



La prevenzione delle complicanze trombotiche dell'aterosclerosi nell'anziano

Prevention of thrombotic complications of atherosclerosis in the elderly

M.N.D. DI MINNO, A. TUFANO, G. DI MINNO*

Cattedre di Medicina Interna e di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Policlinico "Federico II, Napoli; * IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", S. Giovanni Rotondo, Foggia

Stroke and myocardial infarction are major complications of atherosclerosis (atherothrombosis). The risk of such complications increases with age, subjects over sixty years of age contributing to over 60% of mortality for myocardial infarction. The increased risk of thrombotic complications of atherosclerosis correlates with an high incidence, with age, of obesity, hyper-coagulability, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemias, low HDL-cholesterol.

In parallel, older patients have a higher than normal risk of cerebral bleeding, mostly in those with severe hypertension, psychiatric disorders, traumas or a history of stroke. In view of this, antithrombotic strategies in older individuals require a careful evaluation of the patient, and tailored strategies as to dosing and scheduling of the drug(s).

***Antiplatelet treatment:* aspirin at dosage of 75-100 mg/d, is the strategy of choice as to secondary prevention of stroke and myocardial infarction in the elderly, common contraindications to this treatment being aspirin allergy, severe hypertension and peptic ulcer. Ticlopidine is an appropriate alternative to aspirin. However, it requires a repeated blood counts (risk of neutropenia), mostly in the first weeks of treatment. Clopidogrel is a valuable strategy in the elderly, because of its efficacy and safety.**

***Anticoagulant treatment* (heparin or warfarin) should be used with caution in the elderly, because of the inherent side effects (tendency to bleed). However warfarin is a major strategy to prevent stroke in high risk individuals (e.g. those with non-rheumatic atrial fibrillation), in individuals > 65 years of age warfarin being better and as safe as aspirin.**

***Key words:* Atherothrombosis • Stroke • Myocardial infarction • Aging • Aspirin • Ticlopidine • Clopidogrel • Oral anticoagulants**

Introduzione

Alla fine dello scorso Millennio, i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ¹ hanno documentato che l'aterotrombosi, cioè le complicanze trombotiche dell'aterosclerosi (infarto del miocardio ed ictus), rappresentano la principale causa di morte non solo nei Paesi industrializzati, ma anche in molti Paesi in via di sviluppo, precedendo di gran lunga le patologie infettive e quelle neoplastiche. Negli anni successivi, i dati della stessa Organizzazione hanno confermato questo



trend e hanno stabilito che oltre 1/4 di tutte le morti che ogni anno avvengono sul Pianeta sono dovute a tali complicanze. Questa vera e propria epidemia (legata, tra l'altro, al diffondersi, presso i Paesi in via di sviluppo, di abitudini alimentari e di vita errate, importate direttamente dagli opulenti Paesi industrializzati del Mondo Occidentale), non pare destinata ad arrestarsi ².

In una recente stima su soggetti di età superiore ai 50 anni, residenti in 14 Paesi del Mondo Occidentale, è diventato chiaro che, con l'aumentare del numero dei cinquantenni (circa 22.000 in più tra il 2000 ed il 2005), l'infarto del miocardio è passato da 9,1 milioni di casi a 10,7 milioni di casi e l'ictus da 7,3 milioni a 8,4 milioni di casi. Questa epidemia, inoltre, ha un proprio acme in soggetti di età superiore ai 75 anni e non fa distinzione di sesso [Circulation 1998;98(Suppl 1):1421].

