

Commento alle Linee Guida Europee 2013 sulla coronaropatia stabile: le novità principali (parte 1°).

Filippo Ottani, MD

U.O. di Cardiologia

Forlì

Introduzione

Certamente di nuove linee guida per la valutazione dei pazienti con coronaropatia stabile, ovvero, per usare una terminologia “ad escludendum”, tutto ciò che non ricade sotto il termine di “sindrome coronarica acuta”, se ne sentiva il bisogno, visto che la precedente versione datava 2006. Quasi un’era fa, considerando l’abbondanza di evidenze scientifiche che, nel campo della coronaropatia stabile, si sono venute accumulando nel lustro passato, sia in termini di diagnosi e prognosi che di approccio terapeutico.

Le novità delle linee guida 2013 in pillole

Le principali novità contenute nel lungo testo delle nuove linee guida e nel corposo addendum disponibile sul web da scaricare, per un totale di oltre 80 pagine, possono essere riassunte come segue:

- 1) modifica della definizione. Infatti, in questa nuova versione delle linee guida si è passati dalla definizione di “angina stabile” a quella di “coronaropatia stabile” (SCAD) che include non soltanto la presenza di coronaropatia ostruttiva del vaso epicardico, ma anche la disfunzione del microcircolo e il vasospasmo coronarico come causa della SCAD. Queste entità fisiopatologiche, in passato parzialmente dimenticate, continuano a porre difficili sfide ai clinici in termini sia diagnostici che terapeutici;
- 2) l’importanza della valutazione della “probabilità pre-test” (PPT) della presenza di coronaropatia, aggiornata in accordo alle più recenti evidenze e centrale quanto a ruolo determinante per la scelta dei test diagnostici;
- 3) la distinzione tra la diagnosi di coronaropatia e la prognosi ad essa connessa, dovuta anche alle recenti evidenze che mettono in dubbio la possibilità di modificare la prognosi con il ricorso sistematico alla rivascolarizzazione miocardica

- (sia con angioplastica che con bypass aorto-coronarico), pratica considerata pressoché obbligatoria sino a pochi anni fa;
- 4) l'importanza della valutazione fisiopatologica della coronaropatia ostruttiva nel laboratorio di cateterismo, discussa in maniera approfondita sia nel testo che nell'addendum disponibile sul sito web;
 - 5) il ruolo della terapia medica e delle modifiche dello stile di vita che debbono sempre accompagnare una strategia di successo nel trattamento della SCAD

Definizione dei sintomi e probabilità pre-test

Come abbiamo detto, nelle attuali linee guida 2013, la denominazione di SCAD ha rimpiazzato la precedente denominazione di “angina pectoris stabile”, utilizzata nella versione 2006. La presenza di coronaropatia accertata o sospetta include un ampio spettro di pazienti sia sintomatici che asintomatici con accertata o sospetta presenza di malattia aterosclerotica coronarica. Nella presente edizione è stata mantenuta la definizione classica di “angina tipica”, ovvero: a) dolore retrosternale tipico per qualità e durata, b) causato da esercizio fisico e/o da stress emotivo, 3) che può essere risolto con l'utilizzo di nitrato sublinguale. L'angina atipica presenta solo 2 su 3 delle sopramenzionate caratteristiche, mentre il dolore toracico non di origine anginosa solo una su 3 delle citate caratteristiche.

Le linee guida che trattano dei problemi diagnostici relativi alle cause del dolore toracico sono solite raccomandare percorsi clinico-diagnostici che cercano di ottimizzare il numero dei falsi positivi e dei falsi negativi, minimizzandoli. Tali raccomandazioni sono fortemente basate sulla stima della probabilità pre-test (PPT) della presenza di coronaropatia nella popolazione di riferimento in base al sesso, all'età e ai sintomi.

Tuttavia, le stime ottenute da Diamond e Forrester negli anni “settanta”, e utilizzate nella precedente versione delle linee guida, non possono più essere considerate adeguate alla realtà odierna, perché non tengono in adeguata considerazione l'età al di sopra dei 70 anni e perché sovrastimano la PPT della presenza di coronaropatia nelle donne di mezza età.

Per la stima della PPT, le nuove linee guida 2013 hanno utilizzato una valutazione della prevalenza di coronaropatia derivata da casistiche di pazienti sottoposti ad angio-TAC coronarica raccolte in 6 diversi paesi (con l'inclusione dell'Europa e non solo degli USA, come fatto in precedenza per i dati prodotti da Diamond e Forrester). Queste valutazioni

hanno permesso di formulare uno score che, con l'imputazione di semplici dati clinici (età, sesso, tipo di dolore, diabete, dislipidemia, fumo e ipertensione) permette di stimare PPT della presenza di coronaropatia ostruttiva (definita come la presenza di una stenosi >50%) nel singolo individuo. Il calcolatore citato nelle linee guida è disponibile "online" al seguente indirizzo web: <http://rcc.simpal.com/NpfpV5> e riportato nella sottostante figura 1.

