

REFERATE GENERALE

Particularități ale tratamentului antitrombotic la pacientul vârstnic

Carmen Ginghină¹, Elena-Laura Antohi², Ruxandra Jurcuț¹, Laura Dima¹

Articol primit la data de 17 iulie 2011. Articol acceptat la data de 15 august 2011.

Rezumat: Deși, la nivel global se constată o îmbătrânire a populației, iar afecțiunile tromboembolice au prevalență crescută la segmentul geriatric, tratamentul antitrombotic corect nu este suficient standardizat și comportă numeroase dificultăți. Articolul prezent își propune să ia în discuție particularitățile biologice și farmacologice ale pacienților vârstnici, efectele, indicațiile și recomandările de ghid ale diferitelor clase de medicație antitrombotică specific pentru vârstă avansată.

Cuvinte cheie: vârstnici, risc hemoragic, tratament antiagregant, tratament anticoagulant

Abstract: Although, globally, there is a steady increase in the ageing population and thromboembolic disease has a high prevalence in this geriatric segment, the correct antithrombotic treatment is not yet sufficiently standardized and raises difficulties. This article discusses the pharmacological and biological features of the elderly, the effects, indications and guideline recommendations for the different antithrombotic medications with specific application in elderly patients.

Keywords: elderly, bleeding risk, antiplatelet therapy, anticoagulant treatment

Creșterea speranței de viață în țările industrializate și în curs de dezvoltare conduce la o accelerare a îmbătrânirii populației. În același timp, vârsta constituie unul din cei mai importanți factori de risc pentru bolile cardiovasculare. În acest context, cardiologii se confruntă cu dificultățile instituirii și conducerii unui tratament, predominant farmacologic la populația geriatrică, corect și în concordanță cu ghidurile în vigoare.

Aceste dificultăți rezidă pe de o parte din faptul că nu există un consens privind definiția noțiunii de vârstnic. Majoritatea datelor din literatură încadrează în această categorie pacienții peste 65 de ani, dar geriatrii și gerontologii consideră că modificările fiziopatologice majore apar începând cu 75 de ani¹. Pe de altă parte, în mod paradoxal, acest segment populațional a fost subreprezentat în trial-urile clinice care evaluează patologia cardiovasculară (ex. deși se estimează că aproximativ 40% din pacienții spitalizați pentru sindroame coronariene acute au vârste peste 75 ani, totuși sunt subreprezentati cu aproximativ 50% relativ la prevalența lor în populația generală cu sindroame coronariene acute). În plus, datele sunt și mai puține pentru femeile vârstnice². În al treilea rând, în ceea ce privește tratamentul antitrombotic, deși prevalența condițiilor medicale predispozante la risc tromboembolic crește

odată cu vârsta, la vârstnici există o subutilizare și o tendință la supradozare³⁻⁵.

Problema tratamentului antitrombotic la vârstnici se poate aborda din mai multe perspective. Ar fi ideal să putem răspunde la trei întrebări fundamentale:

- Care sunt particularitățile biologice și farmacologice ale vârstnicilor?
- Ce se știe despre efectele specifice ale medicației antitrombotice la aceasta vârstă?
- Există indicații particulare ale antitromboticelor la vârstnici în diferite afecțiuni?

CARE SUNT PARTICULARITĂȚILE BIOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE ALE VÂRSTNICILOR?

Mai multe studii au investigat în ultimii ani modificările legate de vârstă ale sistemului hemostatic. Astfel, există o tendință spre procoagulare (prin creșterea nivelului factorilor de coagulare) și scădere a activității fibrinolitice, concomitent cu creșterea reactivității plachetare (s-a sugerat că modificarea compoziției membranei plachetare se asociază cu accentuarea răspunsului la stimuli proagreganți). La acestea se adaugă răspunsul vascular inadecvat datorat disfuncției endoteliale și scăderii capacității de regenerare a endoteliului, și împreună explică incidența crescută a fenomenelor tromboembolice la pacientul vârstnic^{4,6}.