L'aumento del rischio di aterotrombosi nel paziente anziano si correla con l'aumento d'incidenza, nell'età avanzata, di condizioni predisponenti (fattori di rischio) come sovrappeso, ipertensione, iperlipidemie, diabete, riduzione del colesterolo-HDL. Con l'invecchiamento, si verificano, inoltre, cambiamenti del bilancio emostatico in senso pro-trombotico (aumento di fibrinogeno, fattore VII, fattore VIII, fibrinopeptide A, PAI-1, aumentata attivazione piastrinica in vivo, modificazioni della funzionalità piastrinica legate a cambiamenti della composizione lipidica delle membrane). Di questi fattori di rischio e della loro capacità di determinare, in modo moltiplicativo, il soggetto ad alto rischio, parleremo più avanti. Così come, più avanti, parleremo di quali farmaci antitrombotici preferire nell'anziano. Quest'ultimo punto è di particolare rilievo in quanto, il paziente anziano, parallelamente ad un aumentato rischio ischemico, presenta un incremento del rischio emorragico, in particolare di eventi cerebrali emorragici (più marcato in caso di ipertensione severa, malattie psichiatriche gravi, traumi da cadute, demenza senile, o storia di ictus). La terapia antitrombotica nell'anziano presuppone pertanto un'accurata valutazione del rischio emorragico individuale e la scelta dei dosaggi e dei farmaci più appropriati.

Perché è importante prevenire le complicanze trombotiche dell'aterosclerosi?

Dal Framingham Heart study ³ apprendiamo che l'aspettativa media di vita si avvicina oggi agli ottanta anni. Tale aspettativa si riduce a circa 73 anni

in chi ha una storia di malattia vascolare; a circa 70 anni in chi è sopravvissuto ad un infarto del miocardio; e a circa 68 anni in chi ha subito un ictus. L'insieme di questi dati deve, quindi, indurci a prevenire le complicanze trombotiche dell'aterosclerosi prima dei 60 anni, prima cioè che questi eventi si determinino alterando, poi, sia quantitativamente che qualitativamente la nostra aspettativa di vita.

L'aterotrombosi è una malattia sistemica

Alla fine degli anni '90, lo studio CAPRIE (effettuato in soggetti sopravvissuti ad un ictus o ad un infarto del miocardio oppure portatori di una claudicatio severa) ⁴, ha dimostrato in oltre 19.000 pazienti, che le complicanze trombotiche dell'aterosclerosi si ritrovano spesso in più distretti vascolari dei pazienti.

In quello studio, fu evidente che un grosso numero di pazienti con malattia coronarica (sopravvissuti ad un infarto miocardico), aveva simultaneamente un interessamento dei vasi carotidei e/o del circolo arterioso degli arti inferiori, e che lo stesso discorso valeva per i sopravvissuti ad un ictus. Questi ultimi, in una percentuale alta di casi, risultavano affetti da patologie ancora silenti a carico della coronarie o del circolo degli arti inferiori.

Esisteva, poi, una quota di tale popolazione che presentava un interessamento simultaneo di tutti e tre i distretti vascolari.

Questi dati sono stati ripresi di recente da una serie di osservazioni che dimostrano l'aumento di rischio di ictus a lungo termine (6 o più anni) in sopravvissuti ad un infarto del miocardio ⁵ o in soggetti con aumento della calcificazione coronarica alla risonanza magnetica (la calcificazione coronarica, documentata tramite risonanza magnetica, è oggi ritenuta un indice attendibile di malattia aterosclerotica delle coronarie) ⁶. D'altronde, studi dedicati agli esiti a distanza in sopravvissuti ad episodi ictali, dimostrano che, nei cinque anni successivi all'evento, il 39% degli ictati muore per cardiopatia ischemica e, solo il 19%, per malattia cerebro-vascolare ⁷. Peraltro, è oggi ben documentato ⁸⁻¹² che un individuo sopravvissuto ad un infarto del miocardio ha un rischio di recidiva d'infarto del miocardio 5-7 volte superiore rispetto a chi non ha subito un insulto coronarico. È da notare che in questo soggetto aumenta anche di 2-3 volte il rischio di sviluppare un ictus.

Reciprocamente, nei sopravvissuti ad un evento ictale, esiste un rischio 9 volte superiore al normale

di sviluppare un nuovo ictus, ma esiste anche un rischio 2-3 volte superiore alla popolazione generale di sviluppare un'ischemia miocardica⁸⁻¹². Questo aumento di rischio di secondo evento vascolare in pazienti con storia clinica di ictus o di infarto, suffraga in modo chiaro l'idea che l'aterotrombosi è una malattia sistemica.

