УДК 615.22.06 : 615.015.2

С.Н. Бельдиев, Е.И. Березина, И.В. Егорова, И.В. Медведева, Д.Ю. Платонов

ПРИМЕНЕНИЕ НЕДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ СОВМЕСТНО С ИВАБРАДИНОМ: ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНАЯ КОМБИНАЦИЯ

Кафедра терапии и кардиологии
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

В статье обсуждается недостаточно корректное положение о допустимости одновременного назначения недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов с ивабрадином, приведенное в отечественных клинических рекомендациях «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020) со ссылкой на европейские рекомендации по ведению хронических коронарных синдромов (2019).

Ключевые слова: *верапамил, дилтиазем, ивабрадин, лекарственные взаимодействия.*

ADMINISTRATION OF NONDIHYDROPYRIDINE CALCIUM CHANNEL BLOCKERS WITH IVABRADINE: POTENTIALLY DANGEROUS COMBINATION

S.N. Beldiev, E.I. Berezina, I.V. Egorova, I.V. Medvedeva, D.Yu. Platonov
Tver State Medical University

The article discusses the insufficient correct position on the admissibility of the simultaneous administration of nondihydropyridine calcium channel blockers with ivabradine, given in the domestic clinical guidelines «Stable ischemic heart disease» (2020) with reference to the European guidelines for the management of chronic coronary syndromes (2019).

Key words: *verapamil, diltiazem, ivabradine, drug interactions.*

В клинических рекомендациях «Стабильная ишемическая болезнь сердца», утвержденных Минздравом России в 2020 г., содержится положение, из которого следует, что при проведении комбинированной антиангинальной терапии в некоторых случаях допустимо совместное применение недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (не-ДГП-БКК) с ингибитором If-каналов синусового узла ивабрадином: «Не рекомендуется одновременное назначение не-ДГП-БКК (верапамил, дилтиазем) с ивабрадином у пациентов со стабильной ИБС, за исключением случаев, когда, несмотря на комбинированную терапию в максимально переносимых дозах, сохраняется ЧСС > 80 уд./мин» [1].

Данное положение подкреплено ссылкой на европейские рекомендации 2019 г. по ведению хронических коронарных синдромов (ХКС) [2]. Однако в европейских рекомендациях сообщается только о том, что «ивабрадин не следует сочетать с не-ДГП-БКК» (ivabradine should not be combined with nondihydropyridine calcium channel blockers), и отсутствуют указания на какие-либо исключения из этого правила [2].

Чем можно объяснить расхождение между российскими и европейскими рекомендациями?

Напомним, что верапамил и дилтиазем снижают активность изофермента цитохрома Р-450 CYP3A4, при участии которого в организме метаболизируются многие лекарственные средства, в том числе ивабрадин [3–5]. При этом верапамил и дилтиазем считаются умеренными ингибиторами CYP3A4, поскольку способны повышать плазменные концентрации лекарств-субстратов данного изофермента в меньшей степени, чем сильные (мощные) ингибиторы CYP3A4, например, такие как противогрибковый препарат кетоконазол, ингибитор протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) ритонавир и некоторые макролидные антибиотики (кларитромицин, джозамицин) [3–5]. В исследованиях с участием здоровых добровольцев было показано, что у ивабрадина площадь под кривой «концентрация – время» (area under curve – AUC) при совместном приеме с верапамилом или дилтиаземом возрастает в среднем в 2–3 раза, тогда как кетоконазол или джозамицин увеличивают AUC ивабрадина в 7–8 раз [6].

С учетом этих различий в 2005 г., когда ивабрадин был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) к применению в странах Евросоюза, эксперты EMA не стали включать в инструкцию к препарату противопоказание к его совместному применению с не-ДГП-БКК, ограничившись предупреждением о том, что одновременный прием ивабрадина с БКК, снижающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, не рекомендуется (concomitant use of ivabradine with heart rate reducing calcium channel blockers such as verapamil or diltiazem is not recommended) [7]. При этом подчеркивалось, что совместный прием ивабрадина с мощными (potent) ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол или джозамицин, противопоказан [7].

Данные положения не пересматривались экспертами EMA вплоть до 2015 г., поэтому в европейских рекомендациях по ведению стабильной ИБС 2013 г.

