- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:08:51

Sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST: fibrinolisi

Claudio Cuccia

Divisione e Cattedra di Cardiologia-UTIC, Università degli Studi, Azienda Spedali Civili, Brescia

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 8): 9S-15S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Claudio Cuccia

Via degli Eroi, 14
25050 Passirano (BS)
E-mail:
ucc@spedalicivili.brescia.it

"Fino a quando, o eterno, griderò,
senza che tu mi dia ascolto?"
(Libro di Habacuc, Capitolo I)

Introduzione

Si conosce poco del profeta biblico Habacuc, definito il profeta della verità. Nel suo libro, un colloquio tra il profeta e Dio, Habacuc cerca con insistenza una risposta alle proprie perplessità. Non gli viene però data una spiegazione precisa, ma la promessa che la fede paziente finirà per vincere.

Sono trascorsi tanti secoli, ma all'anziano, come ad Habacuc, si chiede ancora fede e pazienza. E di Habacuc, raffigurato vecchio e barbuto, non rimane altro che la storpiatura del nome, usata per insolentire una persona ottenebrata dagli anni: "vecchio bacucco" o "vecchio come il cucco".

È innegabile come nel tono ci sia una sfumatura amichevole, quasi affettuosa. Lo stesso tono con cui ci si rivolge all'anziano con infarto miocardico acuto: cortese e poco più. Vediamo perché.

L'entità del problema

Una cospicua quota di pazienti con infarto miocardico acuto è rappresentata dagli anziani: più di un quarto dei pazienti che accede alle Unità di Cura Coronarica (UCC) italiane è di età > 75 anni[1]. L'anziano con infarto acuto è gravato da una mortalità elevata, che in generale si pone tra il 20 ed il 30%[1-6] e, più di ogni altro, merita una terapia riperfusiva, farmacologica o interventistica. Questo non avviene.

Nel registro GRACE[7] gli autori lamentano le "opportunità perdute" per la riperfusione: il 30% dei pazienti eleggibili non riceveva alcuna terapia riperfusiva e la riperfusione non veniva operata proprio nei casi di infarto a maggior rischio: *in primis* negli anziani, poi in evenienze tipicamente associate all'età avanzata come l'esordio clinico con dispnea e senza dolore, il diabete, la storia di scompenso o di pregresso infarto o di pregressa rivascolarizzazione chirurgica. Dati analoghi si ricavano da altre esperienze: Krumholz et al.[8] riferiscono che il 56% degli anziani eleggibili alla trombolisi non riceveva alcun trattamento riperfusivo e Berger et al.[9] sottolinearono che meno della metà dei pazienti anziani ricoverati entro 6 ore dall'esordio dei sintomi riceveva un trattamento riperfusivo. Quest'ultimo dato è in linea con l'esperienza italiana[1], dove meno della metà dei pazienti anziani riceve un trattamento riperfusivo, intrapreso invece nella maggioranza dei pazienti di età < 55 anni. Il dato nazionale conferma le esperienze di singoli centri di ottimo livello[10-12], dove paradossalmente l'utilizzo delle terapie riperfusive è tanto inferiore quanto maggiore è il rischio di morte correlato all'età avanzata del paziente.

Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia[13] liquidano il problema della terapia trombolitica nell'anziano affermando che "nell'analisi fatta dal Fibrinolytic Therapy Trialists', il beneficio in termini di sopravvivenza è stato modesto e non significativo", riconoscendo però che un'ulteriore analisi dei medesimi dati ha mostrato una riduzione significativa della mortalità con la trombolisi (dal 29.4 al 26%, p = 0.03). Si fa poi riferimento a due regi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:08:51

stri[2,14], che analizzeremo nei dettagli, mostrando sbrigativamente come nel primo di questi registri risultino "più rischi che benefici"; si percepisca una riluttanza alla scelta della trombolisi nell'anziano "che non può giungere in tempo alla riperfusione meccanica". Offrire la riperfusione all'anziano con infarto acuto è un messaggio che manca dell'incisività che meriterebbe, visto che proprio il paziente anziano può trarre il maggior beneficio dalla terapia farmacologica. Se è vero che il timore delle complicanze emorragiche frena l'uso dei farmaci trombolitici, è altrettanto vero che il paziente anziano viene trasferito dagli Ospedali senza emodinamica agli Ospedali attrezzati per l'angioplastica primaria in misura minore rispetto al paziente giovane[15]. La procedura meccanica di riperfusione, eccellente in mani esperte anche nel curare i pazienti molto anziani[16], non ha la dovuta diffusione, ed oggi rappresenta una strategia raramente intrapresa nel trattamento dell'infarto, soprattutto se colpisce l'anziano.