Tale concetto si è di recente arricchito di osservazioni concernenti la distribuzione di placche "attive" all'interno dell'albero coronarico. Accanto alla cosiddetta "placca colpevole" (cioè alla placca che ha causato la lesione ischemica) esistono all'interno dell'ambito coronarico multiple placche coronariche "attive", cioè comparabili dal punto di vista funzionale e strutturale alla placca colpevole¹³. Inoltre, valutando la frequenza di placche attive multiple in pazienti con sindromi coronariche acute, si è giunti alla conclusione che oltre l'80% di tali pazienti presenta almeno 2 altre placche attive¹⁴. L'insieme del quadro, è in favore del concetto di sistematicità dell'aterotrombosi non solo a livello di distretti vascolari differenti, ma anche nello stesso distretto¹⁵.

L'arteriopatia obliterante periferica (claudicatio): un pericoloso killer

Un dato clinico che deve fortemente attirare l'attenzione del medico, è il rischio di eventi ischemici coronarici e cerebrali in pazienti claudicanti. Il paziente con arteriopatia obliterante periferica severa (claudicatio) ha un rischio di infarto del miocardio 3-4 volte superiore rispetto a quello della

popolazione generale ed un rischio di ictus (incluso TIA) 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale⁸⁻¹². Non solo, ma è oggi evidente che il 50% dei claudicanti, nei 5 anni successivi alla diagnosi clinica di claudicatio severa, svilupperà un infarto del miocardio o un ictus, la metà dei quali sarà fatale^{12,16}. In altri termini, la mortalità vascolare in pazienti con arteriopatia obliterante grave, è comparabile a quella di un paziente con linfoma non Hodgkin e addirittura superiore a quella di un paziente con cancro della mammella o del colon-retto¹⁶⁻¹⁸. Tali dati dovrebbero indurre ogni medico a ricercare le fasi precoci dell'arteriopatia obliterante periferica (l'indice caviglia-braccio (ABI) è particolarmente utile da questo punto di vista)¹⁷ allo scopo di prevenire tante morti vascolari.

Fattori di rischio di aterotrombosi: effetto moltiplicativo

È intuitivo, sulla base della definizione di aterotrombosi ("improvvisa ed imprevedibile erosione o rottura di placca aterosclerotica, con attivazione della placca piastrinica e formazione di trombi; evento alla base di infarto miocardico, ictus ischemico e morte vascolare")¹⁹, che i farmaci anti-piastrinici rappresentano la strategia di elezione per prevenire la formazione di tali trombi. Su questo punto e sulla scelta dei singoli farmaci torneremo in dettaglio nel prossimo paragrafo. Quello che invece è importante qui sottolineare, è in che misura i fattori di rischio di aterotrombosi possono realmente aiutarci ad identificare i soggetti a più elevato rischio, cioè i soggetti

Tab. I. Principali fattori di rischio per eventi aterotrombotici*.

Fattori di rischio	Storia di aterotrombosi
Fattori di rischio classici	Progresso IM
Obesità centrale	Progresso ictus
Storia di CVD in famiglia	Angina instabile
Diabete mellito	TIA
Fattori legati allo stile di vita	Angina stabile
Fibrillazione atriale	PAD
Omocisteinemia	
Iperlipidemia	Fattori di rischio emergenti
Ipercoagulabilità	Fattori protrombotici elevati:
Ipertensione	fibrinogeno, PCR,
Sesso	PAI-1, I/M elevata
Età	Genetica sfavorevole

IM = infarto miocardico; PAI-1 = Inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1; TIA = attacco ischemico transitorio; IMT = spessore intima/media; PAD = arteriopatia obliterante periferica; CVD = malattia cardiovascolare; CRP = proteina C reattiva; * = vedi referenze 19-20 per ulteriori dettagli.

che più intensivamente debbono essere trattati. La domanda non è di importanza secondaria, alla luce del fatto che i farmaci anti-piastrinici non sono scervri da effetti collaterali (per esempio emorragie).