¹ Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C.C. Iliescu", UMF Carol Davila București

² Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C.C. Iliescu"

Adresă de contact:

Prof. Dr. Carmen Ginghină, Clinica de Cardiologie, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C.C. Iliescu", Șos. Fundeni 258, Sector 2, 022328, București
Email: carmenginghina2010@gmail.com

Alte modificări fiziologice asociate îmbătrânirii pot afecta farmacocinetica și farmacodinamica celor mai utilizate medicamente cu țintă cardiovasculară. Sunt modificări ale distribuției (prin scăderea masei corporale, a proporției de apă, a albuminei plasmatică, cu alterarea relativă a perfuziei organelor), metabolismului (prin scăderea masei hepatice, a fluxului hepatic și a capacității hepatice de metabolizare) și excreției (scăderea ratei de filtrare glomerulară)¹. Farmacodinamica medicamentelor este de asemenea influențată de modificări ale răspunsului direct tisular. Pentru anticoagulante există o sensibilitate crescută care poate conduce la un risc mai mare de sângerare^{1,7}.

Un aspect important îl constituie polimedicația, consecința a prevalenței mai mari a comorbidităților la această vârstă, și care expune pacienții la risc crescut pentru interacțiuni medicamentoase (atât de tip medicament-medicament cât și medicament-boală), reacții adverse și cu impact asupra compliancei și costurilor¹.

CE SE ȘTIE DESPRE EFECTELE SPECIFICE ALE MEDICAȚIEI ANTITROMBOTICE LA ACEASTĂ VÂRSTĂ?

Terapia antiagregantă plachetară

Aspirina. Administrarea aspirinei la pacienți vârstnici este grevată de complicații hemoragice (incluzând accidentele vasculare cerebrale hemoragice și sângerările gastro-intestinale) chiar la doze mici, și acest lucru ridică un important semn de întrebare asupra raportului risc-beneficiu, în mod special pentru prevenția primară^{4,8,9}. Aceasta se datorează numărului mic de studii de prevenție care să urmărească beneficiul absolut la pacienții în vârstă. Deși pacienții cu risc trombotic mare beneficiază mai mult ca urmare a prescrierii aspirinei, complicațiile amintite pot contrabalansa beneficiul în cazul vârstnicilor cu risc mic, după cum s-a observat în studiile de prevenție secundară⁴. Astfel, prescrierea aspirinei la vârstnicii cu risc hemoragic în prevenția primară, este încă controversată și necesită studii suplimentare⁴.

Pentru prevenția secundară, însă, de referință este o meta-analiză a 195 de trialuri (*Antiplatelet Trialists' Collaboration*), care a arătat o reducere cu 22% a riscului combinat pentru deces de cauză vasculară, infarct miocardic și accident vascular cerebral. Vârstnicii (peste 65 de ani), având un risc peste mediu pentru evenimente vasculare, au avut beneficiul absolut cel mai important¹⁰.

Ghidurile ACC/AHA, care de altfel stipulează că vârsta unui pacient nu trebuie să influențeze deciziile în ceea ce privește îngrijirile cardiologice, recomandă, atât

la vârstnicii peste 65 ani, cât și la pacienții mai tineri, administrarea aspirinei pentru prevenția secundară a evenimentelor vasculare în: angina pectorală stabilă, sindroamele coronariene acute (SCA) și cei la care se efectuează angioplastie coronariană, în absența contra-indicațiilor^{11,12}.

Chiar dacă ghidurile în vigoare nu recomandă doze diferite în funcție de vârstă, datele din literatură sugerează că dozele între 75-100 mg sunt la fel de eficiente ca dozele mai mari, dar cu risc mai mic de sângerare gastro-intestinală (nu produc mai multe leziuni gastro-intestinale față de placebo), element ce merită luat în considerare mai ales în cazul pacienților vârstnici care primesc terapie combinată – duală antiagregantă sau triplă terapie antitrombotică^{4,13-16}.

Antagoniști de receptori de adenzin bifosfat. Dintre aceștia clopidogrelul (antagonist de a doua generație) a fost cel mai studiat. În studiul CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*), clopidogrelul a dovedit la vârstnici o scădere absolută similară cu cea a pacienților mai tineri, a evenimentelor ischemice per total (deces de cauză cardiovasculară, IM non-fatal sau AVC), cu mențiunea că beneficiul cel mai important s-a observat la pacienții cu scor de risc TIMI înalt, cu proceduri sau intervenții de revascularizare în antecedente - elemente mai frecvente la vârstnici^{4,17,18}. Este important de reținut ca vârsta rămâne un predictor important pentru sângerare (peste 75 de ani, rata de sângerare asociată cu clopidogrel este cel puțin dublă)¹⁹.