Cosa ci dicono i registri

Pur presentando dati sfavorevoli, va a Thiemann et al.[14] il merito di aver riaperto il dibattito (e con esso l'interesse) sulla trombolisi nel paziente anziano.

Gli autori, in uno studio osservazionale derivato dal database del Cooperative Cardiovascular Project (CCP), concludono che la trombolisi nel paziente di età > 75 anni non porta alcun vantaggio in termini di sopravvivenza, anzi è significativamente svantaggiosa. I pazienti trattati presentavano una mortalità a 30 giorni del 18%, con un aumento assoluto di mortalità del 2.6% rispetto ai pazienti non sottoposti alla trombolisi (nei quali la mortalità era del 15.4%), l'opposto di quanto osservato nella decade tra i 65 anni ed i 75 anni, dove la mortalità con la trombolisi mostrava una riduzione assoluta del 3% (6.8 vs 9.8%).

Lo studio presenta però dei limiti, che possono inficiarne i risultati. Una quota considerevole dei pazienti ricevette la terapia trombolitica pur in presenza di controindicazioni: il 12% aveva pressione arteriosa > 180 mmHg ed 1 paziente su 5 presentava una storia recente di trauma o di sanguinamento pericoloso o di ulcera peptica. Non si può inoltre escludere una selezione dei pazienti al trattamento fibrinolitico, visto che fu trattato solo il 34% dei pazienti con criteri elettrocardiografici di eleggibilità.

Anche Berger et al.[2], sempre dal database del CCP, trovarono che nel paziente anziano la trombolisi non riduceva la mortalità a 30 giorni: ad 1 anno di distanza, però, il trattamento fibrinolitico garantiva una mortalità significativamente inferiore rispetto al gruppo dei non trattati (odds ratio per la mortalità 0.85). Il dato ad 1 anno non era poi tanto diverso da quello offerto dall'angioplastica primaria (odds ratio per la mortalità 0.71), che non dava alcun beneficio aggiuntivo[9] nel confronto con i pazienti anziani trombolisati entro le 6 ore dall'esordio dei sintomi. Rileggendo meglio i dati[2,9] si è notato che anche a 30 giorni la trombolisi poteva produrre un beneficio, solo però se praticata entro 30 min dal ricovero in Ospedale. Purtroppo, i dati del CCP indicano che solo 1 paziente anziano su 5 riceve la trombolisi con questa tempestività, obiettivo ideale per un centro di qualità.

Un recente studio osservazionale[17], tratto dal Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions, contraddice i risultati di Thiemann et al.[14], e permette agli autori di concludere che "la trombolisi non è affatto un trattamento azzardato negli anziani". I 3897 pazienti di età > 75 anni (età media 80.3 anni) trattati con la trombolisi ebbero a 30 giorni e ad 1 anno una mortalità del 23.9 e 31.4% rispettivamente, contro il 28.2 e 41.8% rispettivamente dei 2994 pazienti non trattati (Fig. 1)[18]. I sanguinamenti non furono più frequenti né più gravi rispetto a quelli osservati nei pazienti della decade di età precedente. Da questa indagine traspare come la terapia trombolitica, comunque predittore positivo indipendente di sopravvivenza all'analisi multivariata, si inserisse in un contesto generale di miglior assistenza offerta al paziente (maggior utilizzo del betabloccante e.v. in acuto, miglior stratificazione del rischio con l'ergometria e con l'ecocardiografia, approccio invasivo successivo più mirato). Questo dato può in parte spiegare la contraddizione osservata nelle analisi fatte nel CCP. L'analisi di Thiemann

