

Studio osservazionale Procedure interventistiche coronariche percutanee in pazienti anziani: indicazioni cliniche e terapie farmacologiche concomitanti. Lo studio Italian Drug Evaluation in Angioplasty (IDEA)

Irene Bossi¹, Emanuela Piccaluga², Melania Scatturin³, Nicola Corvaja⁴,
Giampaolo Pasquetto⁵, Luigi Steffanon⁶, Rainer Oberhollenzer⁷, Paola Colombo¹,
Leonardo Bolognese⁸, Stefano Savonitto¹, per gli Investigatori dello Studio IDEA

¹Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano, ²Divisione di Cardiologia, Ospedale Luigi Sacco, Milano, ³Cardiologia Interventistica, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI), ⁴EMO Centro Cuore Columbus, Milano, ⁵Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Civile, Mirano (VE), ⁶Laboratorio di Emodinamica, Hesperia Hospital, Modena, ⁷Divisione di Cardiologia, Ospedale Generale Regionale, Bolzano, ⁸Divisione di Cardiologia, Ospedale San Donato, Arezzo

Key words:
Elderly; Glycoprotein
IIb/IIIa receptor
antagonists;
Interventional cardiology;
Registries; Stents.

Background. Specific guidelines for interventional cardiology in elderly patients are not available, and it appears that aged patients are treated more conservatively. Nevertheless data on the real clinical practice are lacking. The aim of the study was to describe different therapeutic strategies in elderly patients enrolled in the Italian Drug Evaluation in Angioplasty (IDEA) study.

Methods. The IDEA study is a registry of consecutive percutaneous coronary interventions (PCI) performed from September 15 to 29, 2003, at 79 Italian cath-labs.

Results. Out of 1517 consecutive PCI patients, 491 (32%) were aged ≥ 70 years. Compared to younger patients, those ≥ 70 years old showed more frequently ($p < 0.001$) renal insufficiency (10.4 vs 4.4%), peripheral vasculopathy (18 vs 6.9%), history of stroke (7.3 vs 3.3%) or previous surgical coronary revascularization (15 vs 7.5%) and multivessel disease (61 vs 49%). In patients aged ≥ 70 years, acute coronary syndrome was the more frequent clinical indication for PCI (54 vs 49% in patients < 70 years, $p = 0.05$). Globally, stent use was 89% with no differences related to the patients' age. Drug-eluting stents were used in 21% of the procedures in elderly patients and in 22% in younger patients. Use of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in acute coronary syndrome was not correlated with the patients' age; nevertheless in elderly patients with acute myocardial infarction these drugs were less used during primary angioplasty compared to younger patients (48 vs 72%, $p = 0.001$). In-hospital mortality was higher in patients aged ≥ 70 years (2.9 vs 0.9%, $p = 0.004$), particularly in patients treated for acute coronary syndromes (5.5 vs 1.4%, $p = 0.002$). In these patients, more bleeding complications (7.1 vs 3.9%, $p < 0.001$) and heart failure (5.5 vs 1.6%, $p = 0.004$) were observed.

Conclusions. Compared to younger patients, elderly patients enrolled in the IDEA study had a higher risk profile and higher in-hospital morbidity and mortality. Except for a lower use of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists for acute myocardial infarction, no discriminations were observed in elderly patients in terms of clinical indications, antiplatelet therapy and drug-eluting stent use.

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (2): 136-144)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 10 ottobre
2005; nuova stesura il 21
novembre 2005; accettato
il 24 novembre 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Savonitto

Dipartimento
Cardiovascolare
"A. De Gasperis"
Ospedale Niguarda
Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail:
stefano.savonitto@
fastwebnet.it

Introduzione

La malattia cardiovascolare rappresenta la prima causa di mortalità e morbosità nei pazienti anziani e, dato il progressivo invecchiamento della popolazione, sempre più spesso anche pazienti di età avanzata sono sottoposti a procedure interventistiche coronariche percutanee (PCI). I trial clinici randomizzati in cardiologia interventistica, inclusi quelli sul concomitante utilizzo di terapia antitrombotica, hanno arruolato un numero limitato di pazienti anziani, e negli

studi osservazionali il numero esiguo di tali pazienti non consente di definire la miglior strategia di trattamento¹. Tradizionalmente si ritiene che ai pazienti di età più avanzata venga riservato un atteggiamento più conservativo, sia per quanto riguarda le indicazioni cliniche a PCI, che per l'utilizzo di device e terapia antitrombotica periprocedurale^{2,3}. Tuttavia, le informazioni sulla reale pratica clinica sono limitate. Lo studio Italian Drug Evaluation in Angioplasty (IDEA)⁴ è un registro condotto per 15 giorni in 79 laboratori di cardiologia inter-

ventistica (41% dei Centri italiani) al fine di monitorare l'utilizzo delle terapie farmacologiche concomitanti in pazienti consecutivi sottoposti a PCI. Tra i 1517 pazienti consecutivi trattati con PCI, 491 (32%) avevano un'età ≥ 70 anni, costituendo una popolazione utile a descrivere le strategie terapeutiche adottate in corso di PCI nei soggetti con cardiopatia ischemica stabile e con sindromi coronariche acute (SCA) con o senza soprasslivellamento del tratto ST.

Materiali e metodi

Il registro IDEA è stato organizzato e promosso dalla Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE) al fine di raccogliere informazioni relative alla terapia farmacologica periprocedurale, con particolare attenzione a quella antitrombotica. Nei 79 Centri che hanno accettato di partecipare allo studio sono stati raccolti i dati demografici e clinici, le indicazioni a PCI, i dati angiografici e procedurali e gli eventi clinici intraospedalieri di tutti i pazienti consecutivi sottoposti a PCI tra il 15 ed il 29 settembre 2003. Relativamente alla terapia farmacologica, particolare attenzione era rivolta a:

- tipo e durata del trattamento con tienopiridine pre- e postprocedura;
- utilizzo pre- o intraprocedurale di antagonisti del recettore della glicoproteina (GP) IIb/IIIa;
- utilizzo di eparina non frazionata o a basso peso molecolare;
- terapie alla dimissione dall'ospedale.

