

Sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST: il problema del paziente anziano

Mario Leoncini, Stefano De Servi*, Toni Badia, Roberto Piero Dabizzi

Divisione di Cardiologia, Ospedale Misericordia e Dolce, Prato, *U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile, Legnano (MI)

Key words:
Acute coronary syndrome; Elderly.

The elderly population represents a relevant proportion of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and are at increased risk because of the greater extent of coronary artery disease, a reduction in left ventricular ejection fraction, and associated comorbidities. Results from registries and *post-hoc* analysis of randomized clinical trials have shown that an early invasive strategy with myocardial revascularization when indicated offers a greater clinical benefit in the elderly that in younger patients despite an increased procedural risk in elderly patients.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (1): 29-34)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 4 novembre 2004; nuova stesura il 3 gennaio 2005; accettato il 5 gennaio 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Mario Leoncini

Via Lippini, 6
59021 La Briglia Vaiano (PO)
E-mail:
leoncini.mario@tiscali.it

La prevalenza della popolazione anziana nelle sindromi coronariche acute (ACS) senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI-ACS) è in progressivo aumento. Ciò è dovuto a due fattori fondamentali, il primo è l'aumento della vita media che di per sé porta ad un aumento della prevalenza della cardiopatia ischemica negli anziani; il secondo è il cambiamento con l'età del quadro clinico di presentazione delle ACS. Nei pazienti giovani l'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento persistente del tratto ST (STEMI) è il quadro clinico più frequente rispetto all'infarto senza sopraslivellamento (NSTEMI) e all'angina instabile. Con l'età si riduce la frequenza degli STEMI mentre aumenta la frequenza delle forme di NSTEMI-ACS. Nel registro GRACE il 53% dei pazienti con ACS ha più di 65 anni e il 25% ha oltre 75 anni¹; in quest'ultimo sottogruppo di pazienti la diagnosi di ingresso è stata di STEMI nel 28% dei casi, di NSTEMI nel 32% e di angina instabile nel 40% dei casi¹. Nel registro italiano ROSAI-2 il 31% dei pazienti con NSTEMI-ACS ha 75 o più anni².

Rischio di eventi

Nei pazienti con ACS l'età si associa ad un incremento dell'incidenza di eventi coronarici^{3,4}. Nello studio PURSUIT il rischio di morte o di infarto non fatale a 30 giorni dal 9% per i pazienti di età < 50 anni aumenta al 19% per quelli di età > 70 an-

ni e raggiunge il 26% per i pazienti ultraottantenni; per le stesse classi di età il rischio di morte o di infarto non fatale a 6 mesi risulta dell'11, 24 e 32%, rispettivamente⁴. Nel PRISM-PLUS l'incidenza di morte ed infarto non fatale a 6 mesi è del 9.4% per i pazienti < 65 anni, del 16.1% per quelli fra 61 e 70 anni e del 21.9% per gli ultrasessantenni³. La correlazione fra età ed incidenza di eventi maggiori è evidente nella maggior parte degli studi e l'età è uno dei maggiori predittori indipendenti di morte o di infarto non fatale nei pazienti con NSTEMI-ACS³⁻⁶. Di fatto l'età è uno dei principali criteri utilizzati negli score costruiti per definire il rischio dei pazienti con ACS⁷. I motivi che spiegano l'elevato rischio di eventi legato all'età sono numerosi. In primo luogo gli anziani presentano un profilo clinico di rischio più elevato rispetto a pazienti più giovani essendo più frequentemente ipertesi, diabetici, con storia di pregresso infarto o di rivascolarizzazione miocardica e con modificazioni elettrocardiografiche all'ingresso^{2,8}. Nello studio TACTICS, il 64% dei pazienti di età > 65 anni ha un rischio intermedio (TIMI risk score 3-4) e il 27% ha un rischio elevato (TIMI risk score ≥ 5) definito in base ai criteri del TIMI risk score⁸. Nel registro ROSAI-2 il TIMI risk score ≥ 5 si riscontra nel 22% dei pazienti < 75 anni e nel 37% (p < 0.01) di quelli ≥ 75 anni². Inoltre con l'età aumenta la prevalenza della malattia coronarica multivasale che nel PURSUIT dal 37% per i pazienti di età < 50 anni sale al 68% per i settantenni e al