Practic recomandările de ghid pentru clopidogrel se referă la prevenția secundară a evenimentelor ischemice la pacienții intoleranți la aspirină și în combinație cu aspirina, la pacienții cu sindroame coronariene acute și care necesită angioplastie, fără mențiuni speciale pentru ajustarea dozelor în funcție de vârstă^{4,11,12,20}.

Prasugrelul - o tienopiridină de a treia generație - a arătat în studiul TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) o reducere semnificativă a evenimentelor ischemice comparativ cu clopidogrelul, la pacienții cu risc înalt cu SCA la care se efectuează angioplastie. Dar o analiză *post-hoc* a identificat factori de risc care determină o creștere a ratei de sângerare ce depășește beneficiul clinic: greutatea sub 60 kg și vârsta peste 75 ani²¹. În acest context, în prezent ghidurile nu recomandă utilizarea sa la vârstnici. FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) menționează însă că poate fi totuși luat în considerare inclusiv la vârstnici, atunci când nu există

contraindicații (accident ischemic tranzitor (AIT) sau accident vascular cerebral (AVC) în antecedente sau sângerare activă) dar există elemente de risc înalt (diabet zaharat (DZ) sau IM în antecedente). În plus, este în curs de investigare eficacitatea unei doze de întreținere mai mici (5 mg)^{4,21,22}.

Pentru agenți mai noi de tipul ticagrelor sau elinogrel nu există recomandări specifice, nefiind suficiente date care să stabilească beneficiul și respectiv, riscul de sângerare, comparativ cu ceilalți reprezentanți ai clasei^{1,4}.

Inhibitorii de glicoproteine (GP) IIb/IIIa. Indicația acestor medicamente este de a fi asociate cu aspirina și heparina la pacienții cu angină instabilă sau sindroame coronariene acute cu/fără supradenivelare de segment ST, care vor efectua angioplastie^{23,24}. Primele studii utilizând inhibitori de GP IIb/IIIa au arătat beneficii antiischemice inclusiv la pacienții vârstnici. În acest sens amintim studiile ESPRIT (*Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy*) și PRISM (*Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management*), cu mențiunea că din acestea s-au exclus pacienții cu insuficiență renală^{25,26}. Element important, pentru că alături de incorecta ajustare a dozei în funcție de greutatea corporală conduce la administrarea de doze prea mari ce predispun la sângerare. În registrul CRUSADE, s-a raportat ca un procent de 65% din pacienții >75 ani, au primit o doză mai mare decât indicat, comparativ cu 9% din pacienții <65 ani²⁷. În plus, unele metaanalize au arătat că beneficiul scade odată cu avansarea în vârstă prin excesul de sângerări²⁸. Toate acestea explică scăderea ratei de utilizare a inhibitorilor de GP IIb/IIIa odată cu înaintarea în vârstă a pacienților²⁹. În acest context devine foarte importantă selecția atentă a pacienților care primesc astfel de medicație (adaptarea dozei în funcție de greutatea corporală și de clearance-ul la creatinină, reducerea numărului de antitrombotice utilizate).

Terapia anticoagulantă

Inhibitorii indirecti ai trombinei. Există puține date, în prezent, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea heparinei la vârstnici, a căror predispoziție spre sângerare am subliniat-o anterior și care adesea asociază boală renală cronică și au o masă corporală mai mică cu modificarea compoziției. De altfel s-a observat că vârstnicii necesită doze mai mici de heparină pentru a atinge aPTT terapeutice³⁰. În plus, există chiar un studiu observațional care a eșuat în a demonstra un beneficiu asupra mortalității la 30 zile al heparinei la vârstnici, în tratamentul bolii coronariene ischemice^{4,31}.