I dettagli relativi al protocollo, le definizioni impiegate e il sistema di controllo della qualità dei dati sono descritti nel manoscritto principale dello studio⁴.

Analisi statistica

Sono stati definiti anziani i pazienti di età ≥ 70 anni. Oltre che per la popolazione generale dello studio, l'analisi dei dati è stata condotta in funzione del quadro clinico definito come cardiopatia ischemica stabile o SCA, quest'ultima distinta nelle forme con o senza soprasslivellamento del tratto ST alla presentazione. Tuttavia, è stata eseguita analisi inferenziale solo per quanto riguarda i dati complessivi, mentre per quelli suddivisi per sindrome clinica vengono riportate descrittivamente le frequenze.

I dati continui sono riportati come media \pm DS o mediana ed intervallo interquartile o range, e sono stati confrontati con il test *t* di Student. Le variabili categoriche sono espresse come frequenza assoluta e relativa e sono state confrontate utilizzando il test χ^2 o test esatto di Fisher come appropriato. Sono state studiate le variabili clinico-procedurali associate all'impiego di farmaci anti-GPIIb/IIIa tramite regressione logistica multipla. Tutte le variabili con livello di probabilità ≤ 0.1 all'analisi univariata sono state introdotte nel modello logistico, ma solo quelle significative con livello 0.05 al test χ^2 di Wald sono state trattenute nel modello finale. Le analisi sono state condotte impiegando il software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Risultati

Caratteristiche generali della popolazione

Dei 1517 pazienti arruolati, 491 (32%) erano di età ≥ 70 anni (media 76 anni, range 70-93 anni). Le caratteristiche cliniche ed angiografiche di questi pazienti sono confrontate con quelle dei pazienti di età < 70 anni nella Tabella 1. La prevalenza di donne era maggiore tra i pazienti ≥ 70 anni rispetto a quelli più giovani. Complessivamente, rispetto ai pazienti < 70 anni, quelli di età più avanzata mostravano un profilo di rischio più elevato, con maggiore frequenza di insufficienza renale, vasculopatia periferica, pregressi accidenti cerebrovascolari, esiti di bypass aortocoronarico e coronaropatia multivasale.

Per quanto riguarda le indicazioni cliniche a PCI, nei pazienti ≥ 70 anni l'indicazione clinica più frequente a PCI era rappresentata dalle SCA (54 vs 49%, $p = 0.05$), soprattutto nella forma senza soprasslivellamento del tratto ST (34 vs 28%), mentre quella con soprasslivellamento ST era ugualmente rappresentata (20 vs 21%).

L'utilizzo complessivo preprocedura (strategia "upstream") di farmaci antagonisti del recettore GPIIb/IIIa è risultato indipendente dall'età (15% nei pazienti ≥ 70 anni vs 17% nei pazienti < 70 anni), con un utilizzo prevalente di tirofiban (88 e 81% rispettivamente). Anche l'utilizzo in sala di emodinamica di questi farmaci è risultato sovrapponibile nei due gruppi di età (33% nei pazienti ≥ 70 anni vs 33% nei pazienti < 70 anni, $p = 0.13$). Tuttavia, rispetto ai soggetti < 70 anni, in quelli ≥ 70 anni si è osservato un utilizzo preferenziale di tirofiban rispetto ad abciximab (58% tirofiban e 34% abciximab nei pazienti ≥ 70 anni vs 44% tirofiban e 48% abciximab in quelli < 70 anni). L'impiego di eptifibatide in emodinamica è risultato molto limitato rispetto

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e angiografiche nella popolazione generale.

	< 70 anni (n=1026)	≥ 70 anni (n=491)	p
Età (anni)	58 \pm 8	76 \pm 4	-
Sesso maschile	851 (83%)	330 (67%)	0.001
Diabete mellito	249 (24%)	143 (29%)	NS
Insufficienza renale*	45 (4%)	51 (10%)	0.001
Storia di accidenti cerebrovascolari	34 (3%)	36 (7%)	0.001
Vasculopatia periferica	70 (7%)	89 (18%)	0.001
Pregresso infarto miocardico	382 (37%)	212 (43%)	NS
Pregresso bypass aortocoronarico	76 (7%)	73 (15%)	0.001
Pregressa PCI	251 (24%)	136 (28%)	NS
Malattia multivasale	504 (49%)	297 (60%)	0.001

PCI = procedura interventistica coronarica percutanea. * creatinemia basale > 1.5 mg/dl.

agli altri due farmaci (6% nei pazienti ≥ 70 anni vs 4% nei pazienti < 70 anni) a seguito della precaria disponibilità del farmaco all'epoca dell'indagine.

Complessivamente la degenza mediana di 3 giorni (range interquartile 2-5 giorni) è risultata uguale nei due gruppi di pazienti.

Terapie nelle differenti indicazioni cliniche

Cardiopatía ischemica stabile

Il sottogruppo di 226 pazienti ≥ 70 anni e cardiopatía ischemica stabile presentava un profilo di rischio peggiore rispetto ai pazienti più giovani (diabetici 29 vs 24%, insufficienza renale 11 vs 4%, vasculopatía periferica 18 vs 7%, vasculopatía cerebrale 8 vs 3%, malattia multivasale 62 vs 53%). Le caratteristiche procedurali sono riportate in Tabella 2. La procedura è stata eseguita in regime di elezione nella quasi totalità dei casi in entrambi i gruppi di pazienti. Sono state trattate mediamente 1.5 lesioni per paziente con un impiego di stent, anche medicati, non diverso per classe di età. Tienopiridine preprocedurali sono state somministrate complessivamente nel 57% dei pazienti di età < 70 anni (33% clopidogrel, 24% ticlopidina) e nel 49% dei pazienti di età ≥ 70 anni (27% clopidogrel, 22% ticlopidina) ($p = NS$). Anche l'utilizzo pre- o intraprocedurale di antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa è risultato indipendente dall'età dei pazienti.

Sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST

Il 54% delle procedure nei pazienti ≥ 70 anni sono state eseguite per SCA. Di questi 264 pazienti, 168 sono stati trattati per la forma senza soprasslivellamento del tratto ST e 96 per quella con soprasslivellamento del

tratto ST. Complessivamente, più della metà (59% ≥ 70 anni vs 53% < 70 anni) dei pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST sono stati trattati in urgenza (definita come paziente instabile, PCI eseguita prima della dimissione del ricovero di riferimento) senza discriminazioni per l'età avanzata (Tabella 3). Il profilo clinico dei pazienti anziani con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST non differisce da quello dei pazienti stabili (diabetici 31 vs 29%, insufficienza renale 10 vs 11%, vasculopatía periferica 21 vs 18%, vasculopatía cerebrale 6 vs 8%, pregresso infarto miocardico 41 vs 50%, malattia multivasale 60 vs 62%) ma è a maggiore rischio rispetto ai pazienti < 70 anni trattati per la stessa indicazione (diabetici 31 vs 23%, insufficienza renale 10 vs 3%, vasculopatía periferica 21 vs 6%, vasculopatía cerebrale 6 vs 3%, pregresso infarto miocardico 41 vs 28%, malattia multivasale 60 vs 44%). Le caratteristiche procedurali sono riportate in Tabella 3. Tecnicamente le procedure sono state condotte in modo analogo nei due gruppi di pazienti, sia in termini di numero di lesioni trattate per paziente, che di impianto di stent e in particolare di stent medicati. Le procedure eseguite nei pazienti ≥ 70 anni e con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST non differiscono da quelle eseguite nei pari età con angina stabile (Tabelle 2 e 3). Tienopiridine preprocedurali sono state somministrate complessivamente nel 55% dei pazienti di età < 70 anni (37% clopidogrel, 18% ticlopidina) e nel 58% dei pazienti di età ≥ 70 anni (42% clopidogrel, 16% ticlopidina). L'utilizzo preprocedurale o intraprocedurale di antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa è risultato sovrapponibile nei due gruppi di età, con una tendenza preferenziale all'utilizzo di tirofiban nei pazienti con età ≥ 70 anni (Tabella 3, Figura 1). Il successo delle procedure nei pazienti con SCA

Tabella 2. Caratteristiche procedurali nei pazienti con cardiopatía ischemica stabile.

	< 70 anni (n=517)	≥ 70 anni (n=226)
Elettiva	511 (99%)	221 (99%)
Urgente	6 (1%)	5 (1%)
N. lesioni	1.5 \pm 0.9	1.5 \pm 0.8
Stent	449 (87%)	193 (85%)
Stent medicati	124 (28%)	48 (25%)
Antagonisti GPIIb/IIIa	119 (23%)	50 (22%)
Abciximab in corso da UCC*	3 (3%)	1 (2%)
Abciximab in Emodinamica*	51 (45%)	13 (30%)
Tirofiban in corso da UCC*	2 (2%)	5 (12%)
Tirofiban in Emodinamica*	59 (52%)	29 (67%)
Eptifibatide in corso da UCC*	-	1 (2%)
Eptifibatide in Emodinamica*	4 (3%)	1 (2%)
Successo procedurale	93%	93%

GP = glicoproteina; UCC = unità di cure coronariche. * percentuale rispetto al totale dei pazienti trattati con anti-GPIIb/IIIa (la somma di queste percentuali può essere lievemente > 100 a causa dei singoli arrotondamenti).

Tabella 3. Caratteristiche procedurali nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST.

	< 70 anni (n=285)	≥ 70 anni (n=168)
Elettiva	111 (39%)	52 (31%)
Urgente	152 (53%)	104 (62%)
Emergenza	22 (8%)	12 (7%)
N. lesioni	1.5 \pm 0.7	1.5 \pm 0.9
Stent	262 (92%)	147 (87%)
Stent medicati	55 (22%)	31 (21%)
Antagonisti GPIIb/IIIa	91 (33%)	56 (33%)
Abciximab in corso da UCC*	3 (3%)	2 (5%)
Abciximab in Emodinamica*	41 (45%)	14 (34%)
Tirofiban in corso da UCC*	15 (16%)	13 (54%)
Tirofiban in Emodinamica*	25 (27%)	24 (58%)
Eptifibatide in corso da UCC*	-	-
Eptifibatide in Emodinamica*	7 (8%)	3 (7%)
Successo procedurale	93%	93%

GP = glicoproteina; UCC = unità di cure coronariche. * percentuale rispetto al totale dei pazienti trattati con anti-GPIIb/IIIa (la somma di queste percentuali può essere lievemente > 100 a causa dei singoli arrotondamenti).

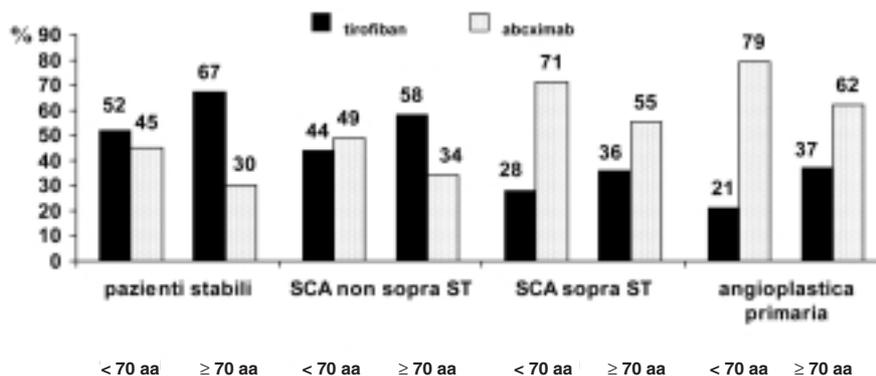


Figura 1. Utilizzo di tirofiban e abciximab in funzione dell'età nei diversi gruppi clinici. IMA = infarto miocardico acuto; SCA = sindrome coronarica acuta.

senza sopraslivellamento del tratto ST, prevalentemente eseguite in urgenza/emergenza, è risultato paragonabile a quello delle procedure eseguite in elezione nei pazienti stabili (entrambi 93%), senza differenza per classe di età.

Sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST

Dei 96 pazienti ≥ 70 anni trattati per SCA con sopraslivellamento del tratto ST, il 70% lo è stato in emergenza (angioplastica primaria), il 19% in urgenza e l'11% in elezione (Tabella 4). Il profilo di rischio dei pazienti ≥ 70 anni era decisamente migliore rispetto a quello dei pazienti < 70 anni con cardiopatia ischemica stabile, con una storia meno frequente di infarto miocardico (31 vs 50%), angioplastica (14 vs 28%) o bypass aortocoronarico (6 vs 15%), senza differenze

nelle incidenze di diabete mellito (29 vs 25%), pregresso evento cerebrovascolare (8 vs 7%) o coronaropatia multivasale (62 vs 58%). Rispetto ai pazienti < 70 anni trattati per la stessa indicazione, tecnicamente le procedure sono state condotte in modo analogo con un utilizzo di stent in > 90% delle procedure per entrambe le classi di età. L'impianto di stent medicati è stato inferiore rispetto ai pazienti stabili o con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST ≥ 70 anni, ma sovrapponibile a quanto osservato nei pazienti < 70 anni trattati per la stessa indicazione (Tabelle 2-4). Tienopiridine preprocedurali sono state somministrate complessivamente nel 23% dei pazienti di età < 70 anni (18% clopidogrel, 5% ticlopidina) e nel 30% dei pazienti di età ≥ 70 anni (22% clopidogrel, 8% ticlopidina). Anti-GPIIb/IIIa sono stati utilizzati senza sostanziali differenze rispetto ai pazienti < 70 anni (Tabella 4). Tuttavia, nei 67 pazienti ≥ 70 anni trattati in emergenza (angioplastica primaria) si è osservato un significativo minor utilizzo di anti-GPIIb/IIIa rispetto ai pazienti < 70 anni (48 vs 72%, p = 0.001), ed in particolare una tendenza ad un minor utilizzo di abciximab (63 vs 79%, p = 0.049). Il successo procedurale nei pazienti ≥ 70 anni è risultato paragonabile a quello delle procedure eseguite in pazienti stabili (97 vs 93%), senza differenze in base all'età.

Tabella 4. Caratteristiche procedurali nei pazienti con sindrome coronarica acuta e sopraslivellamento del tratto ST.

	< 70 anni (n=217)	≥ 70 anni (n=96)
Elettiva	30 (14%)	11 (11%)
Urgente	52 (24%)	18 (19%)
Emergenza	133 (62%)	67 (70%)
N. lesioni	1.4 ± 0.7	1.3 ± 0.5
Stent	201 (93%)	90 (94%)
Stent medicati	18 (9%)	11 (12%)
Antagonisti GPIIb/IIIa	131 (60%)	42 (47%)
Abciximab in corso da UCC*	17 (13%)	5 (12%)
Abciximab in Emodinamica*	75 (57%)	18 (43%)
Tirofiban in corso da UCC*	13 (10%)	13 (31%)
Tirofiban in Emodinamica*	24 (18%)	2 (5%)
Eptifibatide in corso da UCC*	-	1 (2%)
Eptifibatide in Emodinamica*	2 (1%)	3 (7%)
Successo procedurale	95%	97%

GP = glicoproteina; UCC = unità di cure coronariche. * percentuale rispetto al totale dei pazienti trattati con anti-GPIIb/IIIa (la somma di queste percentuali può essere lievemente > 100 a causa dei singoli arrotondamenti).

Eventi intraospedalieri (Tabella 5)

Nella cardiopatia ischemica stabile, l'incidenza di eventi avversi intraospedalieri nei pazienti ≥ 70 anni è risultata sovrapponibile a quella dei pazienti più giovani. Nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST, l'incidenza di eventi clinici avversi, in particolare la mortalità, è risultata maggiore nei pazienti ≥ 70 anni rispetto a quelli < 70 anni e anche rispetto ai pazienti ≥ 70 anni con cardiopatia ischemica stabile. La maggiore differenza tra classi di età si è osservata nei pazienti con sopraslivellamento del tratto ST: in questo sottogruppo il numero di eventi clinici avversi nei pazienti ≥ 70 anni è risultato nettamente superiore rispetto a tutti gli altri sottogruppi.

Tabella 5. Risultati clinici intraospedalieri nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile.

	Cardiopatia ischemica stabile		Sindromi coronariche acute			
	< 70 anni (n=517)	≥ 70 anni (n=226)	NSTE		STE	
			< 70 anni (n=285)	≥ 70 anni (n=168)	< 70 anni (n=217)	≥ 70 anni (n=96)
Morte	2 (0.4%)	0	1 (0.4%)	4 (2%)	6 (3%)	9 (10%)
Infarto miocardico	8 (2%)	5 (2%)	11 (4%)	3 (2%)	4 (2%)	2 (2%)
Angina ricorrente	5 (1%)	2 (0.9%)	3 (1.1%)	8 (5%)	3 (1%)	2 (2%)
Nuova procedura	8 (2%)	1 (0.4%)	8 (3%)	5 (3%)	7 (3%)	6 (7%)
Scompenso	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (2%)	7 (3%)	10 (11%)
Insufficienza renale	5 (1%)	2 (0.9%)	4 (1%)	0	5 (2%)	7 (8%)
Emorragie	15 (3%)	7 (3%)	10 (4%)	8 (11%)	9 (4%)	9 (10%)
Maggiori	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)	2 (0.9%)	1 (1%)
Minori	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	6 (4%)	2 (0.9%)	3 (3%)
Trasfusioni	2 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.6%)	3 (1%)	4 (4%)
Ematoma	1 (0.2%)	6 (3%)	8 (3%)	12 (7%)	5 (2%)	4 (4%)
Trombocitopenia	1 (0.2%)	0	2 (0.7%)	2 (1%)	1 (0.5%)	0

NSTE = senza sopraslivellamento del tratto ST; STE = con sopraslivellamento del tratto ST.