Nella Tabella I sono riportati i fattori di rischio massimamente associati ad aterotrombosi. È oggi chiaro che l'aggregazione tra due o più fattori di rischio ritenuti "deboli" determina un aumento moltiplicativo e non additivo del rischio vascolare globale. Cioè, un soggetto in sovrappeso, con una pressione diastolica leggermente aumentata e che fumi 3-5 sigarette al giorno, ha un rischio di eventi aterotrombotici comparabile a quello di un diabetico gravemente scompensato o di un grave iperteso o di un ipercolesterolemico severo. Donde la necessità di valutare in ciascun soggetto il rischio individuale globale in soggetti ancora in buona salute (sani). Fra essi, quelli a rischio più elevato, costituiscono la maggioranza di chi svilupperà eventi aterotrombotici¹⁹⁻²¹.

Terapia antiaggregante piastrinica e riduzione degli eventi aterotrombotici

L'*Antithrombotic Trialists' Collaboration*²² è uno studio di metanalisi che ha valutato quanto ciascun farmaco anti-piastrinico risulti efficace nella prevenzione primaria (primo evento) e secondaria (recidive) delle complicanze trombotiche dell'aterosclerosi (ictus e dell'infarto del miocardio).

Per ciò che concerne la prevenzione secondaria, la Tabella II dimostra che l'acido acetil-salicilico riduce il rischio di nuovi eventi vascolari in pazienti sopravvissuti ad un ictus o ad un infarto del miocardio per circa il 20%-24%.

Altri anti-aggreganti piastrinici (ticlopidina o dipiridamolo) non sono in grado di sortire effetti migliori.

Di contro, un significativo vantaggio rispetto alla protezione che si ha con acido acetil-salicilico, si

osserva in pazienti in trattamento con clopidogrel, essendo la protezione da clopidogrel, valutabile intorno al 30% ($p < 0,03$ vs. acido acetil-salicilico)²³. Questi ultimi dati sono stati ottenuti nell'ambito dello studio CAPRIE. In tale studio, si è anche dimostrato che l'efficacia del clopidogrel è massima in pazienti con vasculopatia occlusiva periferica, situazione questa nella quale l'acido acetil-salicilico non risulta più efficace del placebo ($p > 0,05$) nel ridurre le recidive di eventi.

Altra situazione nella quale l'acido acetil-salicilico risulta non significativamente in grado di prevenire gli eventi è la prevenzione primaria²¹, cioè la prevenzione dell'ictus e/o dell'infarto del miocardio in soggetti che abbiano fattori di rischio per eventi ischemici ma che non siano ancora andati incontro a tali eventi. In prevenzione primaria, di fatto, bisogna pensare prima di tutto al trattamento intensivo dei fattori di rischio (abolizione del fumo di sigaretta, controllo della pressione arteriosa, controllo della glicemia, controllo del peso corporeo) sia mediante farmaci "ad hoc" sia e soprattutto mediante cambiamenti dello stile di vita. Da questo punto di vista non sarà mai sottolineato abbastanza quanto rilevante sia il trattamento dietetico e quanto una dieta ricca in fibre (contenente, cioè, almeno 50 g/die di fibre non digeribili) sia fondamentale per controllare sia il peso corporeo che la glicemia e la pressione arteriosa. Concetto, questo, assolutamente in linea con quanto abbiamo detto nei paragrafi precedenti sull'alto rischio e sul rischio globale: a causa dell'effetto moltiplicativo, abbassare il rischio legato anche ad un solo fattore, vuol dire ridurre in modo intensivo il rischio globale.

Terapia antitrombotica nella pratica clinica dell'anziano: rischi e benefici

La decisione di iniziare una terapia antitrombotica nel paziente anziano richiede una valutazione del

Tab. II. Effetti della terapia anti-aggregante piastrinica sulla riduzione degli eventi in pazienti ad alto rischio*.