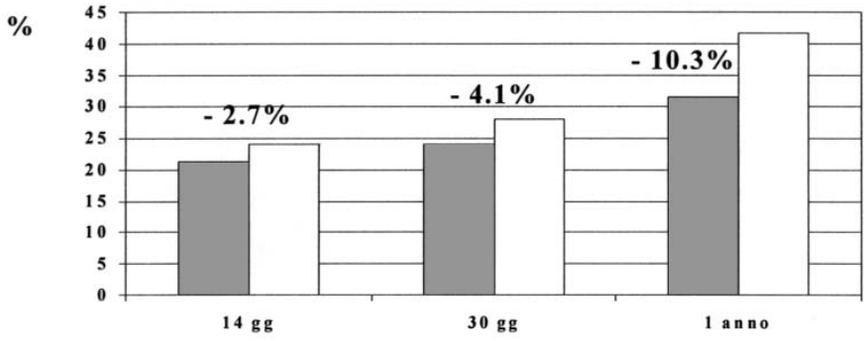

Figura 1. *Pazienti trattati con la trombolisi* (barre grigie) *e pazienti che non ricevettero alcun trattamento riperfusivo* (barre bianche). *Le percentuali riportate nel grafico esprimono la riduzione assoluta di mortalità ottenuta con il trattamento trombolitico. Da Mathew et al.[18], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:08:51

et al. si riferiva a 2673 pazienti trattati nei centri con scarsa dotazione tecnologica (e qui il risultato con la trombolisi fu negativo), mentre quella di Berger et al., riferita a 5754 pazienti, comprendeva anche i centri con possibilità di emodinamica interventistica (e qui, almeno per quanto riguarda la mortalità ad 1 anno, il risultato con la trombolisi fu positivo). Questo dimostra l'importanza dell'attenta selezione dei pazienti e di una cura complessiva molto scrupolosa. A conferma di ciò, un'ultima segnalazione da un registro: Mathew et al.[18], riferendo l'esperienza del Royal Victoria Hospital di Belfast (750 pazienti consecutivi), oltre a riconoscere nell'età avanzata la principale variabile associata alla mortalità intraospedaliera (mortalità di 6.8 volte maggiore rispetto ai pazienti di età < 75 anni), sottolineavano come l'inizio della terapia nella fase preospedaliera riduceva significativamente la mortalità intraospedaliera nei pazienti di età > 75 anni (21 vs 43%, p = 0.02). Il risultato non era legato alla trombolisi di per sé, ma alla precocità dell'approccio terapeutico generale offerto al paziente.

Cosa ci insegnano i trial

Senza toglier nulla al significato degli studi osservazionali, solo gli studi randomizzati possono dare un'idea precisa del beneficio di una terapia, con l'occhio attento all'analisi rischio/beneficio.

Fino agli inizi degli anni '90, sono stati molti gli studi randomizzati che hanno incluso anche i pazienti di età > 75 anni. Primi tra tutti il GISSI-1[4] e l'ISIS-2[5] che arruolarono quasi 3000 pazienti di età > 75 anni, dimostrando un beneficio assoluto di 39 vite salvate per 1000 pazienti trattati (p = 0.02). Si disse, comunque, che il numero dei pazienti fosse relativamente basso per una risposta definitiva. Questi studi, si aggiungeva, non consideravano l'uso dell'eparina e, nell'ISIS-2, solo metà dei pazienti ricevette aspirina. Già con il GUSTO-I[19], però, si aveva conferma che la terapia con attivatore tissutale del plasminogeno (rt-PA), nei 4625 pazienti di età compresa tra 75 e 85 anni, produceva un beneficio di 17 vite salvate o stroke invalidanti evitati per 1000 pazienti trattati. Una successiva metanalisi di nove trial[6], riferita a 5754 pazienti sempre di età > 75 anni, riconosceva in 10 le vite salvate per 1000 pazienti trattati; un beneficio comunque positivo, visto che era di poco inferiore a quello che la trombolisi offriva nei pazienti più giovani (età < 55 anni).

