- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:59:30

Rassegne

Più rischi meno trattamenti: il paradosso degli anziani con sindromi coronariche acute

Cosimo Angelo Greco, Marco Bobbio*

*U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Vito Fazzi, Lecce, *Cardiologia Universitaria, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Torino*

Key words:
Acute myocardial infarction; Interventional procedures; Thrombolytic therapy; Unstable angina.

The majority of patients with acute coronary syndromes are elderly subjects. They are at a high risk of events; in fact, they usually arrive to hospital late and this delay nullifies the advantages of reperfusion; they often present with a large and complicated acute myocardial infarction and the short-term mortality for such patients is 3-5 times higher than that observed for younger subjects. Although they are a high-risk population, paradoxically they receive thrombolytic therapy, beta-blocker drugs and acetyl salicylic acid less frequently than younger patients and they are rarely submitted to interventional procedures. In this overview, we analyze the reasons of this paradox and we suggest some management guidelines. The risk of bleeding associated with thrombolytic drugs is the main reason justifying the limited use of reperfusion therapy in elderly patients. The identification, in each patient, of the risk factors for bleeding permits stratification of such patients into different classes of risk. This may be of help to the physician in distinguishing those patients who are candidates for thrombolytic therapy from those who are not, reserving for the latter other therapeutic strategies such as primary coronary angioplasty.

In elderly patients with unstable angina or myocardial infarction, a careful and early risk stratification should serve as a guide when establishing the indication for interventional procedures. The latter should be encouraged in those patients in whom the risk of bleeding is high and whose overall clinical picture does not contraindicate such a therapeutic strategy. In such cases, invasive therapy can really improve the patient's quality of life.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (2): 133-144)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 28 agosto 2001; nuova stesura il 13 dicembre 2001; accettato il 20 dicembre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Cosimo Angelo Greco

U.O. di Cardiologia
Azienda Ospedaliera
Vito Fazzi
Piazza F. Muratore
73100 Lecce
E-mail:
cosimo.greco@tin.it

I pazienti anziani costituiscono il 60% di tutti i cardiopatici ischemici e rappresentano la maggioranza dei pazienti con infarto miocardico. Con l'avanzare dell'età cresce il rischio di complicazioni legate all'evento ischemico che, insieme alle patologie di altri organi, peggiorano la prognosi. Ciononostante al paziente anziano è spesso negato l'accesso nelle unità di terapia intensiva coronarica, la possibilità di giovarsi dei presidi farmacologici più efficaci e delle procedure invasive diagnostiche e terapeutiche. Si assiste dunque al paradosso che, pur essendo gli anziani pazienti a maggior rischio rispetto ai più giovani, essi ricevono una terapia spesso non adeguata a causa di un atteggiamento meno aggressivo da parte dei medici.

In questo articolo cercheremo di analizzare le ragioni di questo comportamento e, utilizzando i risultati di ricerche pubblicate in letteratura, proveremo a suggerire delle linee di condotta.

Più rischi

I pazienti anziani colpiti da infarto miocardico acuto (IMA) presentano caratteristiche cliniche che li caratterizzano rispetto ai pazienti più giovani[1,2] Essi infatti hanno una minore percezione del dolore toracico che spesso viene interpretato in maniera errata così da determinare un maggiore ritardo nell'arrivo in ospedale, limitando il beneficio ottenibile con la riperfusione; sono più frequentemente colpiti da un infarto miocardico localizzato in sede anteriore estesa, associato ad un quadro clinico di scompenso cardiaco fino allo shock cardiogeno; sono esposti a maggiori e più gravi complicanze aritmiche o meccaniche (rottura di setto o di parete libera).

Dal punto di vista angiografico si riscontrano con maggiore frequenza vasi epicardici tortuosi, placche calcifiche, malattia del tronco comune e dei tre rami coronarici principali. In uomini ultrasettantenni con angina

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:59:30

la prevalenza della malattia del tronco comune e dei tre rami coronarici è rispettivamente del 24 e 70%.

In questa fascia di età è inoltre più elevata la presenza di patologie associate che possono complicare il decorso. Dati riguardanti pazienti ultrasessantacinquenni con IMA assistiti nel Medicare riportano una comorbidità molto elevata. Lo scompenso cardiaco aumenta linearmente con l'età (29% per età tra 65 e 74 anni; 48% per età > 85 anni); problemi respiratori sono presenti nel 10% della popolazione, il diabete mellito non complicato nel 14% dei casi[1].

A determinare un rischio più elevato negli anziani, parallelamente all'aumento della morbilità per cardiopatia ischemica, contribuisce anche un aumento del numero di eventi maggiori; infatti i pazienti con età > 70 anni presentano[2-7] una mortalità a breve termine da 3 a 5 volte più alta rispetto ai più giovani (Tab. I). Nello studio GISSI-2, che ha arruolato il 21.8% dei pazienti con età > 70 anni, la mortalità ospedaliera per IMA è risultata 1.9% per i pazienti con età < 40 anni e 31.9% per i pazienti con età > 80 anni; nell'analisi multivariata l'età determinò un aumento del rischio di morte di circa il 6% per anno sia per la morte intraospedaliera che dopo la dimissione[3]. Nello studio GISSI-3[5], in cui è stato arruolato oltre il 27% dei pazienti ultrasettantenni, è stata riscontrata una mortalità a 6 settimane del 6.4% nei pazienti trattati con età < 70 anni e del 14% negli ultrasettantenni. Risultati analoghi sono stati riportati nello studio ISIS-4[6].

L'importanza dell'età nella determinazione del rischio è stata infine confermata dallo studio GISSI-Prevenzione[7] che riportando i dati di mortalità dopo 4 anni da un IMA ha enfatizzato il ruolo dell'età dal momento che essa è risultata il principale fattore determinante la prognosi. Il tasso di morte aumentava progressivamente in 4 anni dal 2% in pazienti di età < 45 anni al 27.2% in pazienti > 75 anni.

Tabella I. Frequenza di eventi nelle varie classi di età in alcuni grandi trial sull'infarto miocardico acuto.

Classi di età (anni)	Incidenza (%)	Trial clinico
Mortalità ospedaliera		GISSI-2[3]
≤ 60	2.8	
61-70	7.7	
> 70	19.0	
Mortalità a 30 giorni		GUSTO I[4]
< 65	3.0	
75-85	19.6	
> 85	30.3	
Mortalità a 5 settimane		ISIS-4[6]
< 60	2.5	
≥ 60	14.8	
Mortalità a 6 settimane		GISSI-3[5]
< 70	6.4	
≥ 70	14.0	
Scompenso cardiaco a 6 settimane		GISSI-3[5]
< 70	3.8	
≥ 70	6.0	
Mortalità a 6 mesi		GISSI-2[3]
≤ 60	4.0	
61-70	10.4	
> 70	24.9	
Mortalità a 4 anni		GISSI-Prevenzione[7]
< 45	2.0	
> 75	27.2	

Meno trattamenti

Nella pratica clinica, ai pazienti di età avanzata con sindromi coronariche acute, nonostante un rischio più elevato, sono meno frequentemente somministrati i farmaci che hanno dimostrato i migliori risultati di efficacia in termini di sopravvivenza (trombolitici, betabloccanti, aspirina, ACE-inibitori), vengono spesso loro precluse le strategie terapeutiche invasive e talvolta persino il ricovero nelle unità di terapia intensiva[8-14].