A Prediction Model for the Presence of Coronary Artery Disease
The CAD consortium

Age: ?
Sex: ?
Chest pain: ?
Diabetes: ?
Hypertension: ?
Dyslipidaemia: ?
Past or current smoking: ?
Coronary calcium scoring performed? ?

?

Basic model:
Clinical model:
Clinical model + coronary calcium score:

1 All models predict the probability of obstructive coronary artery disease, defined as ≥50% lumen diameter stenosis in ≥1 vessel

Legenda figura 1: la figura illustra la schermata del calcolatore online per la definizione dello "score" di probabilità pre-test delle presenza di coronaropatia ostruttiva in un paziente con dolore toracico e possibile SCAD (vedi testo per i dettagli).

La valutazione PPT rappresenta quindi un punto cardine nell'impianto decisionale delle nuove linee guida, poiché rappresenta il "passo iniziale" della valutazione del paziente con possibile SCAD e definisce in modo molto netto i successivi comportamenti diagnostici, nel singolo paziente. Infatti, ad esempio, per quanto riguarda la bassa PPT (<15%) e la alta PPT (>85%), rispettivamente, non è richiesta nessuna esecuzione di ulteriori test diagnostici per definire la presenza o meno della malattia. Una PPT bassa esclude la presenza di coronaropatia e richiede solo modifiche dello stile di vita e prevenzione dei fattori di rischio, mentre una PPT alta richiede l'invio immediato del paziente ad una valutazione dell'anatomia coronarica in modo invasivo (mediante coronarografia), poiché la coronaropatia ostruttiva è ritenuta quasi sempre presente. L'indicazione è basata sul fatto che il 15% dei risultati dei diversi test diagnostici è inaccurato (la sensibilità e/o specificità dei test diagnostici è pari all' 85% in media) e non può quindi fornire un

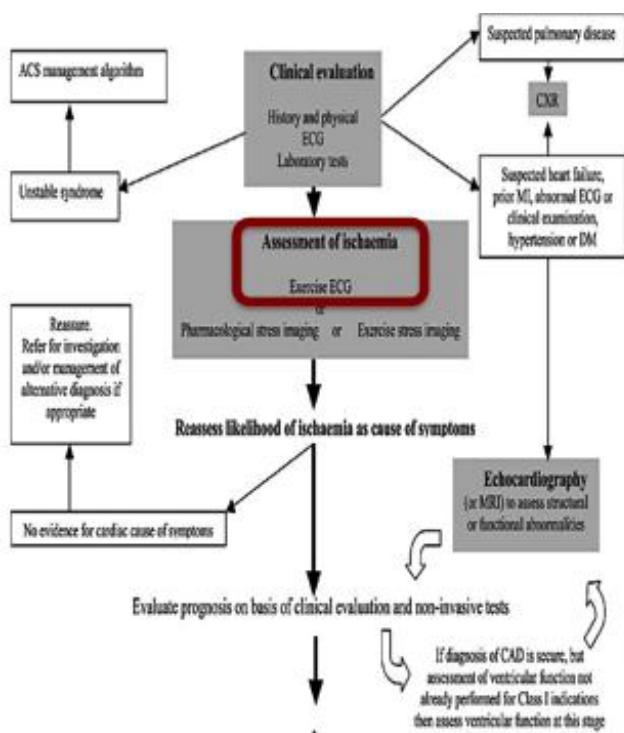
supporto diagnostico migliore, sulla assenza/presenza di coronaropatia, di quanto non faccia la semplice stima della PPT.

La valutazione funzionale e anatomica della presenza di ischemia miocardica e di coronaropatia.

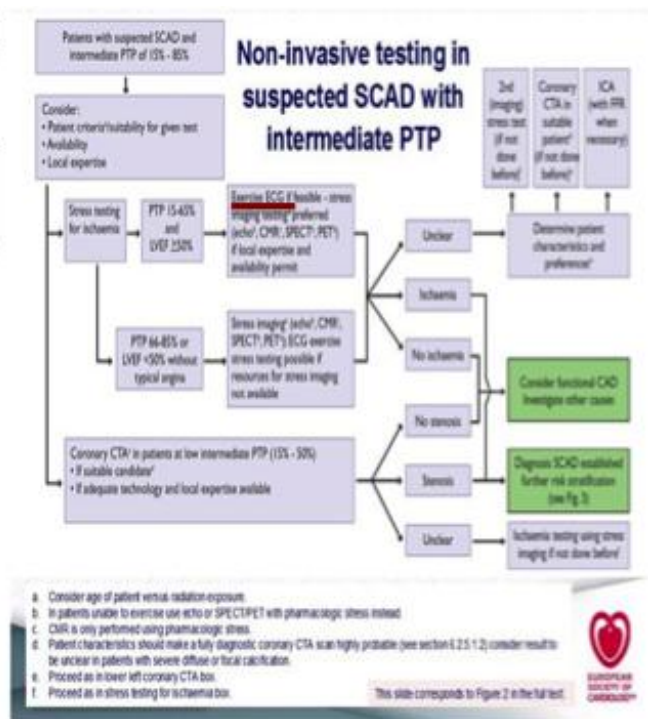
Al contrario, pazienti compresi tra 15-85% di PPT sono considerati a probabilità intermedia di presenza di coronaropatia e, quindi, devono essere sottoposti ad altri test per definire la diagnosi di SCAD. A questo punto vi è un'altra importante modifica rispetto alle linee guida del 2006.