Pentru enoxaparină, datele cu privire la beneficiul la vârstnici sunt contradictorii atunci când se compară cu heparina nefracționată (analiza pe subgrup de vârstă în trialul A to Z vs. trialul SYNERGY (*Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors*)) - reflectând probabil doze și regimuri de administrare diferite^{4,32,33}. Deși recomandările de ghid sunt de a ajusta dozele în funcție de vârsta și de clearance-ul la creatinină, conform unui studiu olandez recent, acestea nu sunt aplicate într-o majoritate copleșitoare a spitalelor²³⁻²⁴.

Anticoagulantele mai noi ar putea constitui alternative mai sigure pentru vârstnici, în vederea reducerii riscului hemoragic. În această linie se înscriu *inhibitorii direcți ai trombinei* cu administrare i.v. - *bivalirudina*, *lepirudina* și *argatrobanul*. Dintre aceștia, *bivalirudina* a câștigat teren odată cu publicarea rezultatelor studiilor ACUITY (*In the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy*) și REPLACE (*The Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events*) care au demonstrat cel mai important beneficiu al acestui agent (prin reducerea riscului de sângerare majoră) la subgrupul de pacienți de peste 75 de ani și în special la cei care necesită angioplastie^{35,36}. Astfel *bivalirudina*, cu ajustarea dozei în prezența bolii renale cronice, are indicație de ghid pentru management-ul SCA, precum și în cazul angioplastiei electiv^{23,37}. În plus, este de ales în trombocitopenia indusă de heparină³⁸.

Fondaparinux, ca *inhibitor de factor Xa*, deși este de evitat la pacienții cu boală renală cronică, a demonstrat în studiul OASIS-5 (*Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes*) o eficacitate similară enoxaparinei, dar cu un profil de siguranță mai bun (reducerea sângerărilor mai ales la vârstnici), reprezentând astfel o alternativă atrăgătoare pentru pacienții vârstnici, fiind practic tratamentul de elecție în infarctele miocardice fără supradenivelare de segment ST^{4,39,40}.

Indicațiile *anticoagulantelor orale* conform ghidurilor în vigoare privesc afecțiunile tromboembolice și sunt în primul rând pentru trombozele venoase profunde, tromboembolismul pulmonar (TEP), fibrilația atrială și în prezența potezelor valvulare mecanice, condiții adesea prezente la pacienții vârstnici (prevalența fibrilației atriale depășește 10% la octogenari)^{1,41}. Totuși acești pacienți, sunt aceiași care sunt expuși la un risc hemoragic mai mare asociat cumarinicelor. Menționăm că determinanți majori ai riscului de sângerare intensitatea efectului anticoagulant, caracteristicile pacientului, utilizarea concomitentă a unor medicamente care in-

terferă cu hemostaza și durata terapiei⁴². În acest sens s-au dezvoltat scoruri de risc pentru evaluarea pe de o parte a riscului de accident ischemic cerebral asociat fibrilației atriale (vezi CHADS2 și CHA2DS2-VASC – **Tabelul 1**) și pe de altă parte a riscului hemoragic (HAS-BLED – **Tabelul 2**)⁴³. Un subiect de îngrijorare pentru medicii clinicieni îl constituie riscul de căderi și de hemoragie intracraniană ulterioară. Dar și la acești pacienți se menține adevărat corolarul conform căruia vârstnicii prezintă beneficiul clinic net cel mai important de pe urmă utilizării anticoagulantelor orale, întrucât ei sunt expuși riscului cel mai mare de accident cerebral ischemic^{3,44}. Este necesară însă implementarea agresivă a unor strategii de reducere a riscului hemoragic la această populație vulnerabilă (controlul TA, prevenirea căderilor, monitorizarea strictă a INR - unele studii sugerează menținerea în zona inferioară a intervalului țintă, dar cu $\geq 65\%$ timp în intervalul țintă, folosirea unor modele predictive de evaluare)^{1,45}.

Studiul RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy, Warfarin, Compared with Dabigatran*) propune o alternativă tratamentului anticoagulant oral cel mai utilizat în prezent - și anume *dabigatran*. Dozele de 110 mg s-au dovedit superioare warfarinei din punctul de vedere al ratelor de sângereare majoră iar medicamentul are în plus avantajul că nu necesită monitorizare periodică⁴⁶. Se așteaptă date suplimentare cu privire la o altă clasă nouă de anticoagulante orale – inhibitori orali de factor Xa.