In questa rassegna tratteremo in modo particolare dell'utilizzo della terapia trombolitica e del ricorso alternativo alle procedure invasive perché di maggiore interesse per il cardiologo che deve subito e velocemente valutare il rapporto rischio/beneficio della terapia trombolitica nel singolo paziente e considerare la possibilità alternativa di eseguire una rivascolarizzazione coronarica con tecniche invasive.

Nel ricorso alla terapia trombolitica. Nonostante siano stati condotti diversi studi sul trattamento trombolitico in un ampio numero di pazienti, non si dispongono molte informazioni sugli anziani con età > 75 anni ed in particolare su quelli ultraottantacinquenni. Oltre il 60% dei trial hanno infatti escluso i pazienti di età > 75 anni che, se arruolati, rappresentano comunque solo il 10% dei pazienti trattati[9].

Nei pazienti anziani trattati con terapia trombolitica si riscontra una riduzione della mortalità a breve e a lungo termine ed un favorevole rapporto costo/efficacia (spesa per anno di vita salvata)[15-20].

In considerazione della forte evidenza del beneficio in pazienti "younger old" (tra 65 e 74 anni) ed il potenziale beneficio nei pazienti "older old" (con età > 74), le linee guida dell'American Heart Association e dell'American College of Cardiology[21,22], per la terapia dell'infarto, hanno modificato l'indicazione alla terapia trombolitica nei pazienti di età ≥ 75 anni ponendola in classe IIa, cioè condizione in cui "il peso dell'evidenza/opinione è in favore dell'utilità/efficacia".

Nonostante l'evidenza che l'età avanzata non costituisca una controindicazione al trattamento trombolitico, quest'ultimo è ancora poco utilizzato[8-11,23-26].

Barakat et al.[11] hanno riportato un minore utilizzo di terapia trombolitica in pazienti di età > 69 anni (odds ratio 0.63; intervallo di confidenza 95% 0.45-0.88) anche dopo correzione per sesso, diabete, precedente IMA, presentazione di infarto con onda Q, ed insufficienza ventricolare sinistra, a conferma del fatto che il trattamento fosse realmente meno aggressivo nei pa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:59:30

zienti di età avanzata rispetto ai più giovani. Già nel 1994 Hannaford et al.[23] avevano dimostrato il sottoutilizzo della terapia trombolitica nei pazienti anziani anche dopo correzione per le controindicazioni alla terapia e nel 1996 i ricercatori del National Registry of Myocardial Infarction[25] dimostrarono una significativa differenza nell'uso della terapia trombolitica in funzione delle differenti classi di età dei pazienti (Fig. 1).

In uno studio retrospettivo[10] eseguito su 3093 pazienti Medicare di età > 65 anni, ad un'analisi multivariata nella quale si teneva conto delle variabili demografiche, cliniche ed elettrocardiografiche, l'età risultò significativamente associata ad un utilizzo più basso della terapia trombolitica (odds ratio 0.92; intervallo di confidenza 95% 0.89-0.95). I medici partecipanti allo studio documentarono sulla cartella nel 19% dei casi il motivo della mancata somministrazione della terapia trombolitica. Le più frequenti motivazioni citate (Tab. II) furono il ritardo nella presentazione del paziente in ospedale (36%) e l'età avanzata (20%).

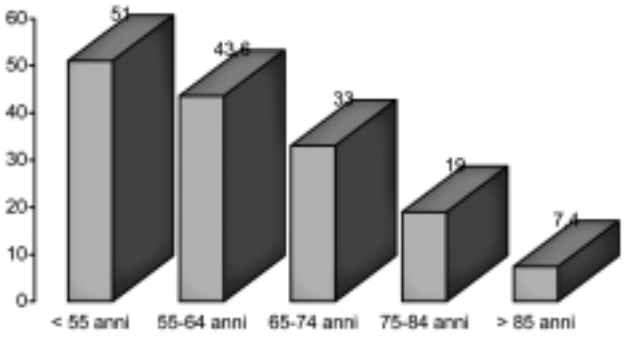

Figura 1. *Percentuale di pazienti, per ciascun gruppo di età, sottoposti a terapia trombolitica. Da Gurwitz et al.[25], modificata.*

Tabella II. Motivi che hanno indotto a non somministrare la terapia trombolitica.

Motivo	Frequenza (%)
Ritardo nell'arrivo in ospedale	36
Età avanzata	20
Assenza o risoluzione del dolore	5
Storia di ulcera peptica o emorragia gastrointestinale	5
Criteri ECG equivoci	4
Altri motivi	
Infarto miocardico esteso	
Infarto miocardico piccolo	
Shock	
Distress respiratorio	
Urolitiasi	
Possibile pericardite	
Storia di cancro	
Anemia	
Amputazione gamba	
Storia di ictus o TIA	

TIA = attacco ischemico transitorio. Da Krumholz et al.[10], modificata.

In uno studio[26] effettuato su una popolazione di 37 983 pazienti Medicare con IMA di età ≥ 65 anni, è risultato che solo il 37.8% dei pazienti che non presentavano controindicazioni alla terapia trombolitica la ricevettero e che anche nel sottogruppo di pazienti considerati candidati ideali a ricevere tale terapia (pazienti che si presentavano in ospedale entro 6 ore dall'inizio dei sintomi, che non avevano controindicazioni né assolute né relative alla terapia trombolitica e pazienti che non erano in shock cardiogeno) la proporzione rimaneva molto bassa: infatti solo il 56.3% di essi poteva giovarsi della terapia di riperfusione.

Le motivazioni della restrizione nella somministrazione delle terapie nei pazienti anziani con IMA sono probabilmente molteplici e complesse. Una delle più importanti e frequenti ragioni è data dagli effetti collaterali delle terapie. Infatti le complicazioni che derivano dalla terapia e non direttamente dalla malattia provocano una considerevole preoccupazione tra i medici. Una delle complicanze più temibili della terapia trombolitica è l'emorragia cerebrale: la paura di un ictus iatrogeno, che può essere fatale o seriamente invalidante, esercita una potente influenza emotiva e limita l'estensione della somministrazione della terapia trombolitica negli anziani.

Dai dati di numerosi trial risulta un incremento del rischio di ictus proporzionale all'età[15,16,27,28]. Nello studio GISSI-2[27] l'ictus fu presente nello 0.6% per i pazienti < 60 anni e nel 2.1% per i pazienti > 70 anni. I pazienti trattati con l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) ebbero un piccolo, ma statisticamente significativo, eccesso di ictus in confronto con i pazienti trattati con streptochinasi (1.33 vs 0.94%; odds ratio corretto 1.42; intervallo di confidenza 95% 1.09-1.84), che corrisponde a quattro eventi in più per 1000 pazienti trattati.