72% per quelli ottantenni; contestualmente all'incremento dell'estensione della malattia coronarica, i valori della frazione di eiezione si riducono con l'età⁴. Infine i pazienti anziani insieme all'ACS presentano importanti comorbidità che da una parte sono loro stesse causa di morte e dall'altra limitano l'impiego di farmaci o di strategie terapeutiche più aggressive volte a stabilizzare e quindi rendere meno grave l'evento acuto coronarico⁹. Nella nostra esperienza tra gli anni 2000-2002, il 23% dei pazienti anziani (≥ 70 anni) con NSTEMI-ACS non veniva sottoposto a strategia invasiva precoce con studio coronarografico entro 48 ore. Nel nostro caso la presenza di severe comorbidità era il motivo di esclusione dalla strategia invasiva in oltre la metà di questi pazienti (56%) mentre l'assenza di consenso e la conoscenza dell'anatomia coronarica che rendeva impraticabile una procedura di rivascolarizzazione miocardica rappresentavano rispettivamente il 32 e 12% delle cause di esclusione dalla coronarografia precoce¹⁰. Il peso prognostico delle patologie associate può essere oggettivamente misurato utilizzando diversi indici perciò, nella pratica clinica, l'impiego sistematico di questi metodi oggettivi di valutazione del rischio legato alle comorbidità consente una scelta più mirata della migliore strategia di trattamento (invasiva vs conservativa) da impiegare nel singolo paziente anziano con NSTEMI-ACS¹¹.

Strategia invasiva negli anziani

I possibili benefici. Studi recenti hanno dimostrato che nei pazienti con NSTEMI-ACS una strategia invasiva che preveda l'esecuzione precoce della coronarografia e della rivascolarizzazione quando indicata, è superiore alla strategia conservativa¹²⁻¹⁴. Tuttavia il ruolo della strategia invasiva nei pazienti anziani non è ancora del tutto definito perché molto spesso i pazienti anziani sono esclusi dagli studi randomizzati¹⁵ e non ci sono riferimenti nelle linee guida. Lo studio TIME è l'unico studio prospettico, randomizzato condotto in pazienti anziani (> 75 anni) che confronta i risultati della strategia invasiva verso il solo trattamento medico. Lo studio che ha incluso pazienti stabili con malattia coronarica cronica ha dimostrato un miglioramento della qualità di vita nei pazienti anziani sottoposti a strategia invasiva ma non un beneficio in termini di sopravvivenza né a breve né a lungo termine¹⁶. Il mancato beneficio in termini di sopravvivenza è da attribuire in parte al fatto che si tratta di pazienti stabili e quindi a minor rischio di eventi nei quali l'impatto positivo della strategia invasiva è meno evidente rispetto alla popolazione con NSTEMI-ACS ed in parte al fatto che il 43% dei pazienti assegnati al braccio conservativo ha effettuato una procedura di rivascolarizzazione miocardica entro 1 anno dalla randomizzazione. Tanto è vero che l'esecuzione della rivascolarizzazione miocardica entro 1 anno era un predittore indipendente di sopravvivenza a 4 anni in-