In sintesi, il test ergometrico non è più considerato il test di "scelta" e fulcro del "work-up diagnostico" (figura 2, riquadro linee guida 2006) a causa della sua mediocre sensibilità e accuratezza positiva e negativa. Il test ergometrico rimane il test di scelta solo negli ospedali che hanno disponibilità ridotta/assente dei test di "imaging".

2006 ESC Guidelines



2013 ESC Guidelines



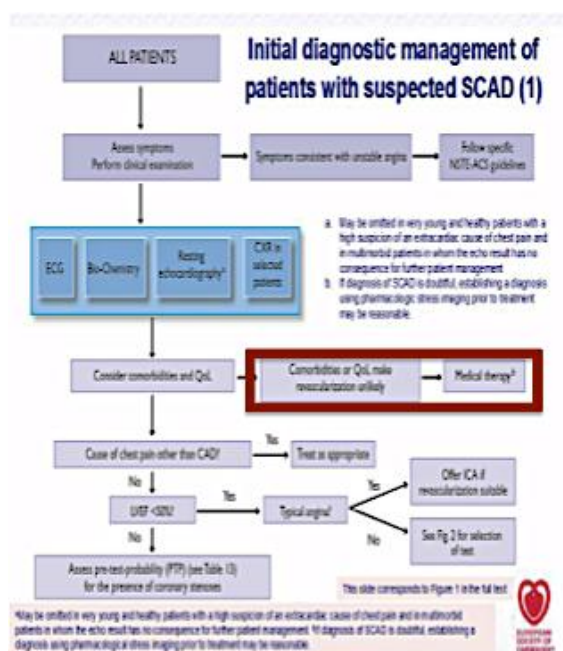
Legenda figura 2: la figura riporta la "flow-chart" diagnostica delle Linee Guida 2006 (pannello A), mentre il pannello B riporta l'attuale collocazione del Test ergometrico nell'ambito dei metodi diagnostici utilizzati per definire la presenza di SCAD. E' evidente il ruolo centrale attribuito dalla "vecchia" versione delle Linee Guida al test ergometrico, rispetto all'utilizzo attuale assai più ridotto (vedi testo per i dettagli). (Adattata da EHJ 2013; vol 24, 2439)

Al test ergometrico, infatti, nell'ambito della PPT intermedia, sono preferiti i test di "imaging", come lo stress-eco (l'agente farmacologico di scelta per determinare il "mismatch" domanda/offerta di O₂ è la dodutamina) e la scintigrafia miocardica tra i più comuni e disponibili oppure si affianca, nei pazienti con PPT intermedia bassa (15-50%), la valutazione anatomica non invasiva dell'albero coronarico con l'uso della "angio-TAC" (figura 2, pannello delle linee guida 2013). La scelta del cut-off del 50% per l'utilizzo dell'angio-TAC coronarica è basata sul fatto che, a livelli di PPT più alti del 50%, corrisponde, assai frequentemente, la massiccia presenza di calcificazioni coronariche che inficiano la qualità dell'immagine ottenuta, precludendo l'esatta definizione della severità delle stenosi coronariche rilevate.