Trattamento	Studi con dati	Pazienti	Riduzione % <i>odds</i> (IMA, ictus, morte vascolare)
Tutti gli studi	195	144.051	22 ± 2 ($p < 0,0001$)
ASA	65	59.395	23 ± 2
Dipiridamolo	15	5.430	16 ± 7
Ticlopidina	42	6.910	32 ± 7
Clopidogrel	1	19.185	30 [§]

[§] = la percentuale di *odds reduction* per clopidogrel è il risultato di un'analisi statistica che utilizza i dati della *Antithrombotic Trialists' Collaboration* e dello studio CAPRIE per valutare l'effetto di clopidogrel vs. placebo (Am Heart J 2001;141:26-32); * = vedi referenze 22 e 23 per ulteriori dettagli.

rischio emorragico individuale più accurata di quanto non si faccia in pazienti più giovani.

Il rischio emorragico dell'anziano può essere legato a cause varie, spesso coesistenti:

- degenerazione dei vasi del circolo cerebrale, che predispone ad eventi emorragici cerebrali fatali;
- presenza di ipertensione non ben controllata;
- coesistenza di altre patologie (ad esempio ulcera peptica);
- deterioramento fisiologico o alla insufficienza di organi (in particolare, fegato e rene), con conseguente alterato metabolismo dei farmaci;
- concomitante assunzione di farmaci che potenziano o interferiscono con l'azione dei farmaci antitrombotici (ad esempio i FANS) ²⁴.

Riguardo alla terapia antiaggregante, l'acido acetil-salicilico (ASA), al dosaggio di 75-100 mg/die, rappresenta la terapia di scelta nella prevenzione secondaria dell'ictus e della patologia cardiovascolare nel paziente di età avanzata. In generale, le più comuni situazioni che controindicano la terapia con ASA in questi pazienti sono l'allergia, l'ipertensione non controllata o la presenza di gastrite e ulcera peptica.

L'ictus ischemico e l'infarto del miocardio sono le principali complicanze trombotiche dell'aterosclerosi (aterotrombosi). L'incidenza della patologia trombotica aumenta con l'età. Gli anziani, ad esempio, contribuiscono per oltre il 60% alla mortalità per infarto del miocardio. L'aumento del rischio trombotico nel paziente anziano si correla con l'aumento dell'incidenza nell'età avanzata, di condizioni predisponenti come sovrappeso, ipertensione, iperlipidemie, diabete, riduzione del colesterolo-HDL. Con l'invecchiamento, si verificano inoltre cambiamenti del bilancio emostatico in senso pro-trombotico. Il paziente anziano ha anche un aumentato rischio di eventi cerebrali emorragici, più marcato in caso di ipertensione severa, malattie psichiatriche gravi, traumi da cadute, demenza senile o storia di ictus. La terapia antitrombotica nell'anziano presuppone pertanto un'accurata valutazione del rischio emorragico individuale e la scelta dei dosaggi e dei farmaci più appropriati.

Trattamento antiaggregante. L'acido acetil-salicilico (ASA), al dosaggio di 75-100 mg/die, rappresenta la terapia di scelta nella prevenzione secondaria dell'ictus e della patologia cardiovascolare nel paziente di età avanzata. In generale, le più comuni situazioni che controindicano la te-

La ticlopidina costituisce una efficace alternativa all'ASA (soprattutto in caso di allergia all'ASA oppure in caso di fallimento dell'ASA), ma richiede, soprattutto all'inizio del trattamento, controlli ravvicinati dell'esame emocromocitometrico (rischio di neutropenia). Il clopidogrel, per la maggiore efficacia antitrombotica rispetto alla ticlopidina stessa e, soprattutto per la minore frequenza degli effetti collaterali, rappresenta un efficace e sicuro presidio antitrombotico nell'anziano.

Il trattamento anticoagulante (eparina o TAO), quando utilizzato nell'anziano, richiede una valutazione accurata del singolo paziente. Riguardo alla TAO, questa terapia trova sempre più ampia indicazione nell'anziano, in particolare nella prevenzione dell'ictus ischemico in condizioni cliniche ad elevato rischio (ad esempio, fibrillazione atriale non reumatica) ²⁵. In questa condizione, la TAO si è dimostrata più efficace (e altrettanto ben tollerata) dell'ASA nel ridurre la frequenza di ictus nel paziente di età > 65 anni. Nel paziente di età avanzata in terapia anticoagulante orale, è indispensabile un più accurato monitoraggio laboratoristico (INR tra 2,0 e 3,0) allo scopo di evitare complicanze emorragiche ^{24 25}.

rapia con ASA in questi pazienti sono l'allergia, l'ipertensione non controllata o la presenza di gastrite e ulcera peptica.