Recentemente, sono stati rivalutati i risultati della metanalisi del Fibrinolytic Therapy Trialists', "ripulendo" il campione da quei pazienti che non traggono vantaggio dal trattamento fibrinolitico (tratto ST sottoslivellato, ricovero oltre le 12 ore, sfumate alterazioni dell'ECG). I dati sono riportati in modo indiretto da altri autori[20,21], che riferiscono comunicazioni personali degli analisti del Fibrinolytic Therapy Trialists', fatte in tempi diversi: comunque, come riportato nella figura 2[20,21], il numero di vite salvate con la trombolisi torna ad essere simile a quello osservato nel GISSI-1 e nell'ISIS-2. White[20] riferisce che la terapia trombolitica riduceva la mortalità complessiva nei pazienti di età > 75 anni dal 29.4 al 26% (p = 0.03), pari a 34 vite salvate per 1000 trattati, simili a quelle osservate per la decade di età precedente (40/1000) e, ancora una volta, superiore a quelle osservate nei pazienti < 55 anni (16/1000). Armstrong et al.[21], riportando l'analisi fatta nel 2002 da Colin Baigent (Clinical Trial Service Unit, Oxford, UK), confermano il numero elevato di vite salvate per 1000 trattamenti: 40 nei pazienti di età > 75 anni rispetto a 20 per le età inferiori.

Le conclusioni di White non lasciano dubbi: "è vitale che gli anziani senza controindicazioni non siano privati dei benefici della trombolisi".

Gli studi di confronto con l'angioplastica primaria

Esistono solo due studi comparativi che abbiano valutato, l'una contro l'altra, la trombolisi e l'angioplasti-

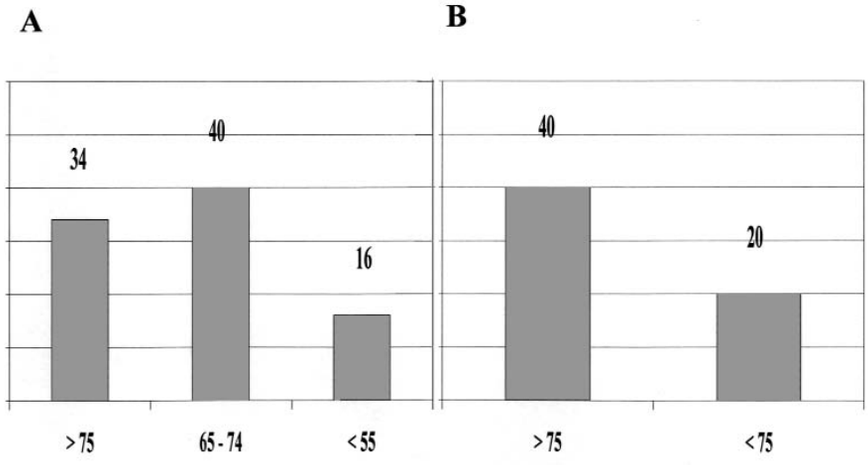

Figura 2. *Le barre riproducono il numero di vite salvate per 1000 pazienti trattati con la trombolisi. Le barre nel* pannello A *si riferiscono all'analisi riportata da White[20] e quelle nel* pannello B *all'analisi riferita da Armstrong et al.[21].*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:08:51