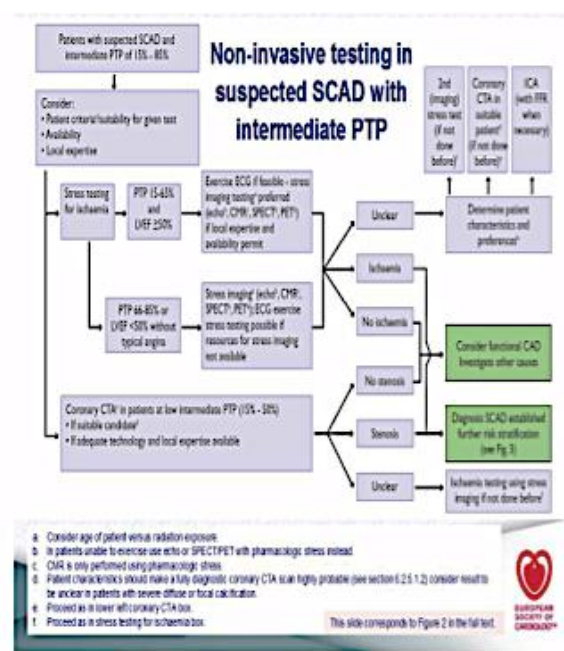
La figura 3, che è la somma dell'approccio diagnostico iniziale (pannello A) al paziente con sospetta SCAD unito all'utilizzo dei test di "imaging" nei pazienti con PPT intermedia (15-85%), rappresenta quindi una evoluzione (che sfiora quasi la rivoluzione) dello schema diagnostico delineato nelle linee guida del 2006 e appare chiaro che i "test di imaging" soppiantano quasi del tutto l'uso del test ergometrico.

In caso di assenza d'ischemia o assenza di stenosi coronariche (in caso di valutazione anatomica non invasiva delle coronarie mediante angio-TAC) (fig. 3, pannello B), è utile prendere in considerazione anche l'origine funzionale della SCAD (disfunzione del microcircolo coronarico o vasospasmo coronarico. L'argomento sarà affrontato in dettaglio nella seconda parte del commento, di prossima pubblicazione).

Pannello A



Pannello B



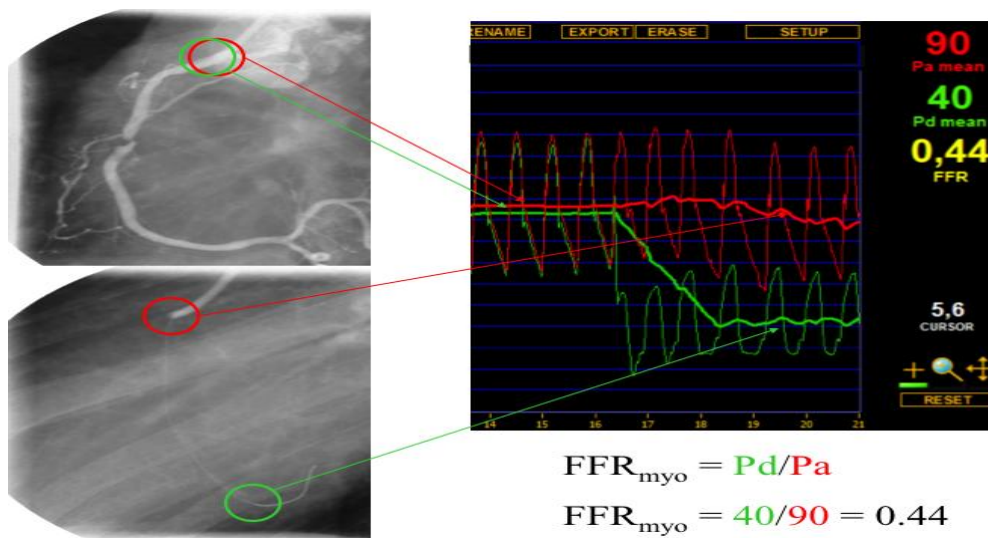
Legenda figura 3: la figura riunisce l'approccio diagnostico iniziale delle linee guida 2013 (pannello A) con l'utilizzo dei test di "imaging" nei pazienti con sospetta SCAD e PPT intermedia (15-85%) (pannello B). Associati, i due pannelli rappresentano, in modo più immediato, il percorso diagnostico rispetto ai vari livelli di PPT e l'uso corretto (con il test da sforzo non più in posizione centrale) dell'ampio armamentario diagnostico nei pazienti con sospetta SCAD e probabilità PPT intermedia. E' necessario sottolineare (pannello A, riquadro rosso) che le linee guida 2013, indicano in maniera chiara che, nei pazienti con sospetta SCAD e presenza di comorbidità, e/o qualità di vita che rendono la rivascolarizzazione miocardica non attuabile, la terapia medica è l'opzione percorribile associata alla correzione dei fattori di rischio, senza ricorso a ulteriori test diagnostici se non in casi selezionati dove persista il dubbio diagnostico. CAD = coronaropatia, CV = cardiovascolare, CTA = angio-TAC coronarica, CMR = risonanza magnetica, ECG = elettrocardiogramma, LVEF = frazione di eiezione, CXR = radiografia del torace, SPECT = scintigrafia miocardica, LM = tronco comune, ICA = coronarografia, PET = tomografia a emissione di positroni. (Adattata da EHJ 2013; vol 24, 2439)

Dall'analisi della figura 3, si evince in modo chiaro che una quota non trascurabile di pazienti con sospetta SCAD, vuoi perché sintomatici e con elevate PPT (>85%), vuoi perché sintomatici e con funzione sistolica del ventricolo sinistro ridotta (<50%), vuoi perché non in grado di essere sottoposti a un test non invasivo, possono essere direttamente avviati alla esecuzione di coronarografia per la documentazione della presenza di coronaropatia ostruttiva.