sieme all'età < 80 anni, all'assenza di disfunzione ventricolare sinistra e di almeno due comorbidità¹⁶. Per definire il ruolo della strategia invasiva nei pazienti con ACS disponiamo unicamente di dati derivanti dai registri e di analisi retrospettive di studi prospettici. Complessivamente gli anziani, sebbene presentino un elevato profilo di rischio, più raramente vengono sottoposti a studio coronarografico. Nel PURSUIT la frequenza dell'esame angiografico dal 71% per i pazienti di età < 50 anni scende al 57% per quelli di età compresa fra 70 e 79 anni e al 38% per gli ultraottantenni⁴. Nel registro italiano ROSAI-2 l'esame coronarografico è stato effettuato nel 39% dei pazienti di età > 75 anni². Favorisce la scelta della strategia invasiva per gli anziani, il sesso maschile, la storia di una progressiva rivascolarizzazione miocardica meccanica e l'ammissione in strutture dotate di laboratorio di emodinamica mentre non condiziona la scelta terapeutica il profilo di rischio del paziente. Anzi generalmente maggiore è il rischio clinico e minore è la probabilità di essere sottoposto a strategia invasiva. Questo studio di registro ha mostrato una prognosi migliore nei pazienti anziani trattati aggressivamente e che la strategia conservativa insieme all'infarto non Q risultavano predittori indipendenti di outcome sfavorevole a 30 giorni². Nella selezione dei pazienti da avviare al cateterismo un ruolo importante è giocato dalle comorbidità e ciò condiziona pesantemente la prognosi. Nell'esperienza di Collet et al.¹⁷ i pazienti con ACS esclusi dal cateterismo per comorbidità hanno un rischio di morte a 30 giorni 4 volte maggiore rispetto a quello dei i pazienti di pari età avviati alla procedura invasiva. Nella nostra esperienza l'incidenza di eventi (morte, infarto, re-ricovero per ACS) a 6 mesi risultò significativamente maggiore nei pazienti ≥ 70 anni rispetto a quelli più giovani (22 vs 14%, $p < 0.02$); tuttavia la maggior parte degli eventi si concentrava nel sottogruppo (14%) dei pazienti che per controindicazioni erano stati esclusi dalla coronarografia (46 vs 16% dei pazienti trattati invasivamente, $p < 0.002$). Viceversa gli eventi a 6 mesi risultarono simili fra i pazienti anziani e quelli più giovani sottoposti a strategia invasiva (16 vs 13%, $p = 0.36$)¹⁰. Ciò significa che già l'indicazione ad effettuare l'esame coronarografico identifica un gruppo di anziani a più basso rischio di eventi. Analoghi risultati sono stati ottenuti nel registro di Halon et al.¹⁸ recentemente pubblicato, che include 449 pazienti anziani con NSTEMI-ACS; in questo registro l'esame coronarografico è stato effettuato nel 44% dei 251 pazienti di età compresa fra 70 e 79 anni e nel 29% degli ultraottantenni. Complessivamente gli ultraottantenni avevano a 2 anni una mortalità doppia rispetto agli ultrasessantenni (33 vs 17%, $p < 0.0001$). Tuttavia l'indicazione all'esame coronarografico identificava un gruppo di anziani a basso rischio con una sopravvivenza a 2 anni dell'84.6%, significativamente superiore al 75.6% ($p < 0.005$) dei pazienti anziani non sottoposti a cateterismo; la sopravvivenza a 2 anni degli ultraottantenni sottoposti a coronarografia era simi-

le a quella degli ultrasessantenni esclusi dalla coronarografia (76 vs 75%); fra i pazienti rivascolarizzati, la sopravvivenza a 2 anni degli ultraottantenni non era significativamente inferiore a quella degli ultrasessantenni (75 vs 87%)¹⁸. Le analisi retrospettive degli studi randomizzati indicano che il beneficio della strategia invasiva si estende anche al gruppo dei pazienti anziani con NSTEMI-ACS. Nello studio TIMI IIIB la strategia invasiva comportava una riduzione della mortalità e dell'infarto non fatale ad 1 anno solamente nel sottogruppo dei pazienti di età > 65 anni^{19,20}. Anche nello studio FRISC II, nel quale gli ultrasessantacinquenni erano stati esclusi, i pazienti di età > 65 anni ricevevano un beneficio in termini di riduzione dell'incidenza di morte ed infarto a 6 mesi¹². Importanti informazioni derivano dallo studio TACTICS nel quale il 43% dei pazienti era di età ≥ 65 anni e il 13% oltre 75 anni⁸. Mentre la mortalità a 6 mesi aumentava con l'età sia nel braccio invasivo che in quello conservativo, l'incidenza di infarto non fatale incrementava proporzionalmente all'età nel gruppo assegnato alla strategia conservativa ma rimaneva stabile nel gruppo sottoposto a strategia invasiva (Tab. I). Di conseguenza il beneficio della strategia invasiva sull'incidenza cumulativa di morte ed infarto a 6 mesi diveniva più evidente via via che aumentava l'età dei pazienti fino a raggiungere la significatività statistica nei pazienti ≥ 75 anni con una riduzione assoluta e relativa del rischio di morte o infarto dell'11 e 56% (21.6 vs 10.8%, $p < 0.01$), rispettivamente. Analogamente si riscontrava aggiungendo alla morte e all'infarto non fatale, la frequenza della riospedalizza-