Complessivamente, nei pazienti ≥ 70 anni si sono osservate più complicanze emorragiche rispetto ai pazienti più giovani (7.1 vs 3.4%), l'eccesso di rischio essendo completamente a carico dei pazienti con SCA. Mentre infatti l'incidenza di sanguinamento non differiva per classe di età nei pazienti con coronaropatia stabile (3.1% ≥ 70 anni vs 2.9% < 70 anni), nei pazienti con SCA l'incidenza era tripla negli anziani (10.6% ≥ 70 anni vs 3.9% < 70 anni). Tuttavia, complicanze emorragiche gravi sono risultate un evento raro nei pazienti dello studio IDEA, con frequenza uguale nei due gruppi (0.4%), pur se sono state necessarie più trasfusioni (4 vs 1%) e si sono osservati più frequentemente ematomi in sede di puntura arteriosa (6 vs 3%) nei pazienti ≥ 70 anni con SCA. Non si sono osservate differenze legate all'età nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile (trasfusioni 0.4% in entrambi i gruppi di età; ematomi 3 vs 2%).

La durata della degenza è risultata uguale nei due gruppi di età nei pazienti stabili (mediana 3 giorni, range interquartile 2-3 giorni) e in quelli con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (mediana 3 giorni, range interquartile 3-5 giorni), mentre tra i pazienti con sopraslivellamento del tratto ST quelli di età ≥ 70 anni hanno avuto una degenza leggermente più lunga (mediana 7 giorni, range interquartile 4-9 giorni) rispetto ai pazienti più giovani (mediana 6 giorni, range interquartile 4-8 giorni).

Terapia alla dimissione

La terapia alla dimissione è riportata in Tabella 6. Nei pazienti anziani si è osservato un maggior impiego di dicumarolici, nitrati, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e calcioantagonisti, e un minor uso di betabloccanti e statine. Non si sono invece osservate differenze nei due gruppi di età per quanto riguarda la doppia antiaggregazione piastrinica: in entrambe le

Tabella 6. Terapia di dimissione.

	< 70 anni (n=1000)	≥ 70 anni (n=478)	p
Aspirina	934 (93%)	429 (90%)	NS
Aspirina + tienopiridine	903 (90%)	405 (85%)	NS
Ticlopidina	340 (34%)	147 (31%)	NS
Per mesi	3 ± 11	2.2 ± 5.3	NS
Clopidogrel	612 (61%)	295 (62%)	NS
Per mesi	4.5 ± 5.3	4.4 ± 7.8	NS
Dicumarolici	12 (1%)	16 (3%)	0.005
Betabloccanti	676 (68%)	289 (60%)	0.007
Nitrati	421 (42%)	253 (53%)	0.0002
Calcioantagonisti	189 (19%)	131 (27%)	0.0003
ACE-inibitori	565 (56%)	303 (63%)	0.007
Sartanici	68 (7%)	42 (9%)	NS
Statine	783 (78%)	304 (64%)	0.0001

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

classi di età, è prevalso l'utilizzo di ticlopidina nelle somministrazioni ≤ 1 mese e di clopidogrel per quelle ≥ 3 mesi (Figura 2).

Discussione

Con il progressivo invecchiamento della popolazione, sempre più frequentemente il cardiologo ed in particolare il cardiologo interventista, si trovano a decidere della miglior strategia di trattamento in pazienti con un profilo di rischio elevato e numerose comorbidità⁵⁻⁷. In particolare nella popolazione di pazienti con SCA, la prevalenza di soggetti anziani è elevata, e l'età avanzata rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio di complicanze intraospedaliere e di eventi maggiori quali insufficienza ventricolare sinistra, shock e morte^{8,9}. Nonostante l'"importanza demografica" del problema,

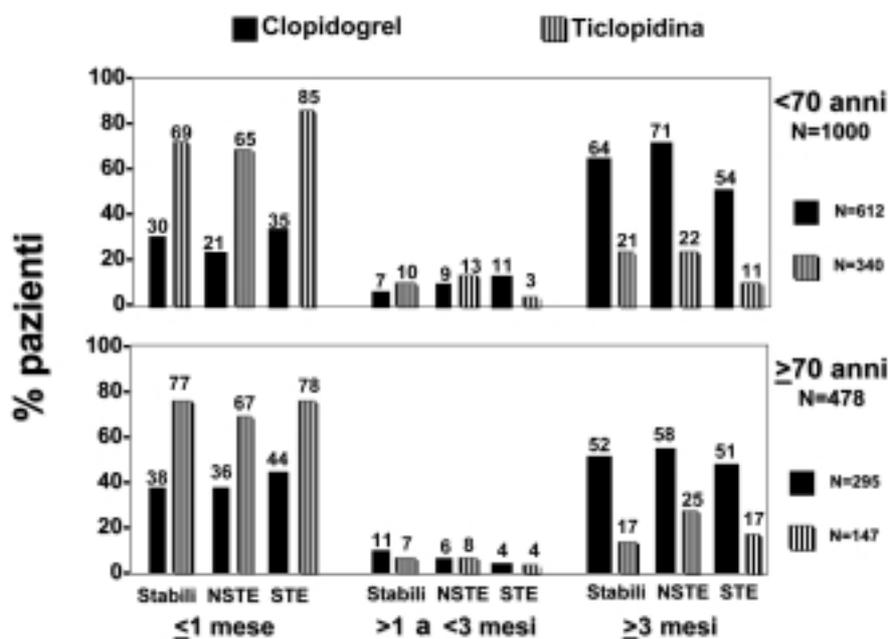


Figura 2. Durata della terapia con tienopiridine nella prescrizione di dimissione dal ricovero index. Le somme delle prescrizioni di clopidogrel e ticlopidina non corrispondono al totale dei pazienti dimessi. N = numero di pazienti dimessi; NSTE = senza sopraslivellamento del tratto ST; STE = con sopraslivellamento del tratto ST.