не было указаний на недопустимость применения не-ДГП-БКК вместе с ивабрадином [8]. Так, из приведенной в рекомендациях схемы лечения следовало (рис. 1), что при назначении комбинированной антиангинальной терапии ивабрадин можно добавить к любому из антиангинальных препаратов 1-й линии, в том числе к не-ДГП-БКК (CCB-heart rate ↓) [8].

При этом приведенный в рекомендациях 2013 г. перечень групп лекарственных средств, вступающих в неблагоприятные лекарственные взаимодействия с ивабрадином, включал только макролидные антибиотики, препараты против ВИЧ и противогрибковые препараты (macrolide antibiotics, anti-HIV, antifungal) [8].

В 2014 г. были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) SIGNIFY, в котором оценивалось влияние ивабрадина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС, не имеющих клинических проявлений сердечной недостаточности [9]. В качестве первичной конечной точки (ПКТ) в исследовании использовался комбинированный показатель «смерть от сердечно-сосудистых причин или нефатальный инфаркт миокарда». Всего в РКИ SIGNIFY было включено более 19 тыс. пациентов, причем у 63% из них выраженность стенокардии соответствовала II или более высокому (III–IV) функциональному классу (ФК). К моменту завершения исследования (медиана наблюдения – 27,8 месяца) в группе ивабрадина отмечалась тенденция к увеличению частоты ПКТ на 8%, однако различия с группой плацебо не достигали уровня статистической значимости: относительный риск (ОР) 1,08; 95%-й доверительный интервал (95%ДИ) 0,96–1,20; p = 0,20 [9].

Вместе с тем в подгруппе пациентов со стенокардией II–IV ФК частота ПКТ у получавших ивабрадин была выше на 18%, чем у получавших плацебо, и различия оказались статистически значимыми: ОР 1,18; 95%ДИ 1,03–1,35; p = 0,02 [9]. В данной подгруппе около 1% пациентов принимали сильные ингибиторы CYP3A4 (хотя это был один из критериев исключения из исследования) и еще около 6% больных принимали верапамил или дилтиазем (в соответствии с протоколом, это не было препятствием к участию в исследовании) [10, 11]. У таких пациентов прием ивабрадина по сравнению с приемом плацебо сопровождался увеличением частоты ПКТ на 62% (p = 0,088), а нефатального инфаркта миокарда – на 88% (p = 0,026) [10]. При исключении этих пациентов из анализа различия в частоте ПКТ между подгруппами ивабрадина и плацебо нивелировались, что свидетельствовало о существенном вкладе комбинации «не-ДГП-БКК + ивабрадин» в повышение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11].

Исходя из результатов РКИ SIGNIFY, эксперты EMA приняли решение о внесении изменений в инструкции к препаратам ивабрадина, зарегистрированным в странах Евросоюза. Начиная с 2015 г., вместо слов о том, что совместное применение ивабрадина и не-ДГП-БКК не рекомендуется, в европейских инструкциях стало использоваться предупреждение о том, что совместный прием не-ДГП-БКК и ивабрадина противопоказан (concomitant use of ivabradine with heart rate reducing calcium channel blockers such