In caso di riscontro di stenosi coronariche di gravità angiografica intermedia, le attuali linee guida 2013 consigliano la loro valutazione, in sala di emodinamica, mediante la valutazione della riserva frazionale di flusso (FFR).

E ciò rappresenta un'altra importantissima innovazione introdotta da questa rinnovata versione delle linee guida.

Il test (che necessita, per la sua esecuzione, dell'impiego di una apposita guida di pressione e dell'infusione di adenosina per via sistemica al fine di ottenere la massima dilatazione possibile del microcircolo coronarico) permette di valutare la capacità ischemizzante della stenosi coronarica (giudicata angiograficamente moderata) quando il valore di FFR risulta <0.80 (valori normali: 0.80-1). La figura 4 schematizza i principi fisiopatologici alla base del test di FFR. In breve, al picco dell'infusione di adenosina, il "delta" di pressione che si registra tra il valore della pressione a monte della stenosi (Pa) e quello a valle della stenosi (Pd) è tutta dipendente dalla severità della stenosi coronarica; tanto più è basso il rapporto tra Pd/Pa tanto più è elevata la capacità ischemizzante della stenosi. Valori >0.80 definiscono una stenosi coronarica angiograficamente moderata, come emodinamicamente "non significativa" e che, come tale, non deve essere rivascolarizzata, perché numerosi studi hanno dimostrato che il loro trattamento mediante angioplastica non è in grado di modificare la prognosi nei pazienti con SCAD.



Legenda figura 4: esempio di misurazione della riserva frazionale di flusso (FFR). Nel pannello in alto a sinistra viene mostrata la misurazione della pressione alla punta del catetere-guida (P_a) e la misurazione effettuata dal trasduttore di pressione sulla punta della guida (P_d); in questo caso le pressioni sono uguali e sovrapposte (curve nella parte sinistra del pannello delle pressioni) poiché la pressione misurata è la stessa, a monte della stenosi. Nel pannello in basso a sinistra, il trasduttore di pressione viene avanzato a valle della stenosi e misura, a questo punto dell'esame, la pressione distale (P_d) alla stenosi angiograficamente definita come moderata (tratto medio del decorso della coronaria destra) che si vuole valutare. Il risultato di 0,44 (valore normale >0.80) definisce una importante capacità ischemizzante della suddetta lesione.

Gestione dei fattori di rischio, modifica dello stile di vita e terapia medica ottimale

Una volta stabilita la diagnosi di SCAD, i pazienti devono essere posti in trattamento medico ottimale che deve comprendere uno stretto programma di controllo dei fattori di rischio (controllo della pressione arteriosa, del compenso glicemico (diabete) e del profilo lipidico) e la rigorosa modifica dello stile di vita (con riduzione dell'assunzione di sale, cessazione del fumo, regolare esercizio fisico aerobico).

L'armamentario farmacologico da implementare include aspirina, statine, ACE-inibitori/sartani e i farmaci antianginosi, tra i quali, oltre ai soliti e imprescindibili beta-bloccanti e Ca^{++} -antagonisti, si fanno strada anche l'ivabradina e la ranolazina, anche se nella maggioranza delle situazioni cliniche, sono considerati come farmaci di "seconda linea".

La stratificazione prognostica (definizione del rischio di eventi)

La prognosi a lungo termine della SCAD dipende da un insieme di fattori che comprendono variabili cliniche e demografiche, la funzione ventricolare sinistra, i risultati dei test funzionali e la definizione dell'anatomia coronarica.

Nella presente versione delle linee guida 2013, sono definiti ad alto rischio quei pazienti con SCAD che presentano una mortalità annua >3%, a basso rischio chi ha <1% di mortalità annua e a rischio intermedio coloro che si collocano tra il 2-3%.

Rispetto alla versione del 2006, è stato elevato il cut-off per l'alto rischio dal 2% al 3% di mortalità annua.

Questa novità delle linee guida 2013 si basa su evidenze che derivano da un registro angiografico prospettico che ha incluso più di 9000 pazienti. In questo registro i pazienti con caratteristiche angiografiche di alto rischio (malattia del tronco comune, della arteria discendente anteriore prossimale, o dei 3 principali rami epicardici in posizione prossimale) hanno tutti una mortalità annua >3% e traggono un importante beneficio prognostico dalla rivascolarizzazione miocardica (sia mediante angioplastica che chirurgica). Al contrario i pazienti con coronaropatia angiograficamente meno severa (malattia di 1 o 2 vasi coronarici e non in posizione prossimale o non coinvolgenti l'arteria discendente anteriore) hanno un tasso di mortalità annua largamente inferiore al 3% e non traggono quindi beneficio dalla rivascolarizzazione miocardica che non è in grado di migliorare una prognosi già sufficientemente buona di per sé.