ca primaria nel trattamento dell'infarto acuto nell'anziano. Il primo è di de Boer et al.[22], che hanno confrontato streptochinasi (SK) e angioplastica (solo 50% con stent e in nessun caso con l'aggiunta di farmaci anti-glicoproteina IIb/IIIa) in 87 pazienti di età > 75 anni, con infarto ST sopraslivellato entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, ricoverati in un singolo centro. Il beneficio della riperfusione meccanica è apparso chiaro, visto che gli endpoint compositi a 30 giorni (morte, reinfarto e stroke) furono presenti solo nel 9% dei pazienti, rispetto al 29% nel gruppo della trombolisi (p = 0.01) (Fig. 3)[22]. Ad 1 anno la forbice si allargò ancora di più con il 13% degli endpoint compositi nei pazienti trattati con angioplastica primaria e il 44% nei pazienti trattati con SK. In questo studio venne utilizzata la SK, perché "con questo agente il rischio di stroke è minore e perché è il farmaco più usato ancora in Olanda". La scelta del farmaco comunque è criticabile, perché se è vero che il rischio di emorragia cerebrale è maggiore con l'rt-PA rispetto alla SK[5,23,24], è altrettanto vero che il beneficio complessivo in termini di efficacia (riduzione di morte) è superiore con l'rt-PA[13,25]. Il ricorso poi all'angioplastica d'urgenza nei pazienti trombolisati, che ha un impatto fondamentale nel ridurre il reinfarto, non viene riferito in dettaglio: si riporta solo un "additional percutaneous transluminal coronary angioplasty/coronary artery bypass grafting" nel 10% dei pazienti del gruppo SK.

Il beneficio offerto dall'angioplastica alla popolazione studiata è stato comunque evidente. È curioso però vedere come, nello stesso centro, il registro dei pazienti non arruolati per ragioni che per lo più indurrebbero proprio a praticare una riperfusione meccanica (77 pazienti, di cui 27 con ECG non diagnostico, 23 con controindicazione alla SK, 11 con ricovero oltre le 6 ore, 5 inviati per angioplastica "rescue" e 11 non specificati) mostri percentuali di morte, reinfarto e stroke analoghe a quelle osservate nel braccio trattato con SK. Questo ad indicare, se ancora ce ne fosse bisogno, un atteggiamento poco aggressivo nell'anziano a maggior rischio, e per di più da operatori esperti come quelli dell'Ospedale di Zwolle!

Il secondo studio comparativo, più recente, è di Goldenberg et al.[26] che hanno confrontato l'rt-PA con l'angioplastica (con stent nel 91% dei casi e con abciximab nel 53% dei casi) in 130 pazienti consecutivi, di età > 70 anni, ricoverati in due diversi Ospedali dell'area di Tel Aviv con infarto acuto entro 12 ore dall'esordio dei sintomi. In 41 pazienti trattati con la trombolisi (48%) fu necessario un successivo intervento percutaneo coronarico d'urgenza, per l'insuccesso del trattamento trombolitico (4 pazienti) o per la comparsa o la documentazione di ischemia successiva (37 pazienti). Durante la fase ospedaliera non si è osservata alcuna differenza significativa nella mortalità o nel reinfarto: la differenza tra i due tipi di trattamento derivò solo dalla necessità delle rivascolarizzazioni successive tra i pazienti trattati con rt-PA (48 vs 5%, p < 0.001) (Fig. 4)[26]. A 6 mesi, la mortalità non differiva tra le due diverse scelte di terapia (20% nei pazienti sottoposti alla trombolisi vs 18% nei pazienti trattati con l'angioplastica, p = 0.83); i pazienti trattati con l'angioplastica primaria mostrarono un numero minore di reinfarti (2 vs 14%, p = 0.53) e, come nella fase acuta ospedaliera, una percentuale di rivascolarizzazioni significativamente inferiore (9 vs 61%, p < 0.001) (Fig. 5)[26]. Nello studio non si registrarono emorragie cerebrali.

Qual è il messaggio che si deriva da questo studio? La scelta di un trombolitico efficace ed una buona sinergia tra la metodica farmacologica e quella meccanica (il 60% dei pazienti fu trasferito dall'Ospedale dove si praticava la sola trombolisi all'Ospedale attrezzato per l'angioplastica) permettono alla trombolisi di raggiungere i buoni risultati dell'angioplastica primaria.

L'angioplastica primaria andrà senz'altro preferita nei pazienti anziani emodinamicamente compromessi: nello studio di Goldenberg et al.[26], la mortalità nei pazienti in classe Killip III e IV fu inferiore nel gruppo angioplastica (29%) rispetto al gruppo trombolisi (45%) (p = 0.08). L'analisi recente dei dati dello SHOCK Registry[27] supporta questa scelta, avendo dimostrato come la rivascolarizzazione meccanica precoce sia efficace anche nei pazienti di età > 75 anni nelle condizioni cliniche di shock cardiogeno, contraddicendo il dato espresso dallo SHOCK Trial[28].