Brass et al.[28], confermando peraltro quanto già segnalato da una revisione di cinque grandi trial sulla terapia trombolitica[29], hanno descritto una scala che permette di stratificare il paziente anziano con infarto miocardico acuto in differenti livelli di rischio di emorragia cerebrale. Utilizzando un modello logistico gli autori hanno identificato taluni fattori predittivi indipendenti di emorragia cerebrale: l'età ≥ 75 anni, il sesso femminile, la razza nera, un precedente ictus, una pressione arteriosa sistemica sistolica ≥ 160 mmHg, l'uso del t-PA (vs un altro agente trombolitico), un livello eccessivo di anticoagulazione (INR ≥ 4) ed un peso medio corporeo ≤ 65 kg per le donne e ≤ 80 kg per gli uomini. Con nessuno o uno di questi fattori di rischio il tasso di emorragia intracranica era 0.69%; con cinque o più era 4.11% (Fig. 2)[28].

La possibilità di identificare pazienti anziani ad elevato rischio di emorragia cerebrale può aiutare i medici a scegliere una terapia di riperfusione alternativa alla trombolisi, come l'angioplastica primaria, che è associata ad una più bassa incidenza di emorragia intracranica[30-32].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:59:30

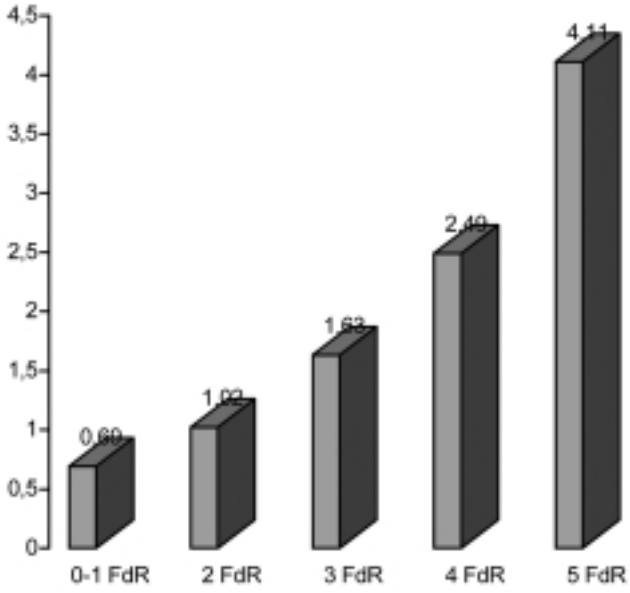

Figura 2. *Percentuale di emorragia intracranica in funzione del numero di fattori di rischio (FdR) per emorragia. Da Brass et al.[28], modificata.*

Del tutto recentemente sono comparsi in letteratura alcuni lavori[26,33-35] che hanno sollevato alcuni interrogativi sulla reale efficacia della terapia trombolitica negli anziani con età > 75 anni. Thiemann et al.[33], in uno studio osservazionale, hanno riportato che la terapia trombolitica potrebbe essere persino pericolosa in questi pazienti, specie se donne. Infatti, nonostante una riduzione relativa della mortalità a 30 giorni del 12% nei pazienti con età compresa tra 65 e 75 anni, nei pazienti con età compresa tra 76 e 86 anni la terapia trombolitica determinò un aumento relativo del 38% della mortalità a 30 giorni, statisticamente significativo.

Cosa può dunque concludere il cardiologo clinico da questi dati così discordanti, e quanto credito deve attribuire agli studi osservazionali?

Sebbene lo studio di Thiemann et al. sia stato condotto con rigore metodologico, la selezione dei trattamenti basata sulle scelte dei medici può avere influenzato i risultati che non sono dovuti al trattamento in sé. Il solo modo per essere sicuri che fattori ignoti siano bilanciati tra i gruppi di trattamento è l'assegnazione del trattamento con randomizzazione. La presenza di bias di selezione è indicato dal fatto che solo il 34% dei pazienti arruolabili per criteri elettrocardiografici furono inclusi nello studio e che una grande proporzione di pazienti con età tra 76 e 86 anni che ricevettero la terapia trombolitica avevano controindicazioni relative che potrebbero avere aumentato il rischio di sanguinamenti.

Gli studi osservazionali, sebbene utili per valutare se taluni trattamenti siano proposti in modo appropriato, non possono stabilire la superiorità di un trattamento su un altro. Il modo più rigoroso per valutare i benefici di una terapia è il trial randomizzato[36-39].

A tal proposito si ricorda che nella metanalisi del Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group[15], che raccoglie i nove più grandi trial randomizzati condotti tra il 1982 ed il 1992, nel sottogruppo di 5754 pazienti di età ≥ 75 anni, la terapia trombolitica determinò una riduzione assoluta, non statisticamente significativa, della mortalità dell'1% (una vita salvata per 100 pazienti trattati). Sebbene i dati dell'FTT non confermino un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza derivabile dalla terapia trombolitica nei pazienti con età > 75 anni, tuttavia si deve precisare che la metanalisi fu eseguita su tutti i sottogruppi elettrocardiografici (includendo anche quelli con elettrocardiogramma normale, con inversione dell'onda T o con sottoslivellamento del tratto ST) ed in pazienti randomizzati fino a 24 ore dall'inizio dei sintomi. Non fu eseguita cioè un'analisi per i pazienti anziani che potevano incontrare gli attuali criteri di arruolabilità per il trattamento trombolitico (cioè che si presentassero entro le 12 ore solo con sopraslivellamento del tratto ST o con blocco di branca). Il segretariato dell'FTT ha recentemente analizzato[39] i dati riguardanti i pazienti con età > 75 anni con queste caratteristiche di arruolabilità ed ha comunicato (comunicato personale FTT) che in circa 3300 pazienti la terapia di riperfusione ha ridotto la mortalità a 35 giorni in misura statisticamente significativa dal 29.4 al 26% (p = 0.03; riduzione relativa del 15%) che corrisponde ad una riduzione assoluta di 34 vite salvate per 1000 pazienti trattati, simile a quella riportata per i pazienti nella fascia di età tra 65 e 75 anni (40 per 1000).

Questi nuovi dati FTT sembrano sostenere una maggiore evidenza che la terapia trombolitica sia utile nei pazienti anziani, sebbene il tasso di eventi in questa fascia di pazienti rimanga ancora alto anche con i migliori regimi di terapia, a riprova dell'elevata classe di rischio a cui il paziente anziano appartiene. Quindi gli anziani, piuttosto che essere esclusi dal trattamento, dovrebbero costituire l'obiettivo di ricerche più intense indirizzate allo sviluppo di migliori trattamenti.

La prossima disponibilità di farmaci trombolitici somministrabili in bolo unico e la conferma dell'utilità delle eparine a basso peso molecolare potrebbe ridurre l'incidenza di emorragie talvolta causate da errori di somministrazione (per infusioni troppo veloci o dosaggi elevati, cioè non corretti per il peso corporeo in pazienti con peso < 65 kg).