La sequenza di stratificazione di rischio può essere così schematizzata:

- a) stratificazione di rischio su base clinica (tutti i pazienti)
- b) stratificazione di rischio per funzione ventricolare (tutti i pazienti)
- c) stratificazione di rischio in base alla risposta allo "stress imaging" (figura 5)
- d) stratificazione di rischio in base alla anatomia coronarica

Il processo di stratificazione di rischio può essere visto come un processo decisionale a struttura piramidale, dove la valutazione clinica rappresenta il requisito minimo per tutti i pazienti insieme alla valutazione della funzione ventricolare (mediante valutazione ecocardiografica bidimensionale da eseguirsi in tutti i pazienti con SCAD sospetta. Ulteriore importante novità introdotta nella versione delle linee guida 2013), mentre la valutazione non invasiva della ischemia/anatomia coronarica riguarda l'ampia maggioranza dei pazienti, anche se non la totalità. Infine la stratificazione angiografica (mediante coronarografia) riguarda solo un sottogruppo selezionato dei pazienti con sospetta SCAD.

Exercise stress ECG ^b	High risk	CV mortality >3%/year.
	Intermediate risk	CV mortality between 1 and 3%/year.
	Low risk	CV mortality <1%/year.
Ischaemia imaging	High risk	Area of ischaemia >10% (>10% for SPECT; limited quantitative data for CMR – probably ≥2/16 segments with new perfusion defects or ≥3 dobutamine-induced dysfunctional segments; ≥ 3 segments of LV by stress echo).
	Intermediate risk	Area of ischaemia between 1 to 10% or any ischaemia less than high risk by CMR or stress echo.
	Low risk	No ischaemia.
Coronary CTA ^c	High risk	Significant lesions of high risk category (three-vessel disease with proximal stenoses, LM, and proximal anterior descending CAD).
	Intermediate risk	Significant lesion(s) in large and proximal coronary artery(ies) but not high risk category.
	Low risk	Normal coronary artery or plaques only.

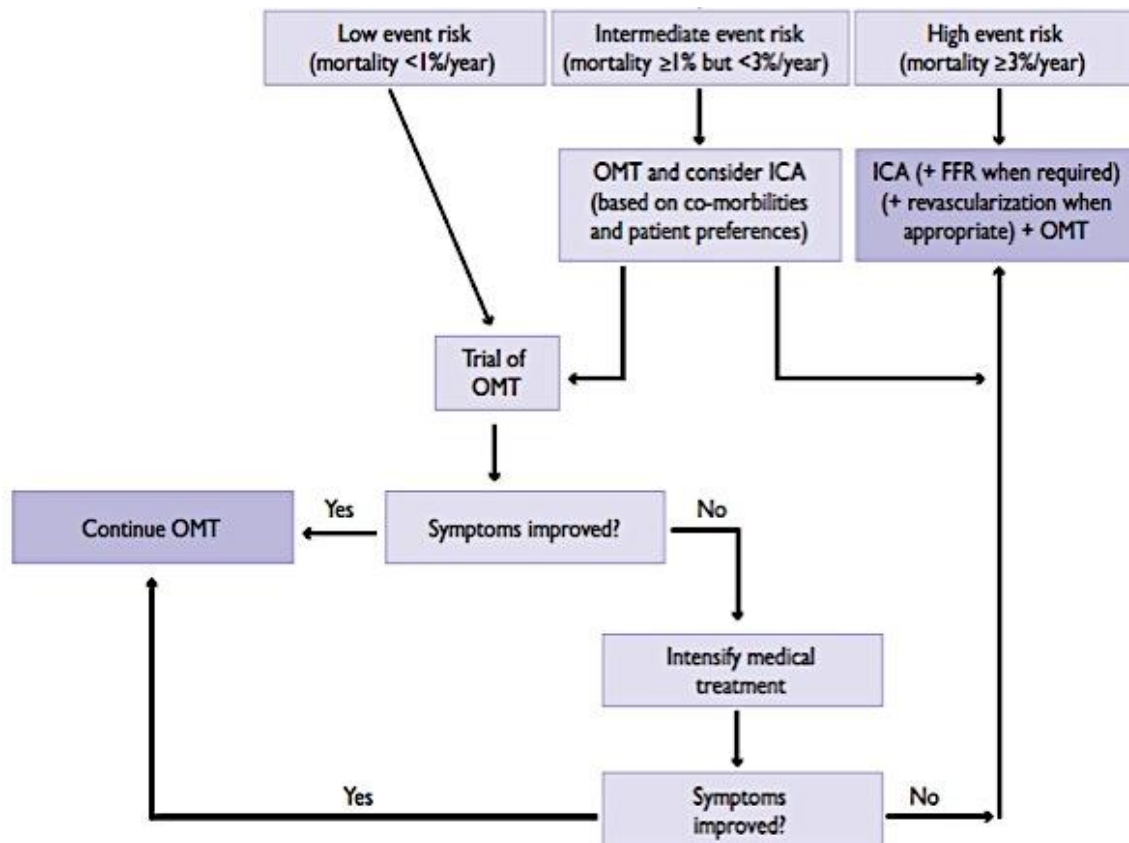
Legenda figura 5: definizione del rischio dei pazienti con sospetta SCAD in base ai vari test di imaging.

