, Dubois MF, Hébert R, De Wals P, Messier L. A prospective evaluation of the Charlson comorbidity index for use in long-term care patients. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 740-5.
36. Passamonti E, Pirelli S. Impatto decisionale delle patologie associate nella scelta tra strategia aggressiva e conservativa nei pazienti ottuagenari con sindrome coronarica acuta senza soprallivellamento ST. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 855-60.
37. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, Gurwitz JH, Radford MJ, Krumholz HM. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000; 31: 1802-11.
38. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleedings and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; 92: 930-5.
39. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-82.
40. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, et al, for the GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy; PARAGON-A Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 974-80.
41. Roghi A, Savonitto S, Cavallini C, et al, for the Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Study Group and the Italian Society for Invasive Cardiology Investigators. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality. *J Cardiovasc Med* 2008; 9: 375-81.
42. Detrenis S, Meschi M, Bertolini L, Savazzi G. Contrast medium administration in the elderly patient: is advancing age an independent risk factor for contrast nephropathy after angiographic procedures? *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 177-85.
43. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1780-5.
44. Roy P, Raya V, Okabe T, et al. Incidence, predictors, and outcomes of post-percutaneous coronary intervention nephropathy in patients with diabetes mellitus and normal baseline serum creatinine levels. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1544-9.
45. 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. Lo studio Italian Drug Evaluation in Angioplasty (IDEA). *G Ital Cardiol* 2006; 7: 136-44.
46. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004; 141: 186-95.
47. Stone GW, Mc Laurin BT, Cox DA, et al, for the ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-16.
48. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al, for the OASIS-5 Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-76.
49. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773-82.
50. 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. *J Cardiovasc Med* 2008; 9: 217-26.