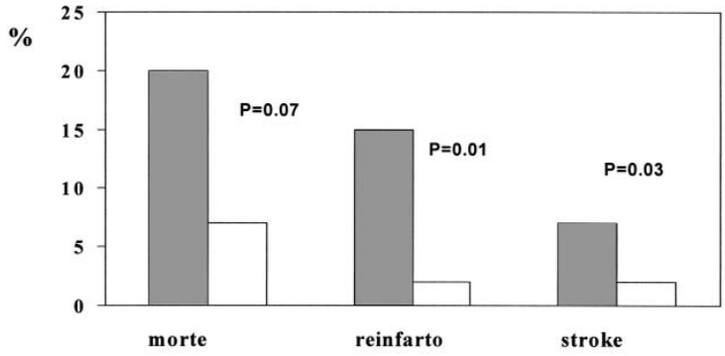

Figura 3. *Pazienti trattati con streptochinasi* (barre grigie) *e pazienti trattati con angioplastica primaria* (barre bianche). *Da de Boer et al.[22], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:08:51

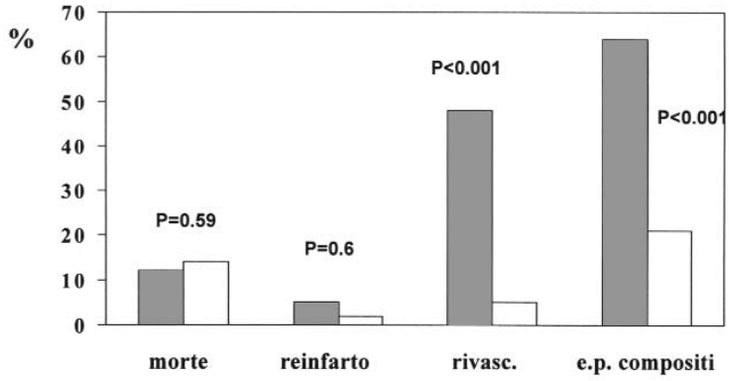

Figura 4. *Pazienti trattati con attivatore tissutale del plasminogeno* (barre grigie) *e pazienti trattati con angioplastica primaria* (barre bianche). *I dati sono relativi alla fase ospedaliera nell'esperienza di Goldenberg et al.*[26]. *e.p. = endpoint.*

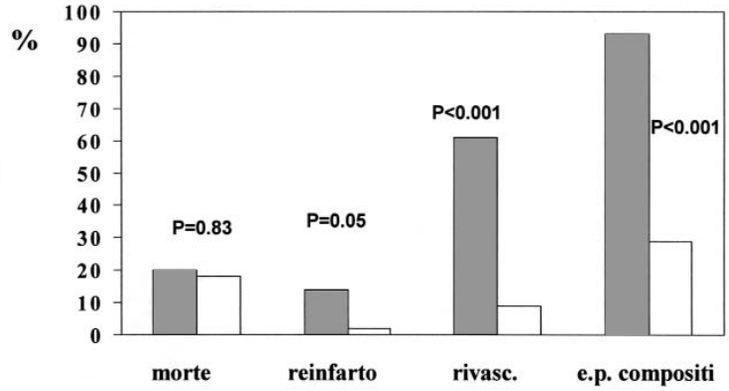

Figura 5. *Pazienti trattati con attivatore tissutale del plasminogeno* (barre grigie) *e pazienti trattati con angioplastica primaria* (barre bianche). *I dati sono relativi al follow-up a 6 mesi nell'esperienza di Goldenberg et al.*[26]. *e.p. = endpoint.*