i pazienti anziani sono stati scarsamente arruolati nei principali trial clinici di cardiologia interventistica, con una numerosità spesso non sufficiente a trarre risultati sufficientemente informativi¹. I registri clinici su larga scala suggeriscono che le PCI possono essere eseguite con un rischio accettabile anche nei pazienti più anziani, e sono efficaci in termini di miglioramento della qualità di vita⁶. Lo studio TIME¹⁰, condotto in 301 pazienti di età > 75 anni con angina stabile randomizzati a rivascolarizzazione o terapia medica, suggerisce che anche nei pazienti anziani la rivascolarizzazione (74% angioplastica, 28% bypass) sia più efficace della terapia medica ottimale in termini di riduzione dei sintomi e di miglioramento della qualità della vita. Lo studio APPROACH⁶ ha confrontato i dati relativi a più di 6000 pazienti > 70 anni con coronaropatia studiati con coronarografia tra il 1995 ed il 1998 e trattati con rivascolarizzazione: nel 52% dei casi (24% bypass, 28% PCI) nel gruppo di età compresa tra 70-79 anni, e nel 43% dei casi (14% bypass e 29% PCI) nel gruppo di età ≥ 80 anni. In questo studio si è osservata una miglior sopravvivenza a 5 anni e una maggior riduzione del rischio assoluto nei pazienti di età > 75 anni rivascolarizzati rispetto a quelli più giovani.

È oggettivamente difficile definire quale sottogruppo di pazienti anziani possa beneficiare delle procedure interventistiche. Vi è di base una discriminazione iniziale nei confronti dei pazienti con maggiori comorbidità, più basso livello di salute generale e con ridotte capacità cognitive¹¹, e l'indicazione all'esame coronarografico identifica *a priori* una popolazione di pazienti anziani a basso rischio rispetto alla popolazione totale degli anziani con coronaropatia¹². Tuttavia, anche nella

popolazione di pazienti randomizzati a rivascolarizzazione dello studio TIME, un quarto dei pazienti non è stato rivascolarizzato per la presenza di un'anatomia sfavorevole (51%), di malattia coronarica non critica (30%) o, infine, per il rifiuto del paziente stesso (19%)¹³.

Poiché il registro IDEA ha raccolto i dati direttamente nei laboratori di emodinamica, non è possibile discriminare i criteri per l'indicazione interventistica. Ciò che è possibile valutare, pur con i limiti di una popolazione numericamente modesta, è l'incidenza di eventi intraospedalieri e l'impiego di farmaci e device in confronto ai pazienti di età più giovane. In questa popolazione, il successo procedurale e l'insorgenza di eventi avversi intraospedalieri nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile sono risultati sostanzialmente sovrapponibili a quanto osservato nei pazienti più giovani. Una maggiore incidenza di eventi intraospedalieri, pur a fronte di un pari successo tecnico-procedurale, si è osservata nei pazienti con SCA, in particolare in quelli con sopraslivellamento del tratto ST. Queste osservazioni riconfermano quanto evidenziato dal registro statunitense (ACC-NCDR)⁵ in 8828 procedure in pazienti ottuagenari eseguite tra il 1998 ed il 2000. Anche in questa ampia popolazione di pazienti anziani la mortalità intraospedaliera si associava alla presenza di un infarto miocardico acuto o recente (< 7 giorni), mentre un quadro di angina instabile non comportava un rischio più elevato rispetto all'angina stabile.

Nella popolazione selezionata del registro IDEA le proporzioni tra le indicazioni cliniche a PCI (pazienti stabili vs instabili e sopraslivellamento vs non soprasli-

vellamento del tratto ST) non differivano nei due gruppi di età, con più della metà dei pazienti di età ≥ 70 anni trattati nel corso di SCA. Nei pazienti anziani non si sono osservate discriminazioni tecnico-procedurali nell'utilizzo di stent ($> 90\%$ delle procedure), anche a rilascio di farmaco (20% in entrambe le classi di età). Stent a rilascio di farmaco sono stati utilizzati più frequentemente nei pazienti elettivi, rispetto a quelli trattati in emergenza.

Per quanto riguarda le terapie farmacologiche peri-procedurali, in particolare nei pazienti con SCA, le attuali linee guida non prevedono un approccio diverso nei pazienti di età avanzata¹⁴⁻¹⁷. Numerosi studi randomizzati hanno definito il ruolo dei farmaci anti-GPIIb/IIIa nel ridurre la mortalità e l'incidenza di infarto in corso di procedura interventistica per SCA senza soprasslivellamento del tratto ST¹⁸⁻²¹. Gli stessi studi, pur avendo arruolato popolazioni relativamente più giovani, hanno dimostrato la sicurezza di questi farmaci in termini di basso rischio emorragico anche nei pazienti anziani²². Un'analisi *post-hoc* dello studio TACTICS-TIMI 18 ha dimostrato che la gran parte della superiorità di una strategia invasiva precoce (pretrattamento con tirofiban e coronarografia entro 48 h) nella SCA era dovuta al beneficio osservato nei pazienti di età > 75 anni, a fronte di un vantaggio pressoché nullo nei pazienti più giovani²³. Similmente, i dati italiani del registro ROSAI-2 hanno segnalato l'approccio conservativo come predittore indipendente di esito sfavorevole nei pazienti di età > 75 anni³. Tuttavia, nel registro ROSAI-2 in pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST, sia il ricorso a una strategia aggressiva che l'utilizzo di anti-GPIIb/IIIa nei pazienti anziani erano significativamente inferiori nei pazienti anziani rispetto a quelli giovani. Analogamente a quanto osservato nel registro BLITZ²⁴, anche nel registro IDEA si è osservato un utilizzo di anti-GPIIb/IIIa nella SCA complessivamente inferiore a quanto raccomandato dalle linee guida (pretrattamento 19%, utilizzo in sala 31%). Tuttavia, lo scarso utilizzo di tali farmaci non era correlato con l'età dei pazienti, quanto piuttosto con l'esecuzione di procedure in condizioni di emergenza⁴.