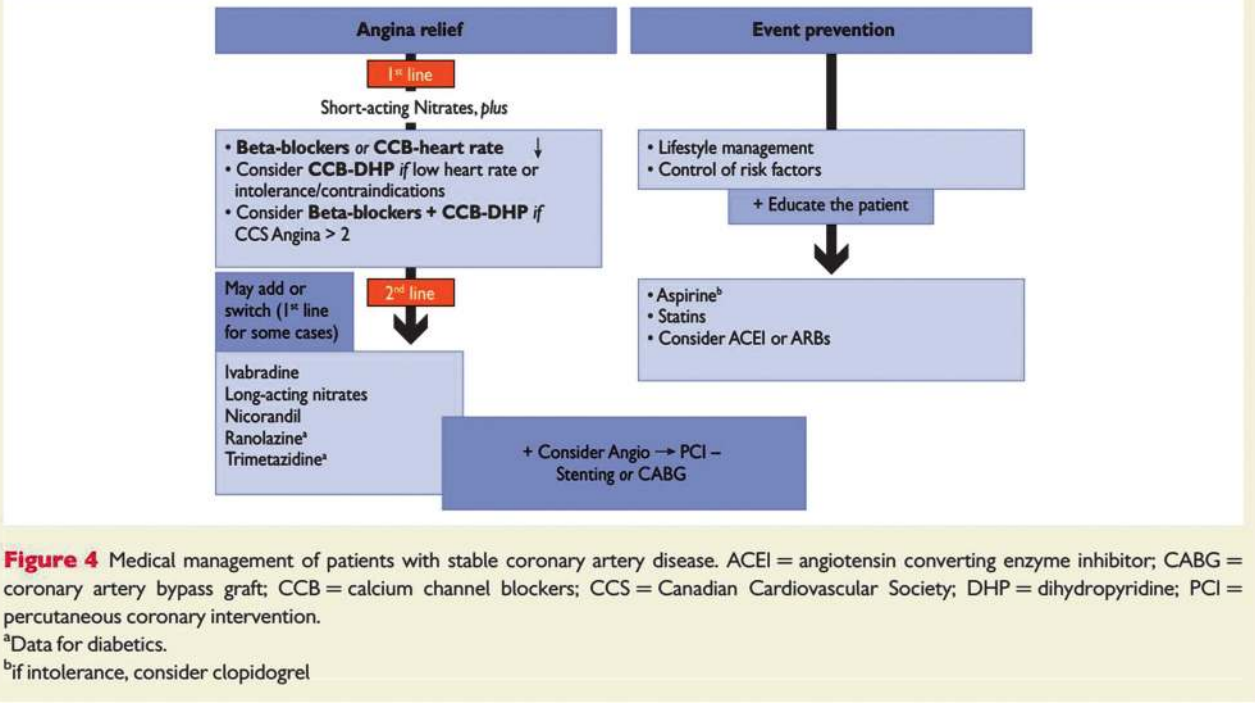


Figure 4 Medical management of patients with stable coronary artery disease. ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor; CABG = coronary artery bypass graft; CCB = calcium channel blockers; CCS = Canadian Cardiovascular Society; DHP = dihydropyridine; PCI = percutaneous coronary intervention.
[a]Data for diabetics.
[b]if intolerance, consider clopidogrel

Рис. 1. Схема лечения стабильной ИБС из европейских рекомендаций 2013 г. [8]

as verapamil or diltiazem is contraindicated) [10]. Аналогичное предупреждение появилось и в инструкциях к препаратам ивабрадина, зарегистрированным в Российской Федерации [12–14].

В 2019 г. на смену рекомендациям 2013 г. по ведению стабильной ИБС пришли рекомендации по ведению ХКС. В первоначальном варианте, размещенном on-line в European Heart Journal 31 августа 2019 г., предложенная авторами пошаговая схема назначения антиангинальных препаратов была составлена так, что допускала совместное использование не-ДГП-БКК и ивабрадина (рис. 2) [15].

Так, согласно схеме, подбор комбинированной антиангинальной терапии пациентам с высокой ЧСС (например, >80 уд./мин) мог быть выполнен следующим образом (рис. 2, вторая колонка – high heart rate, e.g. > 80 b.p.m.): 1-й шаг (1st step) – назначить бета-блокатор (BB) или не-ДГП-БКК (non-DHP-CCB), 2-й шаг (2nd step) – назначить комбинацию «бета-блокатор + не-ДГП-БКК» (BB and non-DHP-CCB), 3-й шаг (3rd step) – добавить ивабрадин (add ivabradine) [15]. У пациентов с низким артериальным давлением (АД) схема тоже допускала включение в комбинированную терапию не-ДГП-БКК вместе с ивабрадином (рис. 2, пятая колонка – low blood pressure): 1-й шаг – назначить бета-блокатор в низкой дозе (low-dose BB) или не-ДГП-БКК в низкой дозе (low-dose non-DHP-CCB), 2-й шаг – добавить нитрат длительного действия в низкой дозе (add low-dose LAN), 3-й шаг – добавить ивабрадин (add ivabradine) [15]. При этом ни в примечаниях к схеме, ни в тексте рекомендаций не сообщалось о том, что совместный прием не-ДГП-БКК и ивабрадина противопоказан [15].