La ticlopidina costituisce una efficace alternativa all'ASA, ma richiede, soprattutto all'inizio del trattamento, controlli ravvicinati, circa ogni 15 giorni, dell'emocromo (per il rischio di neutropenia). Il clopidogrel, per la maggiore efficacia antitrombotica rispetto alla ticlopidina stessa, e soprattutto per la minore frequenza degli effetti collaterali, rappresenta un valido presidio nell'anziano.

Il trattamento anticoagulante (eparina o dicumarolici – TAO), quando utilizzato nell'anziano, richiede una valutazione accurata del singolo paziente. Riguardo alla TAO, questa terapia trova sempre più ampia indicazione nell'anziano, in particolare nella prevenzione dell'ictus in condizioni ad elevato rischio (per esempio fibrillazione atriale non reumatica). In questa condizione infatti la TAO si è dimostrata più efficace dell'ASA nel ridurre la frequenza di ictus nel paziente di età > 65 anni.

Parole chiave: Aterotrombosi • Ictus • Infarto del miocardio • Età • Acido acetil-salicilico • Ticlopidina • Clopidogrel • Anticoagulanti orali

BIBLIOGRAFIA

- ¹ The World Health Report (WHO). *Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study*. Lancet 1997;349:1269-76.
- ² Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al. *Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study)*. Lancet 2005;366:1773-83.
- ³ Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L. *A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort*. Eur Heart J 2002;23:458-66.
- ⁴ Coccheri S. *Distribution and Overlap of Atherosclerosis in CAPRIE*. Eur Heart J 1998;19(Suppl):P1268.
- ⁵ Lichtman JH, Krumholz HM, Wang Y, Radford MJ, Brass LM. *Risk and predictors of stroke after myocardial infarction among the elderly: results from the Cooperative Cardiovascular Project*. Circulation 2002;105:1082-7.
- ⁶ Vliegenthart R. *Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study*. Stroke 2002;33:462-5.
- ⁷ Sacco RL, et al. *Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study*. Neurology 1994;44:626-34.
- ⁸ Hankey GJ. *Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study*. Stroke 2000;31:2080-6.
- ⁹ National Cholesterol Education Program. *Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*. (Adult Treatment Panel II) Circulation 1994;89:1333-445.
- ¹⁰ Kannel WB. *Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories*. J Cardiovasc Risk 1994;1:333-9.
- ¹¹ Wilterdink JI, Easton JD. *Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease*. Arch Neurol 1992;49:857-63.
- ¹² Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. *Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease*. N Engl J Med 1992;326:381-6.
- ¹³ Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. *Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction*. N Engl J Med 2000;343:915-22.
- ¹⁴ Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. *Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study*. Circulation 2002;106:804-8.
- ¹⁵ Drouet L. *Atherothrombosis as a systemic disease*. Cerebrovasc Dis 2002;13(Suppl 1):1-6.
- ¹⁶ Ouriel K. *Peripheral arterial disease*. Lancet 2001;358:1257-64.
- ¹⁷ McKenna M, Wolfson S, Kuller L. *The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality*. Atherosclerosis 1991;87:119-28.
- ¹⁸ Ries LAG. *The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer*. US Natl Cancer Inst; 2000. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997.
- ¹⁹ Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. *Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology*. Circulation 1999;100:1481-92.
- ²⁰ Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med 1998;339:229-34.
- ²¹ Rifai N, Ridker PM. *Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening*. Clin Chem 2001;47:28-30.
- ²² 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.
- ²³ Fisher LD, Gent M, Buller HR. *Active-control trials: how would a new agent compare with placebo? A method illustrated with clopidogrel, aspirin, and placebo*. Am Heart J 2001;141:26-32.
- ²⁴ Di Minno G, Tufano A. *Challenges in the prevention of venous thromboembolism in the elderly*. J Thromb Haemost 2004;2:1292-8.
- ²⁵ Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. *Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. CHEST 2004;126(Suppl 3):483S-512S.