L'associazione della terapia trombolitica a dose ridotta con i farmaci inibitori della glicoproteina piastrinica IIb/IIIa, sebbene aumenti la percentuale di riperfusione del vaso responsabile dell'infarto e la perfusione microvascolare[40-42], non ha dimostrato un reale vantaggio rispetto alla terapia trombolitica somministrata da sola.

Lo studio GUSTO V (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries)[43] infatti ha riportato tra i due differenti regimi terapeutici (metà dose di reteplase più abciximab vs reteplase da solo) una sovrapponibile mortalità a 30 giorni (5.6 vs 5.9 rispettivamente), ma nel sottogruppo di pazienti con età > 75

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:59:30

anni l'incidenza di emorragie intracraniche è risultata statisticamente maggiore in quelli trattati con la terapia di associazione rispetto a quelli trattati con mono terapia (1.1 vs 2.1%; odds ratio 1.91).

Nuovi trial randomizzati che confrontino la terapia trombolitica con il placebo o la terapia farmacologica con l'angioplastica primaria o nuove strategie di trattamento che comprendano differenti regimi farmacologici (trombolitici e antiaggreganti piastrinici) associati a procedure interventistiche in popolazioni di pazienti che comprendano anche quelli di età > 75 anni potrebbero chiarire il beneficio delle varie strategie terapeutiche. In attesa dei risultati di nuovi trial che risolvano questi problemi, possono essere utilizzate le informazioni che provengono dai trial attualmente disponibili. Alcuni pazienti anziani certamente possono beneficiare della terapia trombolitica, ma altri molto anziani affrontano un rischio aumentato di emorragia cerebrale e altre complicazioni che possono essere inabilitanti o fatali.

I medici dovrebbero riconoscere che l'età di per sé non determina un risultato positivo o negativo della terapia trombolitica, ma piuttosto rappresenta una condizione di comorbidità che può influenzare gli effetti del trattamento e quindi, valutando i benefici ed i rischi della terapia caso per caso, decidere la migliore strategia di trattamento al meglio delle attuali conoscenze.

Nel ricorso alle procedure invasive. *Angioplastica coronarica primaria.* La maggiore incidenza di complicanze nell'anziano trattato con terapia trombolitica, l'elevato numero di casi con controindicazioni alla terapia trombolitica, e la maggiore probabilità di ottenere un flusso ottimale nell'area infartuata (flusso TIMI 3 ottenibile con la terapia trombolitica in una percentuale non superiore al 55%) sono i presupposti che farebbero ritenere preferibile l'angioplastica primaria rispetto alla terapia trombolitica in questa classe di pazienti ad elevata mortalità.

I trial condotti entro i primi anni '90 sono stati molto eterogenei per il tipo di popolazione e di trattamenti studiati (streptochinasi e t-PA a varie dosi) e sono stati effettuati senza l'uso di stent e/o dei nuovi farmaci antitrombotici. In tali studi sono stati spesso esclusi i pazienti a maggior rischio come gli anziani o quelli in shock cardiogeno che probabilmente si gioverebbero più di altri di una strategia invasiva[44].

Nella popolazione generale il beneficio dell'angioplastica primaria rispetto alla trombolisi si è evidenziato soprattutto nei pazienti con età > 70 anni, con frequenza cardiaca all'ingresso > 100 b/min, con IMA anteriore ed in quelli con shock cardiogeno[30,32,45].

Il confronto tra la strategia di rivascolarizzazione con angioplastica e quella con farmaci trombolitici è stata valutata anche nell'anziano. Un'analisi retrospettiva della seconda metà degli anni '90 nel database statunitense del Cooperative Cardiovascular Project ha dimostrato che l'angioplastica nei pazienti anziani riduceva il tasso di mortalità a 30 giorni del 26% e la mortalità ad 1 anno del 12%. Tuttavia, in pazienti classificati come candidati ideali a ricevere la terapia di riperfusione, il beneficio dell'angioplastica primaria, in termini di mortalità dopo 1 anno, non era più statisticamente significativo rispetto alla terapia trombolitica[32].

Lo studio più ampio eseguito finora che abbia confrontato l'angioplastica con la terapia trombolitica è stato il sottostudio angioplastica del GUSTO IIb. Questo trial ha cercato di valutare come i rischi associati all'aumento dell'età differiscono nel trattamento con farmaci trombolitici rispetto all'angioplastica primaria[46]. Sono stati arruolati pazienti con IMA senza limiti di età. Il rischio è risultato aumentare proporzionalmente all'età e parallelamente per i due trattamenti con un maggiore incremento oltre i 75 anni. L'angioplastica primaria ha dimostrato migliori risultati in tutte le classi di età, sebbene non abbia modificato la relazione tra aumento di rischio ed età rispetto al trattamento trombolitico. Per la decade 70-79 anni la mortalità a 30 giorni è risultata del 5% nel gruppo angioplastica primaria rispetto al 14.3% dei pazienti trattati con terapia trombolitica.

Un vantaggio dell'angioplastica rispetto alla terapia trombolitica, in termini di mortalità, viene riportato nei soggetti ricoverati tardivamente. È stata infatti dimostrata per la terapia trombolitica una stretta correlazione tra mortalità e tempo di somministrazione del farmaco fino alla dodicesima ora[15]. Invece per l'angioplastica la stessa correlazione è presente solo per le prime 2 ore, mentre nelle ore successive fino alla dodicesima ora, la mortalità è superiore ma stabile (intorno al 9%)[47,48]. Questa diversa efficacia tra i due trattamenti probabilmente è da attribuire alla ridotta capacità di riperfusione del farmaco trombolitico somministrato tardivamente[49].

Inoltre nei pazienti trattati tardivamente con terapia litica le incidenze di rottura di cuore appaiono significativamente aumentate a differenza di quanto succede nei pazienti sottoposti tardivamente ad angioplastica primaria[47,49,50].

Un limite dell'angioplastica primaria è rappresentato dalla recidiva di ischemia nella fase acuta per riocclusione del vaso di necrosi (tra il 9 ed il 15%) e dall'elevata incidenza di restenosi angiografica (tra il 37 ed il 49%) con necessità di nuova rivascolarizzazione a 6 mesi nel 20% circa.

L'avvento dello stent e dell'uso di nuovi antiaggreganti piastrinici ha permesso di ovviare a questi problemi raggiungendo un elevato successo procedurale (nel 98%) con basse incidenze di complicanze ospedaliere e di eventi cardiaci maggiori nel follow-up e dimostrando un beneficio clinico superiore a quello dell'angioplastica[51-60].

Non si deve tuttavia sottacere che, a differenza della terapia trombolitica, i risultati dell'angioplastica primaria sono operatore-dipendente e solo laboratori con elevato carico di lavoro e personale medico molto ben addestrato e motivato possono offrire risultati confrontabili con quelli della letteratura.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:59:30

Procedure invasive nel postinfarto. Nel trattamento delle sindromi coronariche acute assume notevole importanza la stratificazione prognostica; essa infatti consente una precoce identificazione di pazienti a maggior rischio che potrebbero beneficiare di una terapia più aggressiva. Sebbene l'età sia risultata una variabile associata ad un aumento del rischio, l'utilizzo delle procedure invasive in vista di una rivascolarizzazione miocardica avviene in misura minore negli anziani rispetto ai più giovani.