Уже 1 октября 2019 г. появилась первая журнальная публикация с критической оценкой новых европейских рекомендаций, в которой, в частности, отмечалось, что приведенные в схеме сведения, допускающие совместный прием не-ДГП-БКК и ивабрадина, противоречат результатам РКИ SIGNIFY и инструкции к препаратам ивабрадина, утвержденной EMA [16].

14 ноября в European Heart Journal появилось сообщение о внесении исправлений в текст рекомендаций, в том числе в пошаговую схему лечения [17]. В исправленной схеме (рис. 3) в колонке, посвященной терапии пациентов с высокой ЧСС, описание 3-го шага «добавить ивабрадин» было заменено на «бета-блокатор + ивабрадин» (BB + ivabradine) и в дополнение к этому появилось примечание (под буквой «d»), что ивабрадин не следует комбинировать с не-ДГП-БКК (ivabradine should not be combined with non-DHP-CCB) [2]. Для пациентов с низким АД (5-я колонка) вторым шагом стала рекомендация перевести пациента с низкой дозы бета-блокатора или не-ДКП-БКК на ивабрадин (switch to ivabradine), причем опять-таки с примечанием, что ивабрадин не следует комбинировать с не-ДГП-БКК, тогда как в случае выбора ранолазина или триметазидина их можно было добавить к препарату, опробованному на первом шаге, при условии отсутствия снижения АД (примечание под буквой «e», рис. 3) [2].

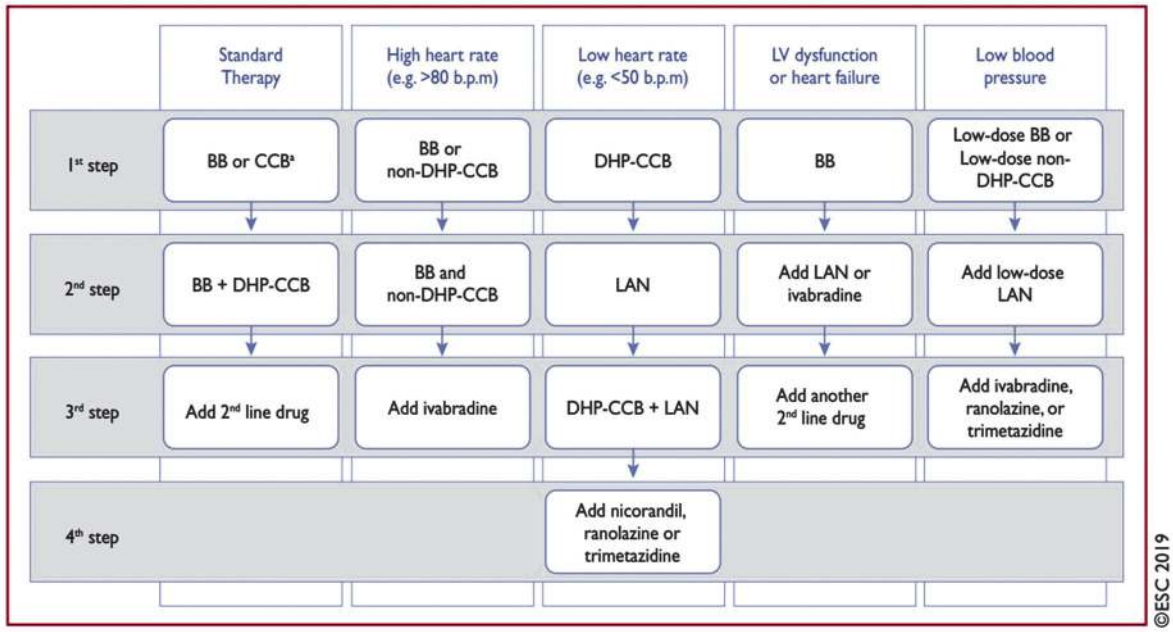


Figure 8 Suggested stepwise strategy for long-term anti-ischaemic drug therapy in patients with chronic coronary syndromes and specific baseline characteristics. BB = beta-blocker; b.p.m. = beats per minute; CCB = [any class of] calcium channel blocker; DHP-CCB = dihydropyridine calcium channel blocker; HF = heart failure; LAN = long-acting nitrate; LV = left ventricular; NDHP-CCB: non-dihydropyridine calcium channel blocker. [a]Combination of a BB with a DHP-CCB should be considered as a first step; combination of a BB or a CCB with a second-line drug may be considered as a first step.