Registrul REACH (*REduction of Atherothrombosis for Continued Health*) a raportat o prevalență de 12,5% a fibrilației atriale la pacienții de peste 45 ani cu boală coronariană ischemică⁴⁷. Astfel problema *triplei terapii antitrombotice* la pacienții în vârstă capătă o nouă dimensiune. Raportul risc beneficiu versus dublă terapie nu este încă precis stabilit la populația generală și cu atât mai puțin la cea vârstnică, dovezile actuale provenind din studii mici, unicentrice, retrospective. Totuși, utilizarea concomitentă a aspirinei și antagoniștilor de vitamina K s-a asociat cu risc hemoragic mai mare,

chiar la pacienți cu INR < 2 . Magnitudinea acestui risc depinde pe de o parte de intensitatea anticoagularii, iar pe de altă parte de dozele de aspirină⁴⁸. În acest context, se recomandă prudență în evaluarea necesității terapiei anticoagulante în funcție de scoruri de risc, stabilirea oportunității utilizării stenturilor acoperite întrucât acestea necesită terapie antiagregantă plachetară duală timp mai lung (diferențiat în funcție de tipul de stent), utilizarea celei mai mici doze de aspirină, evitarea administrării inhibitorilor de GP IIa/IIIb oricând este posibil, monitorizarea mai frecventă a INR (documentele de consens americane recomandă un interval țintă al INR 2-2,5, individualizat în funcție de indicație), utilizarea de medicație protectoare gastrică^{3,49-52}. Deși unele studii observaționale au sugerat inconstant o asociere între utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni și creșterea incidenței evenimentelor cardiovasculare, ghidurile ACC/AHA nu fac recomandări în acest sens în lipsa unor studii largi, randomizate⁵³.

Medicația fibrinolică

Complicațiile hemoragice reprezintă un important motiv de îngrijorare în cazul administrării medicației fibrinolitice indiferent de indicație. Dintre acestea menționăm în primul rând hemoragia intracraniană, ai căror factori de risc majori (greutatea mică < 70 kg, HTA – și în special TA diastolică > 95 mmHg, accidentul vascular cerebral în antecedente, traumatismele cerebrale) sunt frecvent prezenți la vârstnici^{4,54,55}. În SCA cu supradenivelare de segment ST, opinia generală este că pacienții vârstnici eligibili au riscul de deces mai mic decât al celor nereperfuzati, beneficiu de mortalitate dovedit în registre și studii pentru terapia fibrinolică între 75 și 85 de ani, dar strategia de reperfuzie optimă pentru populația vârstnică necesită evaluare suplimentară. De preferat pare a fi angioplastia primară^{4,55,56}. O atenție particulară trebuie acordată și medicației asociate fibrinolizei. Deși o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel s-a asociat cu un beneficiu semnificativ în ceea ce privește mortalitatea în trial-uri, pacienții peste

Tabelul 1. Scorul de risc CHA2DS2-VASC

C (congestive heart failure)	Insuficiență cardiacă congestivă sau disfuncție ventriculară stângă	1
H (Hypertension)	Hipertensiune arterială	1
A ₂ (Age)	Vârsta ≥ 75 ani	2
D (Diabetes mellitus)	Diabet zaharat	1
S ₂ (Stroke or TIA)	Antecedente de accident ischemic tranzitor (AIT) sau accident vascular cerebral (AVC) sau eveniment tromboembolic	2
V (Vascular disease)	Boală coronariană, infarct miocardic, boală arterială periferică, ateromatoză aortică	1
A (Age 65-74)	Vârsta cuprinsă între 65-74 ani	1
Sc (Sex category)	Sexul feminin	1