Nello studio EARISA (Studio sull'epidemiologia e sull'assorbimento di risorse, di ischemia, scompenso, aritmie)[61] risulta che tra i pazienti con infarto miocardico ricoverati negli ospedali italiani, ha eseguito la coronarografia il 20% di quelli con età < 70 anni e il 6% di quelli con età maggiore; analogamente la rivascolarizzazione è stata più frequente tra i primi (4.7%) rispetto ai secondi (1%).

I recenti progressi nel campo delle tecniche di rivascolarizzazione miocardica hanno portato le percentuali di successo a livelli veramente elevati, anche se per il bypass rimangono minori rispetto a quelle dei pazienti più giovani (mortalità ospedaliera intorno al 10-15%, a fronte di un'aspettativa di vita attiva che si riduce dai 10 anni per i soggetti di età < 70 anni a soli 2.9 anni per quelli di 85 anni). In entrambi i casi, tuttavia, i benefici in termini di quantità e qualità di vita sono uguali o maggiori rispetto ai meno anziani.

È allora veramente troppo poco[62] quello che si fa nei pazienti anziani con cardiopatia ischemica acuta? Potrebbe una strategia invasiva migliorare la prognosi di questi pazienti a maggior rischio, ed essere più vantaggiosa di una strategia non invasiva tesa alla stabilizzazione dei sintomi con terapia medica e che riserva l'indagine invasiva solo a quei pazienti che mostrino sintomi o segni di instabilità clinica?

Per rispondere a queste domande analizzeremo i risultati della letteratura che potrebbe dare ragione ad un atteggiamento terapeutico meno invasivo negli anziani oppure incoraggiare l'uso di procedure invasive e terapie più aggressive.

Infarto miocardico con presentazione clinica tipo persistente sopraslivellamento del tratto ST. Purtroppo esistono pochi dati specifici, in quanto spesso gli anziani vengono esclusi dai maggiori trial e, quando inclusi, non vengono eseguite analisi per sottogruppi di età.

I risultati di studi di grandi dimensioni dimostrano come la rivascolarizzazione miocardica di routine con angioplastica coronarica di lesioni angiograficamente significative non necessariamente riduca l'incidenza di reinfarto miocardico o morte rispetto ad un approccio meno aggressivo[63-65] anche in sottogruppi di pazienti anziani.

Questi dati sono stati confermati in uno studio osservazionale condotto su una popolazione di pazienti anziani; infatti Tu et al.[66] nel 1997 hanno confrontato il tasso di mortalità dopo un IMA in pazienti residenti in due paesi in cui vi era una sostanziale differenza nell'impiego di procedure invasive (Stati Uniti e Canada). I dati di mortalità a 30 giorni e ad 1 anno non hanno mostrato differenze rilevanti tra i pazienti seguiti negli Stati Uniti e quelli in Canada, documentando che negli anziani l'ampio impiego di risorse non era in grado di indurre un risultato altrettanto apprezzabile sul piano clinico (Tab. III)[64-66].

Il trattamento invasivo dopo terapia trombolitica eseguito in pazienti che presentavano ischemia inducibile, ha dimostrato durante un follow-up di 2-4 anni, nello studio DANAMI (Danish Trial in Acute Myocardial Infarction)[67], di essere più efficace della terapia medica nel ridurre l'incidenza di reinfarto miocardico (5.6 vs 10.5%) e di angina instabile (17.9 vs 29.5%).

Dunque nell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST non complicato, la rivascolarizzazione di pazienti con ischemia inducibile è risultata in grado di ridurre reinfarto, ospedalizzazioni per angina instabile e comparsa di angina, tuttavia un uso sistematico di angioplastica o bypass chirurgico non riduce gli endpoint primari nell'insieme della popolazione e nel sottogruppo degli anziani. Il rischio di rivascolarizzazioni inappropriate (l'esecuzione di coronarografie in pazienti con infarto miocardico non complicato e senza segni di ischemia) induce un assorbimento delle risorse e talvolta un aumento della mortalità.

Presentazione clinica tipo angina instabile o infarto miocardico senza persistente sopraslivellamento del tratto ST. Fino a pochi anni or sono l'iniziale trattamento dell'angina instabile e dell'infarto senza sopraslivellamento del tratto ST si basava sulla stabilizzazio-

Tabella III. Confronto tra i risultati della strategia non invasiva e quella invasiva negli studi sull'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST.

Eventi	Classi di età (anni)	Incidenza strategia invasiva (%)	Incidenza strategia non invasiva (%)	p	Trial clinico
Mortalità a 30 giorni	> 65	21.4	22.3	0.03	
Mortalità a 1 anno	> 65	34.3	34.4	0.94	Tu et al.[66]
Mortalità o reinfarto a 42 giorni	Tutti	10.9	9.7	0.25	TIMI II[64]
	65-75	17.6	16.2	0.99	
Mortalità o reinfarto a 1 anno	Tutti	19.1	16.6	0.32	SWIFT[65]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:59:30

ne clinica attraverso l'utilizzo di farmaci antianginosi e antitrombotici che includevano l'aspirina e l'eparina non frazionata o a basso peso molecolare[68-71].

Il passo successivo consisteva nel decidere se sottoporre il paziente di routine a coronarografia (strategia invasiva), oppure se riservare l'esame invasivo a quei pazienti che presentassero segni spontanei o indotti (da test provocativi) di ischemia (strategia conservativa).

Si è a lungo dibattuto su quale strategia ritenere ottimale, in parte a causa del fatto che gli studi sull'argomento[72-77] non hanno determinato dei risultati concordanti (Tab. IV)[73-78].

I primi trial randomizzati[72-74] condotti nella prima metà degli anni '90 non riuscirono a dimostrare un vantaggio nell'utilizzo di una strategia invasiva precoce in confronto con un approccio selettivamente invasivo (cioè basato sulla presenza o assenza di ischemia miocardica spontanea o provocata).

Questi studi sono stati condotti prima dell'avvento di due importanti progressi in questo campo: la dimostrazione dell'efficacia dei farmaci inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (riduzione del rischio di morte, infarto miocardico o recidiva di angina) in questa popolazione di pazienti[79,80,81] ed in particolare in quelli sottoposti ad interventi di rivascolarizzazione percutanea[82], e la riduzione del tasso di restenosi attraverso l'utilizzo degli stent intracoronarici[83,84].

Solo con lo studio FRISC II (Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease), condotto tra il 1996 ed il 1998, è stato dimostrato, per la prima volta, la superiorità della strategia invasiva ed in modo particolare della rivascolarizzazione coronarica sistematica (su base angiografica) (Tab. IV)[73-78]. Il trattamento invasivo ha determinato i maggiori vantaggi nei pazienti anziani, negli uomini, nei pazienti con angina di maggiore durata, con dolore a riposo e con sottoslivellamento del tratto ST[76,77].

Le ragioni di questi risultati discordanti sono molteplici. Oltre ai già citati differenti strumenti terapeutici resisi disponibili in un momento successivo, la popolazione studiata ed il protocollo di studio sono differenti nei vari studi.