Рис. 2. Пошаговая схема лечения из европейских рекомендаций 2019 г. (первоначальный вариант) [15]

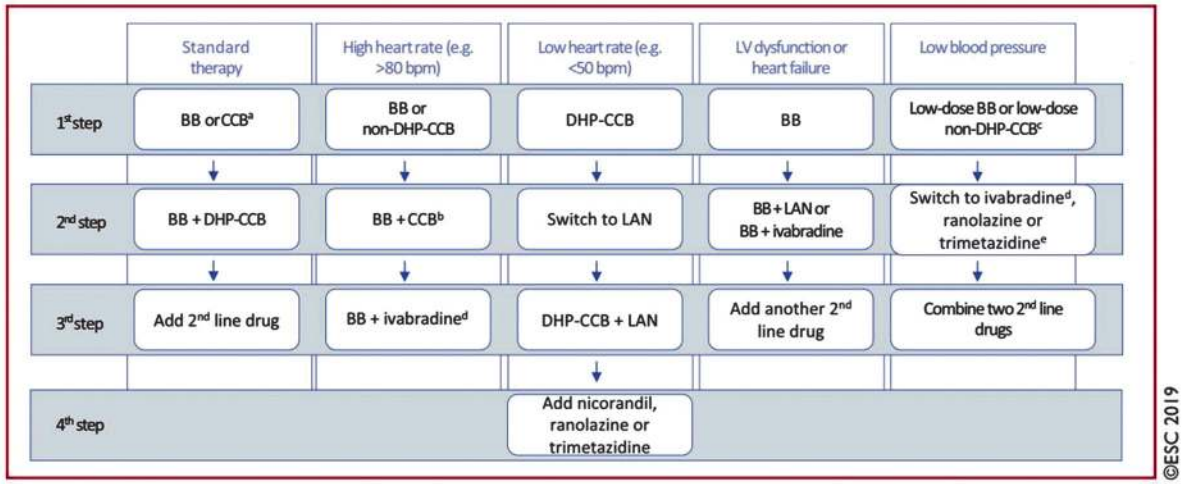


Figure 8 Suggested stepwise strategy for long term anti-ischaemic drug therapy in patients with chronic coronary syndromes and specific baseline characteristics. The proposed stepwise approach must be adapted to each patient's characteristics and preferences. Given the limited evidence on various combinations of drugs in different clinical conditions, the proposed options are only indicative of potential combinations and do not represent formal recommendations. BB = beta-blocker; bpm = beats per minute; CCB = [any class of] calcium channel blocker; DHP-CCB = dihydropyridine calcium channel blocker; HF = heart failure; LAN = long-acting nitrate; LV = left ventricular; non-DHP-CCB = non-dihydropyridine calcium channel blocker. [a]Combination of a BB with a DHP-CCB should be considered as first step; combination of a BB or a CCB with a second-line drug may be considered as a first step; [b]The combination of a BB and non-DHP-CCB should initially use low doses of each drug under close monitoring of tolerance, particularly heart rate and blood pressure; [c]Low-dose BB or low-dose non-DHP-CCB should be used under close monitoring of tolerance, particularly heart rate and blood pressure; [d]Ivabradine should not be combined with non-DHP-CCB; [e]Consider adding the drug chosen at step 2 to the drug tested at step 1 if blood pressure remains unchanged.

Рис. 3. Пошаговая схема лечения из европейских рекомендаций 2019 г. (исправленный вариант) [2]

В отечественные клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020) включен исправленный вариант европейской схемы, правда, воспроизведен он недостаточно полно и точно (рис. 4) [1]. Так, в отечественную схему не вошли важные примечания, в том числе и то, которое напоминает о необходимости избегать совместного приема не-ДГП-БКК и ивабрадина. Кроме того, в отечественной схеме в 5-й колонке («пониженное АД») в описании 2-го шага («ивабрадин, ранолазин или триметазидин») пропущены присутствующие в оригинале слова «перевести на» (switch to; рис. 3), призванные подчеркнуть, что речь идет именно о переводе, а не о добавлении препарата 2-го шага к назначенному на 1-м шаге бета-адреноблокатору (БАБ) или одному из не-ДГП-БКК, что, повторим, совсем



Рис. 4. Схема терапии стабильной ИБС из отечественных рекомендаций 2020 г. [1]

не обязательно относится к ранолазину и триметазидину. Аналогичная неточность касается группы пациентов с низкой ЧСС (3-я колонка; на 2-м шаге европейские эксперты рекомендуют замену ДГП-БКК на длительно действующие нитраты, а не добавление последних к первым), не столь принципиальна, поскольку комбинация ДГП-БКК с нитратами однозначно отнесена к 3-му шагу.