La scelta del trombolitico

Allo scopo di ridurre al minimo i rischi emorragici è critico chiedersi quale farmaco trombolitico prediligere nel paziente anziano. Si sa che l'rt-PA ha prodotto una percentuale maggiore di stroke rispetto alla SK[24,29,30], soprattutto con l'aumento dell'età del paziente. È altrettanto vero però che proprio nei pazienti a maggior rischio di mortalità come gli anziani, l'infusione di rt-PA ha garantito una maggiore riduzione assoluta di mortalità rispetto alla SK[19,25]. Oggi, inoltre, disponiamo del tenecteplase, di analoga efficacia litica[31] rispetto all'rt-PA ma, rispetto a quest'ultimo, capace di ridurre le emorragie cerebrali proprio nei pazienti di età > 75 anni[32]. Se si aggiunge che la somministrazione in bolo è in grado di ridurre il rischio di errore posologico e che il tenecteplase, probabilmente per la maggior fibrino-specificità, è più efficace nel trattare i pazienti che giungono tardivamente[31], come tipicamente si osserva nell'anziano, ecco che oggi, nell'anziano, sarà questo il farmaco da preferire per la terapia trombolitica.

La scelta delle terapie aggiuntive

Quando si parla di trombolisi, si rischia di perdere la visione di insieme della terapia farmacologica, che trova nella terapia antitrombotica un compagno di viaggio obbligato.

Nel GUSTO-I[30], l'uso ottimale della terapia eparinica (tempo di tromboplastina parziale attivato-aPTT tra 50 e 70 s) migliorò l'outcome dei pazienti: i pazienti con aPTT > 70 s mostrarono percentuali maggiori di mortalità e stroke e proprio nei pazienti più anziani si registrarono i valori più elevati di aPTT (103 s a 12 ore, nei pazienti tra 75 e 85 anni). Per questo motivo, ora si raccomanda[13] di ridurre la dose dell'eparina, aggiustandola al peso del paziente (bolo di 60 UI/kg fino ad un massimo di 4000 UI) ed anticipando il primo controllo dell'aPTT a 3 ore dal bolo stesso. Nel paziente anziano sembrerebbe però ragionevole e prudente non associare alla trombolisi nemmeno il bolo iniziale di eparina[33], anche se tutto ciò andrà validato da osservazioni su casistiche più ampie.

Conclusioni

"Fino a quando, o eterno, griderò
senza che tu mi dia ascolto?"

Facciamo nostro il lamento di Habacuc. Lontani dall'essere blasfemi, pensiamo che la fede paziente non basti a risolvere il problema della terapia dell'infarto acu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:08:51

to del paziente anziano. I risultati incoraggianti delle esperienze di riperfusione meccanica si scontrano con la realtà dell'accesso a questo tipo di terapia. Sul nostro territorio, la collaborazione tra le strutture ospedaliere a diversa dotazione tecnologica è, parafrasando Mehta et al.[15], ancora un mito e non realtà. Solo il 22% della popolazione complessiva degli infarti che accedono alle nostre UCC è trasferito da un Ospedale senza emodinamica ad un altro con emodinamica interventistica[1]. Questa percentuale si riduce ancora di più se si tratta di infarti in pazienti anziani. Nell'esperienza di chi scrive, solo una minima percentuale di pazienti anziani ha composto il numero degli infarti con tratto ST sopraslivellato trasferiti al nostro Ospedale con emodinamica interventistica dalle strutture periferiche (18 pazienti di età > 75 anni su 240 trasferiti dal gennaio 2000 all'agosto 2002). Le più recenti esperienze di angioplastica primaria nell'anziano[34] offrono senz'altro, in mani esperte, risultati eccellenti (9.3% di mortalità complessiva e 4.4% escludendo i pazienti in shock all'ingresso): però, la percentuale complessiva degli anziani trattati (14.5%) risulta inferiore a quella reale degli infarti che colpiscono l'anziano e questo dimostra come questo paziente fatichi ad entrare nelle reti collaborative dedicate all'angioplastica primaria. È per questo motivo che "è vitale che gli anziani senza controindicazioni non siano privati dei benefici della trombolisi"[20]. Ora disponiamo di farmaci trombolitici che espongono meno il paziente anziano al rischio emorragico grave e sappiamo come gestire al meglio i farmaci antitrombotici associati. Oggi, superata la contrapposizione tra le metodiche di riperfusione, nelle reti di collaborazione tra Ospedali diversi per dotazione tecnologica dovrà muoversi un numero sempre più elevato di anziani. Domani, forse, quando impareremo a trattare il paziente ancora prima che giunga in Ospedale, finalmente la fede e la pazienza dei nostri vecchi saranno premiate.