Ad esempio le due strategie non sono state differenziate completamente nel corso del follow-up da due percorsi terapeutici veramente differenti, sia nello studio VANQWISH (Veterans Affairs Non-Q-Wave

Tabella IV. Confronto tra i risultati della strategia non invasiva e quella invasiva negli studi sull'angina instabile e infarto miocardico acuto (IMA) senza sopraslivellamento persistente del tratto ST.

Eventi	Classi di età (anni)	Incidenza strategia invasiva (%)	Incidenza strategia non invasiva (%)	p	Trial clinico
Mortalità o re-IMA a 6 mesi	Tutti	10.5 (Stati Uniti, Brasile)	10.8 (Canada, Australia, Ungheria, Polonia)	0.68	OASIS[75]
Mortalità o re-IMA a 1 anno	Tutti	10.8	12.2	0.42	TIMI IIIB[73]
	≥ 65 anni	12.5	19.5	0.03	
Mortalità o re-IMA a 1 anno	Tutti	24.0	18.5	0.05	VANQWISH[74]
Mortalità o re-IMA a 6 mesi	Tutti	9.4	12.1	0.03 (RR 0.78)	FRISC II[76,77]
	≥ 65 anni	10.5	15.8	RR 0.66	
Angina a 6 mesi	Tutti	22.0	39.0	0.001 (RR 0.56)	
	≥ 65 anni	21.0	40.0	RR 0.53	
Mortalità o re-IMA a 1 anno	Tutti	10.4	14.1	0.005 (RR 0.74)	
	≥ 65 anni	11.5	18.1	RR 0.63	
Mortalità a 1 anno	Tutti	2.2	3.9	0.016 (RR 0.57)	
	≥ 65 anni	3.4	5.7	RR 0.59	
Endpoint primario (mortalità o re-IMA o re-SCA)					
a 30 giorni	Tutti	7.4	10.5	0.009 (RR 0.67)	TACTICS-TIMI 18[78]
a 6 mesi	Tutti	15.9	19.4	0.025 (RR 0.78)	
	≥ 65 anni	17.1	21.7		
Mortalità o re-IMA					
a 30 giorni	Tutti	4.7	7.0	0.02 (RR 0.65)	
a 6 mesi		7.3	9.5	< 0.05 (RR 0.74)	

IMA = infarto miocardico acuto; RR = rischio relativo; SCA = sindrome coronarica acuta.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:59:30

Infarction Strategies in Hospital), che nel TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) IIIB.

Nello studio VANQWISH solo il 44% dei pazienti assegnati alla strategia invasiva, in confronto con il 33% di quelli assegnati alla non invasiva, furono realmente sottoposti a procedure di rivascolarizzazione. Quindi dopo 1 anno i pazienti di entrambi i gruppi ebbero un basso tasso di rivascolarizzazione e simile tra loro. In tal modo è improbabile che si potesse rendere evidente un eventuale differente beneficio da parte della strategia invasiva su quella non invasiva. Nello studio TIMI IIIB si verificò, invece, un elevato numero di procedure interventistiche, ma, di nuovo, distribuite in misura simile in entrambi i gruppi di studio (dopo 1 anno nel 64% nel gruppo invasivo e nel 58% nel gruppo non invasivo). Ciò probabilmente perché i pazienti del gruppo non invasivo di questo studio furono sottoposti a rivascolarizzazione in base a dei marker di ischemia molto sensibili (modificazioni dinamiche del tratto ST, aumenti di troponina o ogni segno di ischemia ad uno stress test), per cui il numero delle rivascolarizzazioni risultò elevato anche in questo gruppo non invasivo.

Nello studio FRISC II invece i pazienti del gruppo non invasivo furono trattati più conservativamente di quanto raccomandato nelle attuali linee guida e realizzato nella pratica attuale; infatti nel gruppo della strategia conservativa i pazienti eseguivano la coronarografia e l'eventuale rivascolarizzazione solo in caso di ischemia ricorrente, reinfarto entro 3 mesi, o inducibilità di severa ischemia al test da sforzo. Ciò però ha permesso la realizzazione di una strategia veramente conservativa con un tasso di rivascolarizzazioni significativamente più basso rispetto alla strategia invasiva, ed in ultima analisi si è realizzato un vero confronto tra due differenti strategie.

L'analisi retrospettiva di questi trial ha consentito l'identificazione di due gruppi di pazienti che sembrano beneficiare di una strategia invasiva precoce: i pazienti che presentano sottoslivellamento del tratto ST ed i pazienti di età > 65 anni. I pazienti di questo tipo che sono stati assegnati al braccio conservativo del TIMI IIIB hanno presentato un rischio più elevato di fallimento della terapia medica[85] e, nel FRISC II, è stato dimostrato che essi traggono decisamente beneficio dall'utilizzo della strategia invasiva.

L'utilità della stratificazione precoce del rischio nel paziente con sindrome coronarica acuta è stata enfatizzata dallo studio TACTICS-TIMI 18, recentemente pubblicato, che ha sancito la superiorità della strategia invasiva condotta con i più recenti presidi terapeutici[78]. Infatti il beneficio (rispetto alla strategia conservativa) osservato in pazienti trattati con tirofiban e strategia invasiva era evidente nella totalità della popolazione ed in ogni sottogruppo esaminato con un vantaggio significativamente più grande nei pazienti con modificazione del tratto ST, in quelli con livelli di troponina > 0.01 ng/ml ed in quelli che non erano già in trattamento con aspirina.

Quando i pazienti venivano stratificati secondo lo score di rischio TIMI (Tabb. V e VI)[86], derivava un significativo beneficio dall'utilizzo della strategia invasiva per i pazienti a rischio intermedio, elevato e per quelli con livelli elevati di troponina T, mentre i risultati erano simili con l'uso di entrambe le strategie nei pazienti a basso rischio ed in quelli senza livelli di troponina T elevati. Dunque la misurazione della troponina plasmatica insieme con le caratteristiche elettrocardiografiche e cliniche permetterebbe l'identificazione rapida dei pazienti ad alto rischio che si gioverebbero di una strategia invasiva precoce che non verrebbe quindi estesa a tutti i pazienti con sindromi coronariche acute[87].

Tabella V. Score di rischio TIMI per l'angina instabile e l'infarto miocardico acuto senza persistente sopraslivellamento del tratto ST.

Caratteristiche	Punti
Età ≥ 65 anni	1
Almeno tre fattori di rischio coronarico*	1
Cardiopatia ischemica nota (stenosi coronarica ≥ 50%)	1
Uso di acido acetilsalicilico negli ultimi 7 giorni	1
Angina severa (≥ 2 eventi anginosi nelle ultime 24 ore)	1
Modificazioni del tratto ST (≥ 0.5 mm)	1
Marker sierici cardiaci elevati	1

* = includono una familiarità per cardiopatia ischemica, ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, fumo. Da Antman et al.[86], modificata.

Tabella VI. Rischio di eventi cardiaci in relazione allo score TIMI.