Solo nei pazienti trattati con angioplastica primaria è prevalso un atteggiamento farmacologicamente conservativo nell'anziano, con un minor utilizzo di anti-GPIIb/IIIa e preferenza per il tirofiban rispetto all'abciximab. Pochi dati sono disponibili relativi all'utilizzo di anti-GPIIb/IIIa in corso di angioplastica primaria nei pazienti anziani. Lo studio ADMIRAL²⁵ suggerisce che l'abciximab in associazione ad impianto di stent riduca l'endpoint combinato di morte, reinfarto e rivascolarizzazione urgente anche nei pazienti di età > 65 anni senza un eccesso di complicanze emorragiche. Non esistono dati relativi agli altri antagonisti del recettore GPIIb/IIIa in corso di angioplastica primaria²⁶. L'uso preferenziale del tirofiban osservato nei pazienti dello studio IDEA in questa indicazione non codificata po-

trebbe essere spiegato da un'ottica "prudenziale" considerando il recupero più rapido, rispetto ad abciximab, della funzione piastrinica nel caso di complicanze emorragiche. Il timore di un maggior rischio emorragico relativo alla somministrazione di anti-GPIIb/IIIa nei pazienti di età avanzata trova sostanza nell'esperienza riportata da Sadeghi et al.²⁷ in 1392 pazienti ottuagenari di cui 459 trattati con antagonisti del recettore GPIIb/IIIa. In questa popolazione l'utilizzo di antagonisti del recettore piastrinico si associava ad una maggiore incidenza di emorragie, in particolare in sede di accesso arterioso e a livello gastrointestinale, senza tuttavia differenze in termini di emorragia retroperitoneale (0.5 vs 0.4%) o intracranica (0%), né in termini di maggiore necessità di trasfusioni (2.2 vs 2.3%). Tale complessiva sicurezza dell'impiego di questi farmaci nei pazienti anziani viene anche dai dati degli studi randomizzati EPILOG, EPISTENT, CAPTURE e PURSUIT¹⁸⁻²². Nello studio TACTICS-TIMI 18²³ una strategia precocemente invasiva (tirofiban e coronarografia < 48 h) non comportava un maggiore rischio di ictus (0.7 vs 1.4%) nel paziente anziano, ma si associava ad un più elevato rischio di emorragie extracraniche ed ad una maggiore necessità di trasfusioni. Indipendentemente dal rischio emorragico, il paziente anziano sottoposto a PCI ha di per sé una maggior incidenza di complicanze dell'accesso vascolare²⁸. Questi dati suggeriscono che nei pazienti più anziani ci si debba attendere una maggiore incidenza di complicanze emorragiche associate alle procedure interventistiche, e non necessariamente all'impiego concomitante di anti-GPIIb/IIIa (utilizzato in entrambi i bracci dello studio TACTICS), da controbilanciare comunque a un vantaggio clinico in termini di riduzione di infarto e mortalità a 6 mesi, potenzialmente importante in questi pazienti a più elevato profilo di rischio¹³.

Complicanze emorragiche gravi sono risultate un evento raro nei pazienti dello studio IDEA senza differenze nei due gruppi di età. Nei pazienti ≥ 70 anni si sono osservate più frequentemente complicanze emorragiche minori, e maggiore ricorso a trasfusioni (almeno in parte associate ad anemia preesistente) nei pazienti con SCA e soprasslivellamento del tratto ST.

La durata della degenza complessivamente è risultata più lunga nei pazienti trattati per SCA rispetto a quelli con cardiopatia ischemica stabile, senza differenze legate all'età, tranne che nei pazienti più anziani con soprasslivellamento del tratto ST, in cui la maggiore insorgenza di complicanze si associa ad una maggiore durata della degenza (mediana 7 giorni, range interquartile 4-9 giorni). La durata della degenza in questi pazienti trattati con PCI è risultata tuttavia di gran lunga inferiore a quelle osservate nei registri BLITZ nello spettro complessivo delle SCA (mediana 10 giorni, range interquartile 7-12 giorni)^{24,29}.

Alla dimissione, la prescrizione di doppia antiaggregazione nei pazienti > 70 anni è risultata pari a quanto osservato nei pazienti più giovani, sia in termini di

prevalenza che di durata della terapia. Complessivamente nei pazienti anziani si è osservato un maggior utilizzo, rispetto ai pazienti più giovani, di nitrati, calcioantagonisti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, mentre la prescrizione di betabloccanti e statine, pur globalmente più elevata rispetto ai dati dello studio BLITZ²⁴, è risultata inferiore. Mentre il maggior ricorso a nitrati e calcioantagonisti potrebbe trovare spiegazione in rivascularizzazioni incomplete e nella maggiore incidenza di ipertensione arteriosa, il minor impiego di betabloccanti e statine rimane poco chiaro. In particolare, non sono chiare le ragioni per un minor utilizzo di statine. Nello studio HPS³⁰ la somministrazione di 40 mg di simvastatina nei pazienti di età > 65 anni si associava ad una riduzione dal 27 al 21% degli eventi vascolari maggiori a 5 anni, in particolare nei pazienti con diabete mellito.