CAD = coronaropatia, CV = cardiovascolare, CTA = angio-TAC coronarica, CMR = risonanza magnetica, ECG = elettrocardiogramma, SPECT = scintigrafia miocardica, LM = tronco comune, ICA = coronarografia. (Adattata da EHJ 2013; vol 24, 2439)

La versione 2013 delle linee guida sulla SCAD distingue, come abbiamo detto, il processo diagnostico da quello prognostico, ponendo molta enfasi sulla stratificazione di rischio dei pazienti con sospetta SCAD, poiché questa ha importanti ricadute pratiche per quanto riguarda la terapia.

In primis, la terapia medica, che deve essere somministrata a tutti i pazienti, costituendo la “base” della strategia di cura (figura 6). Essa, però, va “dosata”, nella sua intensità, in base alla classe di rischio in cui il paziente si colloca, mentre la rivascolarizzazione miocardica va sempre pianificata nei pazienti ad alto rischio.

In casi selezionati, anche i pazienti con rischio intermedio possono essere valutati in modo invasivo per definire la loro anatomia coronarica e offrirgli, così, la possibilità della rivascolarizzazione coronarica.



Legenda figura 6: la gestione del trattamento terapeutico basata sulla stratificazione di rischio nei pazienti con SCAD. OMT= terapia medica ottimale, ICA=coronarografia. (Adattata da EHJ 2013; vol 24, 2439)

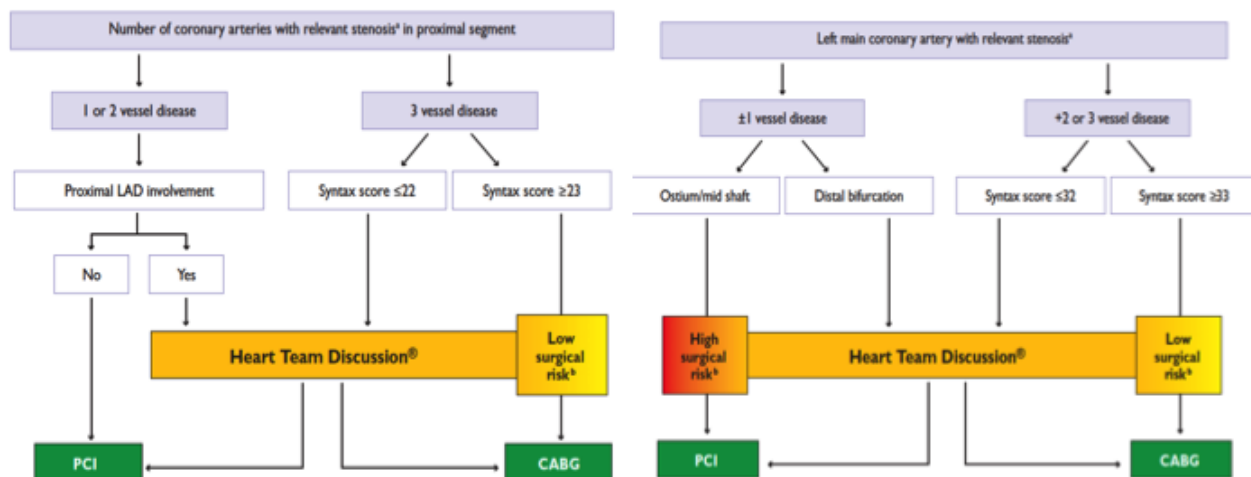
Rivascolarizzazione miocardica

I pazienti con SCAD comprovata e sintomi limitanti, a dispetto di una terapia medica ottimale, devono essere sottoposti a valutazione invasiva (figura 6) per mezzo dell'esecuzione di coronarografia, associando la valutazione con FFR delle lesioni angiograficamente moderate, o, in alternativa, quando, nei pazienti, non vi sia stata esecuzione di test diagnostici non invasivi che documentino la presenza di ischemia.