zione per ACS (30.2 vs 20.1%, $p < 0.05$). In base a questi dati, per ogni 1000 pazienti con NSTEMI-ACS sottoposti a strategia invasiva si risparmiavano 4 eventi (morte o infarto) nei pazienti < 65 anni, 48 eventi nei pazienti ≥ 65 anni ed addirittura 108 eventi negli ultrasessantacinquenni. Per risparmiare un evento (morte o infarto) occorreva trattare con strategia invasiva 250 pazienti < 65 anni, 21 ≥ 65 anni e solamente 9 pazienti ≥ 75 anni⁸. C'è da ricordare tuttavia che questi importanti risultati sono stati ottenuti in uno studio che per protocollo escludeva i pazienti con gravi comobilità per cui i pazienti anziani valutati riflettono un sottogruppo molto selezionato. Tuttavia il beneficio di una strategia aggressiva nell'anziano trova conferma in un importante registro canadese che include 21 573 pazienti con malattia coronarica dei quali 15 392 avevano < 70 anni, 5198 avevano età compresa fra 70 e 79 anni e 983 avevano ≥ 80 anni. Nei 6181 pazienti ≥ 70 anni, il 60% dei quali con ACS, la mortalità a 4 anni è minore nei pazienti rivascolarizzati rispetto a quelli sottoposti a trattamento medico e il beneficio della rivascolarizzazione aumenta con l'età, l'estensione della malattia coronarica e la riduzione della frazione di eiezione⁹. Inoltre da questo registro emerge un altro dato molto importante che riguarda il confronto fra le due strategie di rivascolarizzazione, meccanica o chirurgica, nella popolazione anziana. Con l'aumentare dell'età la riduzione assoluta del rischio di morte rispetto al trattamento medico è maggiore negli anziani sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica rispetto a quelli trattati con angioplastica (Tab. II). Questi dati confermano quanto emerso in stu-

Tabella I. Mortalità e infarto non fatale a 6 mesi in relazione alle varie fasce di età e al trattamento nello studio TACTICS⁸.

Gruppo di età (anni)	Mortalità (%)		Infarto non fatale (%)	
	Invasivo	Conservativo	Invasivo	Conservativo
≤ 55	1.2	1.3	4.2	3.4
> 55-65	2.2	2.0	5.7	7.4
> 65-75	4.7	4.8	4.7	7.6
> 75	7.9	10.1	4.3*	13.7*

Nello studio TACTICS l'infarto non fatale spontaneo era definito dall'incremento di creatinasi-MB ≥ 1 il valore normale mentre l'infarto non fatale periprocedurale era definito dall'aumento di creatinasi-MB ≥ 3 il valore normale⁸. * $p < 0.01$.

Tabella II. Sopravvivenza a 4 anni in relazione alle varie fasce di età e al trattamento ricevuto nel registro APPROACH⁹.

Gruppo di età (anni)	Sopravvivenza (%)			Riduzione assoluta del rischio* (%)		NNT	
	Medico	PCI	CABG	PCI	CABG	PCI	CABG
< 70	90.8	93.8	95.0	3.0	4.2	33.1	23.4
> 70-79	79.1	83.9	87.3	4.9	8.2	20.1	12.1
> 80	60.3	71.6	77.4	11.3	17.0	8.9	5.9

CABG = bypass aortocoronarico; NNT = numero di pazienti da trattare per ridurre una morte a 4 anni; PCI = intervento coronarico percutaneo. * vs trattamento medico.

di minori condotti in ultraottantenni che dimostrano una sopravvivenza media ad 1 anno dell'82-84% per gli anziani rivascolarizzati con angioplastica e dell'83-88% per quelli sottoposti a bypass^{9,21-24}. Questi risultati indirettamente suggeriscono l'importanza di ottenere la completezza della rivascolarizzazione anche nei pazienti anziani che per l'estensione della patologia coronarica multivasale molto spesso subiscono una rivascolarizzazione incompleta^{25,26}.