In conclusione, nel registro IDEA, i pazienti di età più avanzata non hanno subito discriminazioni nelle scelte tecnico-procedurali interventistiche con pari utilizzo di stent, anche medicati, e simili terapie concomitanti. Globalmente, nei pazienti con malattia coronarica stabile e SCA senza soprasslivellamento del tratto ST i risultati clinici intraospedalieri sono risultati paragonabili a quanto osservato nei pazienti più giovani. Maggiori complicanze si sono osservate nei pazienti anziani trattati per infarto miocardico e soprasslivellamento del tratto ST. I pazienti anziani non hanno subito discriminazioni nella scelta della terapia antiplastrinica periprocedurale, prevalentemente associata alle procedure eseguite in urgenza-emergenza, e complessivamente le complicanze emorragiche maggiori sono risultate rare. Rispetto ai pazienti più giovani, per i pazienti anziani sono stati più frequentemente prescritti farmaci "sintomatici" quali i nitrati ed i calcioantagonisti e meno frequentemente statine e betabloccanti, farmaci con impatto prognostico a medio e lungo termine.

Riassunto

Razionale. In assenza di linee guida specifiche per le indicazioni cliniche a procedure interventistiche coronariche percutanee (PCI) e per la terapia antitrombotica periprocedurale nei pazienti anziani, si ritiene venga riservato loro un atteggiamento più conservativo. Tuttavia le informazioni sulla reale pratica clinica sono limitate. Scopo dello studio è stato descrivere le strategie terapeutiche registrate nello studio Italian Drug Evaluation in Angioplasty (IDEA) utilizzate nei pazienti anziani.

Materiali e metodi. Lo studio IDEA è un registro condotto in 79 laboratori di cardiologia interventistica (41% dei Centri italiani) tra il 15 ed il 29 settembre 2003.

Risultati. Dei 1517 pazienti consecutivi trattati con PCI, 491 (32%) avevano un'età ≥ 70 anni. Rispetto ai soggetti di età inferiore, questi pazienti erano meno frequentemente di sesso maschile (67 vs 83%), presentando più frequentemente ($p < 0.001$) insufficienza renale (10.4 vs 4.4%), vasculopatia periferica (18 vs 6.9%), pregressi accidenti cerebrovascolari (7.3 vs 3.3%), esiti di rivascularizzazione coronarica chirurgica (15 vs 7.5%) e coronaropatia multivasale (61 vs 49%). Nei pazienti ≥ 70 anni, l'indicazione più frequente a procedure interventistiche è risultata la

sindrome coronarica acuta (54 vs 49% in quelli < 70 anni, $p = 0.05$). Globalmente lo stent è stato utilizzato nell'89% dei casi senza differenze correlate all'età. Gli stent medicati sono stati utilizzati nel 21% nei pazienti con età ≥ 70 anni e nel 22% dei pazienti con età < 70 anni. L'impiego di antiaggregante IIB/IIIa nelle sindromi coronariche acute non era correlato all'età; tuttavia un minor utilizzo di questi farmaci nei pazienti anziani è stato osservato durante angioplastica primaria in corso di infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST (48 vs 72%, $p = 0.001$). La mortalità intraospedaliera è risultata maggiore nei pazienti con età ≥ 70 anni (2.9 vs 0.9%, $p = 0.004$), in particolare nei pazienti trattati per sindrome coronarica acuta (5.5 vs 1.4%, $p = 0.002$). Nei pazienti anziani si sono inoltre osservate più frequentemente complicanze emorragiche (7.1 vs 3.9%, $p < 0.001$) e scompenso cardiaco (5.5 vs 1.6%, $p = 0.004$).

Conclusioni. I pazienti anziani arruolati nel registro IDEA presentano un profilo di rischio più elevato e una maggiore mortalità-morbilità intraospedaliera. Con l'eccezione di un minore impiego di inibitori del recettore della glicoproteina IIB/IIIa nell'infarto miocardico acuto, non si sono osservate discriminazioni in termini di indicazioni cliniche, utilizzo di farmaci anti-trombotici e impiego di stent medicati nei pazienti anziani.

Parole chiave: Antagonisti dei recettori della glicoproteina IIB/IIIa; Anziani; Cardiologia interventistica; Registri; Stent.

Bibliografia

1. 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.
2. Giugliano RP, Camargo CA Jr, Lloyd-Jones DM, et al. Elderly patients receive less aggressive medical and invasive management of unstable angina: potential impact of practice guidelines. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1113-20.
3. 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.
4. Savonitto S, Ambrosini V, Marzocchi A, et al, on behalf of the IDEA Survey Investigators and the Italian Society of Invasive Cardiology (GISE). Drug therapy during percutaneous coronary interventions in stable and unstable coronary artery disease: the Italian Drug Evaluation in Angioplasty (IDEA) study. *Ital Heart J* 2005; 6: 106-18.
5. Klein L, Block P, Brindis R, et al, for the ACC-NCDR Registry. Percutaneous coronary interventions in octogenarians in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry: development of a nomogram predictive of in-hospital mortality. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 394-402.
6. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, et al, 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.
7. Weintraub WS, Veledar E, Thompson T, Burnette J, Jurkowitz C, Mahoney E. Percutaneous coronary intervention outcomes in octogenarians during the stent-era (National Cardiovascular Network). *Am J Cardiol* 2001; 88: 1407-10.
8. 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.
9. Leoncini M, De Servi S, Badia T, Dabizzi RP. Sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST: il problema del paziente anziano. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 29-34.

10. TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 951-7.
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 soprasslivellamento ST. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 855-60.
12. 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.
13. Ragosta M. Percutaneous coronary intervention in octogenarians and the safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 433-6.
14. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al, for the Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
15. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - 2002: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2002; 106: 1893-900.
16. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
17. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation* 2004; 110: 588-636.
18. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
19. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
20. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
21. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
22. Mak KH, Effron MB, Moliterno DJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists and their use in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 16: 179-87.
23. 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.
24. 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.
25. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-903.
26. 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.
27. Sadeghi HM, Grines CC, Chandra HR, et al. Percutaneous coronary interventions in octogenarians: glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors' safety profile. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 428-32.
28. Piper WD, Malenka DJ, Ryan TJ Jr, et al, for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Predicting vascular complications in percutaneous coronary interventions. *Am Heart J* 2003; 145: 1022-9.
29. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al, on behalf of 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.
30. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.