Bibliografia

1. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al, on behalf of the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network. The BLITZ study. Eur Heart J 2003; 24: 1616-29.
2. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 366-74.
3. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. Circulation 1995; 91: 1659-68.
4. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Lancet 1986; 1: 397-402.
5. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988; 2: 349-60.
6. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Fibrinolityc Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet 1994; 343: 311-22.
7. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J, for the GRACE Investigators. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Lancet 2002; 359: 373-7.
8. Krumholz HM, Murillo JE, Chen J, et al. Thrombolytic therapy for eligible elderly patients with acute myocardial infarction. JAMA 1997; 277: 1683-8.
9. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, et al. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. JAMA 1999; 282: 341-8.
10. Bond M, Bowling A, McKee D, et al. Does ageism affect the management of ischaemic heart disease? J Health Serv Res Policy 2003; 8: 40-7.
11. Barakat K, Wilkinson P, Deaner A, Fluck D, Ranjadayalan K, Timmis A. How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. Lancet 1999; 353: 955-9.
12. Boucher JM, Racine N, Thanh TH, et al, for the Quebec Acute Coronary Care Working Group. Age-related differences in in-hospital mortality and the use of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. CMAJ 2001; 164: 1285-90.
13. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al, for 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.
14. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, Gerstenblith G, Oetgen WJ, Powe NR. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. Circulation 2000; 101: 2239-46.
15. Mehta RH, Stalhandske EJ, McCargar PA, Ruane TJ, Eagle KA. Elderly patients at highest risk with acute myocardial infarction are more frequently transferred from community hospitals to tertiary centers: reality or myth? Am Heart J 1999; 138 (Part 1): 688-95.
16. Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM, et al. Systematic primary angioplasty in octogenarian and older patients. Am Heart J 1999; 138 (Part 1): 670-4.
17. Stenestrand U, Wallentin L, for the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segment-elevation myocardial infarction: one-year follow-up of a large prospective cohort. Arch Intern Med 2003; 163: 965-71.
18. Mathew TP, Menown IB, McCarty D, Gracey H, Hill L, Adgey AA. Impact of pre-hospital care in patients with acute myocardial infarction compared with those first managed in-hospital. Eur Heart J 2003; 24: 161-71.
19. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO Investigators. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
20. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. Lancet 2000; 356: 2028-30.
21. Armstrong PW, Collen D, Antman E. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. The future is here and now. Circulation 2003; 107: 2533-7.
22. de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H, Zijlstra F, for the Zwolle Myocardial

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:08:51

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.
23. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, White H, Van de Werf F, Tognoni G. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and the International Study Group. N Engl J Med 1992; 327: 1-6.
24. Angeja BG, Rundle AC, Gurwitz JH, Gore JM, Barron HV. Death or nonfatal stroke in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. Am J Cardiol 2001; 87: 627-30.
25. Califf RM, Woodlief L, Harrell FE Jr, et al. Selection of thrombolytic therapy for individual patients: development of a clinical model. GUSTO-I Investigators. Am Heart J 1997; 133: 630-9.
26. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, et al. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 2003; 145: 862-7.
27. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke 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.
28. 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.
29. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, et al. Individual risk assessment for intracranial hemorrhage during thrombolytic therapy. Lancet 1993; 342: 1523-8.
30. White HD, Barbash GI, Califf RM, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries trial. Circulation 1996; 94: 1826-33.
31. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Lancet 1999; 354: 716-22.
32. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, et al, for the ASSENT-2 Investigators. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. Eur Heart J 2001; 22: 2253-61.
33. Giuliano RP, Antman EM, McCabe CH, et al. Omission of heparin bolus lowers rate of intracranial hemorrhage with lanoteplase. (abstr) J Am Coll Cardiol 2000; 35: 407.
34. 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.