I possibili rischi. Nell'ultimo decennio la percentuale dei pazienti anziani sottoposti a rivascolarizzazione miocardica è andata progressivamente aumentando²⁷. È importante quindi stabilire il rischio legato all'approccio aggressivo perché le complicanze procedurali della rivascolarizzazione meccanica o chirurgica aumentano con l'età. I dati recentemente pubblicati di un importante registro americano che include 229 148 pazienti ≥ 75 anni rivascolarizzati (48 439 mediante angioplastica e 180 709 mediante bypass) dal 1991 al 1999 indicano che il rischio della rivascolarizzazione negli anziani è accettabile. Il rischio di morte associato alle procedure di rivascolarizzazione aumenta in modo continuo fino a 85 anni con un incremento dell'1% per decade di età per l'angioplastica e del 2% per decade di età per il bypass; dopo 85 anni la mortalità legata alla rivascolarizzazione cresce in maniera esponenziale. Nell'ultimo decennio la mortalità ospedaliera legata alle procedure di rivascolarizzazione si è progressivamente ridotta passando dal 2.7 all'1.2% per l'angioplastica e dal 5.9 al 4.9% per la chirurgia. Mediamente la mortalità ospedaliera degli anziani trattati con angioplastica è la metà di quella degli anziani trattati con bypass; analogamente il rischio di stroke, infarto non fatale ed insufficienza renale è inferiore per la rivascolarizzazione meccanica rispetto a quella chirurgica (Tab. III). Sebbene l'età di per sé sia il principale determinante del rischio, nel singolo paziente la mortalità periprocedurale è molto variabile perché è influenzata da molti altri fattori fra i quali spiccano l'acuità della malattia coronarica, la funzione ventricolare sinistra, la pregressa rivascolarizzazione e la funzione renale²⁷.

Quando si intraprende una strategia aggressiva in un paziente con NSTEMI-ACS bisogna tener conto anche del rischio di sanguinamenti legati al trattamento far-

macologico che in base alle indicazioni delle linee guida prevede nei pazienti ad alto rischio l'associazione di eparina non frazionata o a basso peso molecolare, di aspirina, di clopidogrel e di inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa delle piastrine. Questo aspetto è particolarmente importante quando si tratta di pazienti anziani perché da una parte l'età è di per sé un fattore di rischio indipendente che aumenta il rischio di emorragie maggiori e dall'altra non abbiamo studi disegnati *ad hoc* per valutare la sicurezza di questi farmaci nell'anziano^{28,29}. Indipendentemente dall'età il rischio di eventi emorragici maggiori incrementa con la dose di aspirina, con l'associazione al clopidogrel, all'eparina ed ai farmaci antiplastrinici inibitori del recettore IIb/IIIa delle piastrine³⁰. Importante è stabilire negli anziani il rischio emorragico legato alla somministrazione di farmaci inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa delle piastrine, farmaci che si sono dimostrati in grado di ridurre gli eventi cardiaci maggiori nei pazienti con NSTEMI-ACS sottoposti a strategia aggressiva nella popolazione generale con un beneficio ancora più evidente nell'anziano^{3,4,8,29} ma purtroppo ancora oggi troppo poco utilizzati in questi soggetti probabilmente per il timore degli effetti collaterali². Certamente l'età aumenta il rischio di sanguinamenti legati alla somministrazione di inibitori plastrinici. Nel PURSUIT la differenza assoluta del rischio di eventi emorragici per i trattati con eptifibatide rispetto al placebo dal 2.2% (13.9 vs 11.7%) per la decade 60-69 anni saliva al 4.8% (18.6 vs 13.8%) per la decade 70-79 anni e raggiungeva il 7.2% (17.3 vs 10.1%) negli ultraottantenni⁴. Nel TACTICS ove tutti i pazienti sono stati trattati con aspirina, eparina e tirofiban, si osserva un incremento del rischio di sanguinamenti con l'età; ma ciò che più colpisce è l'eccesso di sanguinamenti maggiori e di trasfusioni che per la stessa decade si osserva nei pazienti sottoposti a strategia invasiva rispetto a quelli randomizzati a strategia conservativa con una differenza assoluta di 10.1% (16.6 vs 6.5%) negli ultrasettantacinquenni (Tab. IV)⁸. Ciò suggerisce che oltre al rischio legato al farmaco antiplastrinico in sé altri fattori devono essere considerati per spiegare l'eccesso di sanguinamenti negli anziani trattati aggressivamente³¹. Per esempio l'elevato dosaggio di eparina prima e dopo la procedura di rivascolarizzazione raddoppia il rischio di sanguinamenti nei pazienti che ricevono agenti antiplastrinici IIb/IIIa³². Invece il tipo di eparina (basso peso molecolare vs non frazionata) impiegata non influenza il rischio emorragico³³. Ancora contrastanti rimangono i risultati circa la relazione fra inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa delle piastrine e rischio di emorragia cerebrale negli anziani sottoposti ad angioplastica. Nello studio di registro di Iakovou et al.³⁴ i pazienti ≥ 75 anni hanno una maggior incidenza di ictus emorragico rispetto ai pazienti più giovani; questo dato non ha trovato conferma né nel registro di Sadeghi et al.³⁵ né negli studi randomizzati ove l'incidenza di emorragia cerebrale risulta indipen-