Tabelul 2. Scorul de risc hemoragic HAS-BLED

H (Hypertension)	Hipertensiune arterială necontrolată, cu TAS \geq 160 mmHg	1
A (Abnormal kidney/liver function)	Funcție renală anormală - dializa cronică/transplant renal/creatinină \geq 2,2 mg/dl Funcție hepatică anormală - bilirubină de 2 ori valoarea superioară a normalului (VSN) și transaminaze de 3 ori VSN	1
S (Stroke)	Istoric de stroke, în special AVC lacunar (profund)	1
B (Bleeding)	Antecedente de hemoragie, anemie sau predispoziție la sângerare	1
L (Labile INR)	INR mare, instabil, sau sub 60% din timp în afara intervalului terapeutic	1
E (Elderly)	Vârsta peste 65 ani	1
D (Drugs and/or alcohol)	Tratament cu antiplachetare (aspirină, clopidogrel) sau antiinflamatoare nesteroidiene, consumul a peste 8 băuturi alcoolice/săptămână	1

75 ani au fost excluși, încât ghidurile nu recomandă utilizarea dozei de încărcare în acest caz^{233,57}. Inhibitorii de GP IIB/IIIa nu sunt recomandați. În plus, în timp ce unele studii sugerează un beneficiu asociat utilizării unor doze mai mici de heparină nefracționată sau fracționată, doze reduse de fibrinolitice nu par să determine o balanță mai bună eficacitate-siguranță la vârstnici^{4,58}.

EXISTĂ INDICAȚII PARTICULARE ALE ANTICOAGULANTELOR LA VÂRSTNICI ÎN DIFERITE AFECȚIUNI?

Literatura consemnează în special indicații particulare pentru medicația antitrombotică - în particular cea anticoagulantă.

Incidența tromboembolismului venos (TEV) crește exponențial cu vârsta⁵⁹. Deși subutilizată, beneficiile profilaxiei primare cel mai adesea depășesc riscurile. Acest lucru a fost dovedit atât în context medical prin studiile MEDENOX (*prophylaxis in Medical patients with ENOXaparin*) pentru enoxaparină, PREVENT (*Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy for Prevention of VTE in Immobilized Patients Trial*) pentru dalteparină și ARTEMIS (*ARixtra for ThromboEmbolic prevention in a Medical Indications Study*) pentru fondaparinux, cât și în context chirurgical cu recomandări specifice în ghidurile dedicate⁶⁰⁻⁶³.

În ceea ce privește terapia trombozei venoase profunde și a tromboembolismului pulmonar confirmat se recomandă atingerea acelorași niveluri terapeutice ale INR ca pentru pacienții mai tineri, dar se acceptă opțiunea fixării unui interval țintă mai jos (1,5-1,9) după primele 3 luni cu INR între 2 și 3¹.

Pentru fibrilația atrială, inclusiv la vârstnici, după cum aminteam anticoagularea orală este mai eficientă sub raportul beneficiului absolut față de aspirină pentru prevenția accidentului vascular cerebral ischemic³.

Ar mai fi de amintit faptul binecunoscut că funcția renală descrește cu vârsta. Iar în acest context, evaluare

funcției renale devine foarte importantă, mai ales când se urmărește administrarea heparinelor fracționate. Deși nu există o valoare clară pentru clearance-ul la creatinină sub care aceste heparine sunt contraindicate, trebuie reținut, că atunci când tratăm pacienți vârstnici, inclusiv scăderi ușoare ale clearance-ului la creatinină pot conduce la acumularea heparinelor nefracționate. De ajutor, ar putea fi în aceste cazuri monitorizarea factorului antiXa³.

Se poate afirma că specialistul cardiolog are posibilitatea realizării unui tratament antitrombotic eficient și fără/cu cât mai puține efecte adverse dacă va lua în considerare particularitățile biologice și farmacologice ale pacientului său vârstnic și efectele recunoscute ale medicației antitrombotice în boala specifică a acestuia.

Bibliografie

1. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011;8:13-28.
2. Dauerman HL, Bhatt DL, Gretler DD et al. Bridging the gap between clinical trials of antiplatelet therapies and applications among elderly patients. *Am Heart J* 2010;159:508-517.
3. Rober-Ebadi H, Le Gal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clinical Interventions in Aging* 2009;4: 165-177.
4. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic Therapy in the Elderly. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1683-92.
5. Alexander KP, Chen AY, Roe MT et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108-16.
6. Gharacholou SM, Becker RC. Hemostasis and thrombosis in older adults. *J Thromb Thrombolysis.* 2009 Feb;27(2):249-51.
7. Hui K. K. in *Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* (Eds Singh, B. N., Dzau, V. J., Vanhoutte, P. M. & Woosley, R. L.) 1127-1136 (Churchill-Livingstone, New York).
8. Nascitz JE, Yeshurun D, Odeh M, et al. Overt gastrointestinal bleeding in the course of chronic low-dose aspirin administration for secondary prevention of arterial occlusive disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:408-11.
9. Segal R, Lubart E, Leibovitz A, et al. Early and late effects of low-dose aspirin on renal function in elderly patients. *Am J Med* 2003;115:462-6.
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324: 71-86.

11. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1–157.
12. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with STElevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2205–41.
13. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;150:405–10.
14. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86.
15. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108: 1682–1687.
16. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2373–2383.
17. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al., Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527–33.
18. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al., Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002; 106:1622–6.
19. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V et al. for the CHARISMA Investigators. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010; 121:2575–2583.
20. Smith SC Jr., Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2130–9.
21. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al., TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001–15.
22. Chin CT, Roe MT, Fox KA et al. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the Targeted platelet Inhibition to Clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Am Heart J*. 2010 Jul;160(1):16–22.e1.
23. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2008; 29:2909–2945.
24. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D. et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007; 28:1598–1660.
25. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo controlled trial (published correction appears in *Lancet* 2001; 357:1370). *Lancet* 2000;356:2037–44.
26. 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.
27. Alexander KP, Chen AY, Roe MT et al. for the CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294:3108–3116.
28. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ. et al Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359:189–198.
29. Hoekstra JW, Roe MT, Peterson ED et al. Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: patient selection and associated treatment patterns. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12:431–438.
30. Campbell NR, Hull RD, Brant R et al. Aging and heparin-related bleeding. *Arch Intern Med.* 1996; 156(8):857–860.
31. Krumholz HM, Hennen J, Ridker PM, et al. Use and effectiveness of intravenous heparin therapy for treatment of acute myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:973–9.
32. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al., A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:55–64.
33. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J* 2008; 29:1827–33.
34. Kikkert WJ, Piek JJ, de Winter RJ, Peters RJ, Henriques JP. Guideline adherence for antithrombotic therapy in acute coronary syndrome: an overview in Dutch hospitals. *Neth Heart J*. 2010 Jun;18(6):291–9.
35. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, et al. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the ACUTITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1021–30.
36. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ et al. for the REPLACE-2 Investigators. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 696–703.
37. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C et al. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* (2010) 31, 2501–2555
38. Bartholomew JR, Pietrangelì CE, Hursting MJ. Argatroban anticoagulation for heparin-induced thrombocytopenia in elderly patients. *Drugs Aging* 2007;24:489–99.
39. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354:1464–76.
40. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR et al., OASIS 5 Investigators. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 147:304–10.
41. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983–988.
42. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R et al. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med.* 2005; 118(6):612–617.
43. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct; 31(19):2369–429.

44. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a Risk Factor for Stroke in Atrial Fibrillation Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:827–837.
45. Ginghina C, Giusca S, Șerban M et al Current challenges of anticoagulant treatment. *Rom J Int Med*, 2007; 45(3):221–228.
46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al., the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
47. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
48. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351: 233–241.
49. Lip GY, Huber K, Andreotti F et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost*. 2010 Jan;103(1):13–28.
50. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J*. 2007 Apr;28(7): 880–913.
51. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 28;52(18):1502–17.
52. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation*. 2010 May 11;121(18):2067–70.
53. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 7;56(24):2051–66.
54. White HD, Barbash GI, Califf RM et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-I trial: Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation* 1996;94:1826–33.
55. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007 May 15;115(19):2570–89.
56. Wang TY, Gutierrez A, Peterson ED. Percutaneous coronary intervention in the elderly. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(12).
57. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al., CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–89.
58. Armstrong PW, Chang WC, Wallentin L et al., ASSENT-3 and ASSENT-3 PLUS Investigators. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3 PLUS data. *CMAJ* 2006;174:1421–6.
59. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151(5):933–938.
60. Alikhan R, Cohen AT, Combe S et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(4):341–346.
61. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):341–345.
62. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *Br Med J*. 2006;332:325–9.
63. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):381–453.