Score di rischio TIMI	Mortalità o infarto (%)	Mortalità o infarto o rivascolarizzazione urgente (%)
0/1	3	5
2	3	8
3	5	13
4	7	20
5	12	26
6/7	19	41

Score di rischio TIMI: basso 0-2, intermedio 3-4, alto 5-7. Da Antman et al.[86], modificata.

In conclusione, per i pazienti con angina instabile e infarto senza persistente sopraslivellamento del tratto ST le evidenze sembrano a favore della strategia invasiva sia nella totalità dei pazienti sia nei pazienti anziani nei quali il trattamento invasivo ha dimostrato i maggiori vantaggi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:59:30

Conclusioni

Il paradosso tra rischio aumentato e atteggiamento meno aggressivo per gli anziani è di frequente riscontro; infatti per tali pazienti vengono utilizzate meno risorse diagnostiche e terapeutiche, nonostante i benefici che ne possono trarre in termini di migliore sopravvivenza e riduzione dei sintomi. Una migliore gestione del paziente anziano colpito da infarto dovrebbe prevedere il ricovero in ogni caso nelle unità di terapia intensiva coronarica[87] ed un più ampio impiego di farmaci con provato effetto benefico (acido acetilsalicilico, betabloccanti, ACE-inibitori). La terapia trombolitica, quando non controindicata, dovrebbe essere incoraggiata, specie nei sottogruppi di pazienti a minore rischio emorragico, in quanto permette di contenere la mortalità con un favorevole rapporto di rischio/beneficio. Nei pazienti ultrasettantacinquenni l'angioplastica primaria dovrebbe essere praticata in tutti i casi con infarto esteso, classe Killip avanzata, o shock cardiogeno e dovrebbe essere considerata per tutti i pazienti che giungono tardivamente in ospedale (> 6 ore), che presentano controindicazioni alla trombolisi o un elevato rischio emorragico.

In considerazione delle maggiori morbilità e mortalità ospedaliere, l'indicazione all'esecuzione o meno delle procedure invasive deve essere necessariamente legata all'effettiva possibilità di migliorare la qualità di vita del paziente. L'esclusione *a priori* di pazienti in età avanzata da approcci diagnostici più aggressivi non è giustificato, anche se le condizioni mentali, le patologie associate inabilitanti e tali da limitare fortemente l'attesa di vita e la presenza di una buona autonomia funzionale rappresentano elementi di forte peso decisionale nella programmazione dell'iter terapeutico di questi soggetti ad elevato rischio.

Nel pianificare una strategia terapeutica che dovrebbe essere basata sul rischio, non è appropriato considerare l'età indipendentemente dallo stato clinico del paziente né per negare al paziente anziano una strategia aggressiva né per indicarla a tutti i costi. L'approccio consigliabile sembra essere quello di valutare ogni caso a sé stante poiché due anziani sono molto diversi tra loro e molto più di quanto non possano essere due quarantenni che potrebbero avere avuto la stessa storia pregressa.

Infine non si dovrebbe trascurare quanto suggerito da Barakat et al.[11]: nel loro studio infatti, la prognosi dell'infarto miocardico fu influenzata sensibilmente dalla presenza di disfunzione ventricolare sinistra. Infatti, un anziano con un buon ventricolo sinistro, reduce da un episodio ischemico, può essere meno a rischio di un giovane ancora instabile e con disfunzione ventricolare sinistra.

Riassunto

Gli anziani rappresentano la maggioranza dei pazienti con sindromi coronariche acute. Essi presentano un rischio elevato di eventi, infatti generalmente giungono in ospedale con ritardo, vanificando il beneficio ottenibile con la riperfusione, sono spesso colpiti da un infarto esteso e complicato e presentano una mortalità a breve termine da 3 a 5 volte più alta rispetto ai più giovani. Nonostante essi costituiscano una popolazione ad elevato rischio, nella pratica clinica, paradossalmente, vengono meno frequentemente somministrati loro farmaci trombolitici, betabloccanti e aspirina e vengono sottoposti alle procedure interventistiche in misura minore rispetto ai pazienti più giovani. In questa rassegna si analizzano le ragioni di questo paradosso e, sulla base delle evidenze in letteratura, si suggeriscono delle linee di condotta.

Il rischio emorragico connesso ai farmaci trombolitici nell'anziano è la principale causa che limita l'estensione della terapia di riperfusione in questi pazienti. La valutazione della presenza nel singolo paziente di più fattori di rischio emorragico è in grado di stratificare i pazienti in differenti classi di rischio. Ciò può aiutare a somministrare il trombolitico ai pazienti anziani a minore rischio emorragico ed a soprassedere in quelli che avrebbero un rischio emorragico considerevolmente elevato, considerando in questi ultimi strategie terapeutiche alternative come l'angioplastica primaria.

Nel paziente anziano sopravvissuto ad un infarto miocardio acuto o con angina instabile, un'accurata e precoce stratificazione del rischio deve guidare l'indicazione alle procedure interventistiche. Queste ultime andranno incoraggiate nei pazienti ad alto rischio ed in cui le condizioni fisiche generali consentano di migliorare realmente la qualità di vita dell'anziano.

Parole chiave: Angina instabile; Infarto miocardico acuto; Procedura di cardiologia interventistica; Terapia trombolitica.

Bibliografia

1. Udvarhelyi IS, Gatsonis C, Epstein AM, et al. Acute myocardial infarction in the Medicare population. Process of care and clinical outcomes. JAMA 1992; 268: 2530-6.
2. Imazio M, Bobbio M, Bergerone S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of juvenile myocardial infarction in Italy: the GISSI experience. G Ital Cardiol 1998; 28: 505-12.
3. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, et al, on behalf of the Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2). Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. N Engl J Med 1993; 329: 1442-8.
4. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al, for the GUSTO-I Investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41 021 patients. Circulation 1995; 91: 165-8.
5. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:59:30

mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994; 343: 1115-22.
6. ISIS-4 Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995; 345: 669-85.
7. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al, on behalf of the GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevenzione mortality risk chart. Eur Heart J 2001; 22: 2085-103.
8. McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, et al. Adherence to national guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction. Evidence for undertreatment in women and the elderly. Arch Intern Med 1996; 156: 799-805.
9. European Secondary Prevention Study Group. Translation of clinical trials into practice: a European population-based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction. Lancet 1996; 347: 1203-7.
10. Krumholz HM, Murillo JE, Chen J, et al. Thrombolytic therapy for eligible elderly patients with acute myocardial infarction. JAMA 1997; 277: 1683-8.
11. Barakat K, Wilkinson P, Deaner A, et al. How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. Lancet 1999; 353: 955-9.
12. Hawkins CM, Richardson DW, Vokonas PS, Effect of propranolol in older myocardial infarction patients. The beta-blocker heart attack trial experience. Circulation 1983; 67: 194-7.
13. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, et al. Adverse outcomes of underuse of β-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. JAMA 1997; 277: 115-21.
14. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. JAMA 1998; 280: 623-9.
15. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343: 311-22.
16. White HD, Barbash GI, Califf RM, et al, for the GUSTO-I Investigators. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Circulation 1996; 94: 1826-33.
17. Baigent C, Collins R. ISIS-2: 4-year mortality follow up of 17 187 patients after fibrinolytic and antiplatelet therapy in suspected acute myocardial infarction. (abstr) Circulation 1993; 88 (Suppl): I-291.
18. Reperfusion Therapy Consensus Group. Selection of reperfusion therapy for individual patients with evolving myocardial infarction. Eur Heart J 1997; 18: 1371-81.
19. Krumholz HM, Pasternak RC, Weinsein MC, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with streptokinase in elderly patients with suspected acute myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 7-13.
20. Ramanathan K, Ellis CJ, White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. Pharmacoeconomic considerations. Drugs Aging 1996; 8: 237-44.
21. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1328-428.
22. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). Circulation 1999; 100: 1016-30.
23. Hannaford PC, Kay CR, Ferry S. Agism as an explanation for sexism in provision of thrombolysis. BMJ 1994; 309: 573.
24. Ellerbeck EF, Jencks, Radford MJ, et al. Treatment of Medicare patients with acute myocardial infarction: report on a four-state pilot of the Cooperative Cardiovascular Project. JAMA 1995; 273: 1509-14.
25. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, et al. Recent age-related trends in the use of thrombolytic therapy in patients who have had acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction. Ann Intern Med 1996; 124: 283-91.
26. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 366-74.
27. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, et al, for the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and the International Study Group. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. N Engl J Med 1992; 327: 1-6.
28. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction. Results from the Cooperative Cardiovascular Project. Stroke 2000; 31: 1802-11.
29. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. Lancet 1993; 342: 1523-8.
30. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. JAMA 1997; 278: 2093-8.
31. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, et al. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1240-5.
32. 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.
33. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. Circulation 2000; 101: 2239-46.
34. Boucher JM, Racine N, Thanh TH, et al. Age-related differences in in-hospital mortality and the use of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. CMAJ 2001; 164: 1285-90.
35. Ayanian JZ, Braunwald E. Thrombolytic therapy for patients with myocardial infarction who are older than 75 years. Do the risks outweigh the benefits? Editorial. Circulation 2000; 101: 2224-6.
36. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl J Med 2000; 342: 1878-86.
37. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 2000; 342: 1887-92.
38. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? N Engl J Med 2000; 342: 1907-9.
39. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. Lancet 2000; 356: 2028-30.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:59:30

40. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al, for the TIMI 14 Investigators. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. Circulation 1999; 99: 2720-32.
41. Kennedy JW, Stadius ML. Combined thrombolytic and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy for acute myocardial infarction. Will pharmacological therapy ever equal primary angioplasty? Circulation 1999; 99: 2714-6.
42. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, et al, for the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial perfusion in ST elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 14 trial. Circulation 2000; 101: 239-43.
43. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. Lancet 2001; 357: 1905-14.
44. Zahn R, Schiele R, Seidl K. Primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction in patients not included in randomized studies. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group. Am J Cardiol 1999; 83: 1314-9.
45. Garcia E, Elizaga J, Perez-Castellano N, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 605-11.
46. Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, et al. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. J Am Coll Cardiol 1999, 33: 412-9.
47. Brodie B, Stuckey T, Wall T, et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1312-9.
48. Grines C. Transfer of high risk myocardial infarctions patients for primary PTCA. J Invasive Cardiol 1997; 9 (Suppl B): 13B-19B.
49. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic treatments in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 1: 397-402.
50. Kinn JW, O'Neill WW, Benzuly KH, et al. Primary angioplasty reduces risk of myocardial rupture compared to thrombolysis for acute myocardial infarction. Cathet Cardiovasc Diagn 1997; 42: 151-7.
51. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 23-30.
52. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction. Circulation 1999; 99: 1548-54.
53. Azar RR, McKay RG, Thompson PD, et al. Abciximab in primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction improves short- and medium-term outcomes. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1996-2002.
54. Van Den Merkhof LF, Zijlstra F, Olsson H, et al. Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation (GRAPE) pilot study. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1528-32.
55. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, et al. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1234-9.
56. Suryapranata H, Van't Hof AW, Hoorntje JC, et al. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 2502-5.
57. Rodriguez A, Bernardi V, Fernandez M, et al. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI trial). Gianturco-Roubin in Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol 1998; 81: 1286-91.
58. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 1949-56.
59. Maillard L, Hamon M, Khalife K, et al. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. STENTIM-2 Investigators. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1729-36.
60. Le May MR, Labinaz M, Davies RF, et al. Stenting versus Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction Trial (STAT). J Am Coll Cardiol 2001; 37: 985-91.
61. Schweiger C, De Vita C, Langiano T, et al. EARISA. Studio sull'epidemiologia e sull'assorbimento di risorse di ischemia, scompenso, aritmie. G Ital Cardiol 1997; 27 (Suppl 2): 8-21.
62. Anderson JL. Medical therapy for elderly patients who have had myocardial infarction: too little to the late in life? Ann Intern Med 1996; 124: 335-8.
63. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial. N Engl J Med 1989; 320: 618-27.
64. Aguirre FV, McMahon RP, Mueller H, et al, for the TIMI II Investigators. Impact of age on clinical outcome and postlytic management strategies in patients treated with intravenous thrombolytic therapy. Results from the TIMI II Study. Circulation 1994; 90: 78-86.
65. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. SWIFT trial of delayed elective intervention versus conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. BMJ 1991; 302: 555-60.
66. Tu JV, Pashos CL, Naylor CD, et al. Use of cardiac procedures and outcomes in elderly patients with myocardial infarction in the United States and Canada. N Engl J Med 1997; 336: 1500-5.
67. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al, on behalf of the DANAMI Study Group. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction. Danish Trial in Acute Myocardial Infarction (DANAMI). Circulation 1997; 96: 748-55.
68. Théroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. N Engl J Med 1988; 319: 1105-11.
69. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet 1990; 336: 827-30.
70. Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis. JAMA 1996; 276: 811-5.
71. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation 1999; 100: 1602-8.
72. The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:59:30

activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial. Circulation 1994; 89: 1545-56.
73. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, et al, for the TIMI IIIB Investigators. One-year results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB 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.
74. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al, for the Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. N Engl J Med 1998; 338: 1785-92.
75. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al, for the OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. Variation between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. Lancet 1998; 352: 507-14.
76. Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999; 354: 708-15.
77. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. Lancet 2000; 356: 9-16.
78. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS-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.
79. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 338: 1488-97.
80. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. N Engl J Med 1998; 338: 1498-505.
81. 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.
82. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. Lancet 2001; 357: 1915-24.
83. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1994; 331: 489-95.
84. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 1994; 331: 496-501.
85. Stone PH, Thompson B, Zaret BL, et al. Factors associated with failure of medical therapy in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: a TIMI IIIB database study. Eur Heart J 1999; 20: 1084-93.
86. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, 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.
87. Boden WE, McKay RG. Optimal treatment of acute coronary syndromes - an evolving strategy. N Engl J Med 2001; 344: 1939-42.