In base al combinato disposto del "mix" di fattori clinici, anatomici e tecnici, i pazienti devono essere poi avviati a una rivascolarizzazione con angioplastica coronarica associata a "stenting" della stenosi trattata, a bypass aorto-coronarico o a intervento ibrido.

La decisione sul tipo d'intervento di rivascolarizzazione deve essere presa dall'Heart Team, di cui devono far parte il cardiocirurgo, il cardiologo interventista, il cardiologo clinico e il chirurgo toracico e, qui, la versione 2013 delle linee guida su SCAD si riallaccia, per le decisioni tecniche riguardanti le modalità di rivascolarizzazione, alle linee guida europee sulla rivascolarizzazione miocardica del 2010. Ad esempio, per l'uso del Syntax

score, che valuta, su base angiografica, il grado di estensione e complessità della coronaropatia, fornendo un importante aiuto nel definire i pazienti che beneficiano della rivascolarizzazione chirurgica rispetto all'angioplastica, perché, tanto più elevato è il valore dello score, tanto maggiore è il beneficio in termini di riduzione a 5 anni della mortalità, se il paziente viene rivascolarizzato mediante bypass aorto-coronarico rispetto all'angioplastica, come illustrato dalla figura 7.



Legenda figura 7: gestione del trattamento terapeutico di rivascolarizzazione miocardica basata sulla stratificazione di rischio con l'uso del Syntax score. Con la valutazione congiunta dell'Heart Team nei pazienti con SCAD. OMT= terapia medica ottimale, ICA=coronarografia, (Adattata da EHJ 2013; vol 24, 2439)

Conclusioni

In conclusione, sono moltissime le novità introdotte dalle linee guida europee 2013 sulla SCA, ma certamente la più rilevante è quella di avere distinto diagnosi e prognosi, conferendo un ruolo centrale ai test di "imaging" per definire la diagnosi e fornire documentazione quantitativa della sede e dell'estensione dell'ischemia miocardica, con importanti ricadute pratiche, in termini prognostici, poiché, la rivascolarizzazione miocardica, sia mediante angioplastica che bypass aorto-coronarico, deve essere applicata, in modo sistematico, solo nei pazienti ad alto rischio (>3% di mortalità annua) che hanno effettivamente dimostrato di trarre da ciò un reale miglioramento della loro prognosi. Il trial ISCHEMIA attualmente in corso dovrebbe, infine, fornirci la definitiva risposta sul ruolo della rivascolarizzazione miocardica rispetto alla terapia medica ottimale in questi pazienti; situazione non completamente definita e chiara in molti soggetti con SCAD. La presentazione delle basi razionali che hanno costituito il retroterra culturale su

cui si fonda lo studio ISCHEMIA vengono affrontate nella presentazione multimediale della dottoressa Hochman che trovate pubblicata in contemporanea a questo commento nel sito web di ATBV. Lo studio ISCHEMIA, tuttavia, che randomizza i pazienti con SCAD a terapia medica ottimale versus rivascolarizzazione miocardica, prima di conoscere l'anatomia coronarica del soggetto (con la sola esclusione dei pazienti con malattia del tronco comune o dell'assenza completa di coronapatia valutata mediante l'uso dell'angio-TAC coronarica) non potrà fornirci indicazioni prima di 5-6 anni, nella migliore delle ipotesi. Nel frattempo un'attenta applicazione delle presenti linee guida potrà guidarci nel difficile compito di curare al meglio i pazienti con SCAD che richiederanno il nostro intervento di cardiologi esperti.

Per nuovi dettagli su alcuni aspetti specifici riguardanti i sottogruppi degli anziani e delle donne e per quanto riguarda le indicazioni delle linee guida per la diagnosi e il trattamento del vasospasmo coronarico e della disfunzione del microcircolo si rimanda alla seconda parte del commento di prossima pubblicazione.

Bibliografia essenziale e letture consigliate

- 1) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al. Eur Heart J 2013; 34(38): 2949-3003.
- 2) Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. Diamond GA, Forrester JS. N Engl J Med 1979; 300(24): 1350-8.
- 3) Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, Adams PC, Timmis A, Chest Pain Guideline Development G. NICE guidance. Heart 2010; 96(12): 974-8.
- 4) A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. Eur Heart J 2011; 32(11): 1316-30.
- 5) 2013 ESC/EASD guidelines on the management of diabetes and cardiovascular disease: Established knowledge and evidence gaps. Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease 2014 Paneni F. ; 11(1): 5-10.
- 6) Task Force for the management of arterial hypertension_of the European Society of H, Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood pressure 2013; 22(4): 193-278.
- 7) The new joint EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidaemias. Catapano AL, Chapman J, Wiklund O, Taskinen MR. Atherosclerosis 2011; 217(1):
- 8) The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Montalescot G, Sechtem U, Achembach M et al. Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003.