Tabella III. Rischio di complicanze legate alle procedure di rivascolarizzazione nei pazienti > 75 anni²⁶.

Eventi	PCI (%)	CABG (%)
Mortalità ospedaliera	3.0	5.9
Infarto	0.9	1.5
Ictus	0.8	3.5
Insufficienza renale	0.4	3.2

CABG = bypass aortocoronarico; PCI = intervento coronarico percutaneo.

Tabella IV. Eventi emorragici in relazione alle varie fasce di età e al trattamento nello studio TACTICS⁸.

Gruppo di età (anni)	Sanguinamenti maggiori (%)		Trasfusioni (%)	
	Invasivo	Conservativo	Invasivo	Conservativo
≤ 55	3.6	1.6	3.6	1.3
> 55-65	4.7	6.4	3.2	5.1
> 65-75	9.0	6.5	9.7	7.6
> 75	16.6*	6.5	20.9*	7.9

* p < 0.01.

dente dall'età dei pazienti e dal tipo di strategia assegnata^{8,32}. Inoltre deve essere ricordato che l'anziano sottoposto a strategia invasiva, indipendentemente dal rischio emorragico, ha una maggior incidenza di complicanze dell'accesso vascolare³⁶ e più frequentemente sviluppa nefropatia da mezzo di contrasto, condizione che si associa ad una maggiore mortalità a breve e lungo termine³⁷.

Conclusioni

I pazienti anziani rappresentano una parte consistente ed in progressivo aumento dei pazienti con NSTEMI-ACS. L'età di per sé è il più importante predittore indipendente del rischio di eventi. I risultati dei registri e delle analisi *post-hoc* di studi randomizzati indicano che il beneficio della strategia invasiva è più evidente nelle classi di età più avanzate. D'altra parte i pazienti anziani hanno spesso malattie associate che condizionano indipendentemente dalla patologia coronarica la prognosi e sviluppano più frequentemente complicanze legate alla strategia invasiva. Di conseguenza in questa popolazione la valutazione del rapporto rischio/beneficio è cruciale ma in assenza di controindicazioni assolute la scelta terapeutica deve essere orientata verso quella della strategia invasiva.

Riassunto

La prevalenza della popolazione anziana con sindrome coronarica acuta senza soprallivellamento del tratto ST è in continuo aumento e rappresenta un sottogruppo di pazienti ad elevato rischio di eventi per l'estensione della malattia coronarica, la ridotta frazione di eiezione e la presenza di comorbidità che influenzano negativamente la prognosi. I dati dei registri e le analisi retrospettive di studi prospettici indicano che la strategia invasiva con coronarografia precoce e rivascolarizzazione miocardica, quando indicata, riduce il rischio di eventi nella popolazione anziana anche se si associa ad un maggior rischio di complicanze procedurali.

Parole chiave: Anziani; Sindrome coronarica acuta.

Bibliografia

1. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al, for the GRACE Investigators. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002; 90: 358-63.
2. 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.
3. Januzzi JL Jr, Sabatine MS, Wan Y, Servoss SJ, DiBattiste PM, Jang IK, Theroux P. Interactions between age, outcome of acute coronary syndromes, and tirofiban therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 457-61.
4. Hasdai D, Holmes DR Jr, Criger DA, Topol EJ, Califf RM, Harrington RA. Age and outcome after acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Am Heart J* 2000; 139: 858-66.
5. Boersma E, Pieper KS, 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.
6. Marschner IC, Colquhoun D, Simes RJ, et al. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. LIPID Study Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 56-63.
7. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
8. 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.
9. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML, for 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.
10. Leoncini M, Maioli M, Bellandi F, et al. Therapeutic strategies, immediate and mid-term outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with respect to age: a single-center registry of 488 consecutive patients. *Clin Cardiol* 2004; 27: 475-9.
11. 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.

12. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
13. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al for the TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
14. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002; 360: 743-51.
15. 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.
16. Pfsisterer M, for the TIME Investigators. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy. Four-year follow-up of the randomized trial of invasive versus medical therapy in elderly patients (TIME). *Circulation* 2004; 110: 1213-8.
17. Collet JP, Montalescot G, Lison L, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001; 103: 658-63.
18. Halon DA, Adawi S, Dobrecky-Mery I, Lewis BS. Importance of increasing age on the presentation and outcome of acute coronary syndromes in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 346-52.
19. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1643-50.
20. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: The TIMI III registry. *JAMA* 1996; 275: 1104-12.
21. Forman DE, Berman AD, McCabe CH, Baim DS, Wei JY. PTCA in the elderly: the "young-old" versus the "old-old". *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 19-22.
22. Craver JM, Puskas JD, Weintraub WW, et al. 601 octogenarians undergoing cardiac surgery: outcome and comparison with younger age groups. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1104-10.
23. Peterson ED, Jollis JG, Bechuk JD, et al. Changes in mortality after myocardial revascularization in the elderly. The national Medicare experience. *Ann Intern Med* 1994; 121: 919-27.
24. Fruitman DS, MacDougall CE, Ross DB. Cardiac surgery in octogenarians: can elderly patients benefit? Quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2129-35.
25. Ellis SG, Chew D, Chan A, Whitlow PL, Schneider JP, Topol EJ. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: identification of an early risk period: importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy. *Circulation* 2002; 106: 1205-10.
26. Munoz JC, Alonso JJ, Duran JM, et al. Coronary stent implantation in patients older than 75 years of age: clinical profile and initial and long-term (3 years) outcome. *Am Heart J* 2002; 143: 620-6.
27. Peterson ED, Alexander KP, Malenka DJ, et al, for the American Heart Association Chronic CAD Working Group. Multicenter experience in revascularization of very elderly patients. *Am Heart J* 2004; 148: 486-92.
28. Macie C, Forbes L, Foster GA, Douketis JD. Dosing practices and risk factors for bleeding in patients receiving enoxaparin for the treatment of an acute coronary syndrome. *Chest* 2004; 125: 1616-21.
29. Ragosta M. Percutaneous coronary intervention in octogenarians and the safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 433-6.
30. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682-7.
31. Karvouni E, Katritsis DG, Ioannidis JP. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 26-32.
32. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-97.
33. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89-96.
34. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Comparison of effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary interventions on risk of hemorrhagic stroke in patients ≥ 75 years of age versus those < 75 years of age. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1083-6.
35. Sadeghi HM, Grines CL, Chandra HR, et al. Percutaneous coronary interventions in octogenarians: glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors' safety profile. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 428-32.
36. Piper WD, Malenka DJ, Ryan TJ, et al. Predicting vascular complications in percutaneous coronary interventions. *Am Heart J* 2003; 145: 1022-9.
37. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1763-71.