Несмотря на отсутствие предупреждений о недопустимости комбинации «не-ДГП-БКК + ивабрадин», отечественная схема соответствует исправленному варианту европейской схемы в том, что не содержит и противоположных сведений – о допустимости такой комбинации в определенных обстоятельствах, например, при сохранении высокой ЧСС (>80 уд./мин). Действительно, в отечественной схеме при высокой ЧСС (рис. 4; 2-я колонка), как и в исправленном варианте европейской схемы, на 3-м шаге, когда в лечение вводится ивабрадин, предлагается использовать комбинацию «БАБ + ивабрадин», но нет указаний на то, что в эту комбинацию можно включить еще и не-ДГП-БКК. Следовательно, информация, приведенная в схеме, не вполне согласуется с текстом отечественных рекомендаций, в котором, как уже отмечалось в начале настоящей работы, указано, что одновременное назначение не-ДГП-БКК с ивабрадином не рекомендуется, «за исключением случаев, когда, несмотря на комбинированную терапию в максимально переносимых дозах, сохраняется ЧСС > 80 уд./мин» [1]. Вместе с тем процитированный фрагмент полностью согласуется с первоначальным вариантом европейской схемы (рис. 2), в котором при высокой ЧСС на 3-м шаге предлагается добавить ивабрадин (add ivabradine) к назначенной на 2-м шаге комбинации «БАБ и не-ДГП-БКК» (BB and non-DHP-CCD) [15].

Как следует из выступлений на Российском национальном конгрессе кардиологов, состоявшемся 24–26 сентября 2019 г. в Екатеринбурге, уже с момента размещения on-line 31 августа 2019 г. европейские рекомендации по ведению ХКС стали основой для разработки отечественных рекомендаций «Стабильная ишемическая болезнь сердца» [18]. Поэтому можно предположить, что фраза, допускающая возможность совместного применения не-ДГП-БКК и ивабрадина, появилась на первом этапе работы над отечественным документом в качестве комментария к первоначальному варианту пошаговой схемы терапии стабильной ИБС. В дальнейшем, когда европейские эксперты внесли исправления в схему, аналогичные исправления, правда в урезанном объеме, были внесены и в отечественную схему, однако комментарий по каким-то причинам остался неисправленным.

Как бы то ни было, при практическом использовании отечественных рекомендаций «Стабильная ишемическая болезнь сердца» важно помнить, что одновременное применение ивабрадина с верапамилом или дилтиаземом противопоказано и исключений из этого правила быть не должно.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца // Разработчик: Российское кардиологическое общество при участии Национального общества по изучению атеросклероза, Национального общества по атеротромбозу, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Год утверждения: 2020. – Текст: электронный. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf (дата обращения: 19.10.2020).

Klinicheskiye rekomendatsii. Stabil'naya ishemicheskaya bolezn' serdtsa // Razrabotchik: Rossiyskoye kardiologicheskoye obshchestvo pri uchastii Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu ateroskleroza, Natsional'nogo obshchestva po aterotrombozu, Assotsiatsii serdechno-sosudistykh khirurgov. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF. God utverzhdeniya: 2020. – Tekst: elektronnyy. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf (data obrashcheniya: 19.10.2020).

2. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.]. – Text: visual // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41. – № 3. – P. 407–477.

3. *Бельдиев С.Н.* Взаимодействие ривароксабана с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом у пациентов с фибрилляцией предсердий: terra incognita / С.Н. Бельдиев. – Текст: непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12. – № 1. – С. 101–105.

Bel'diyev S.N. Vzaimodeystviye rivaroksabana s amiodaronom, verapamilom i diltiazemom u patsiyentov s fibrillyatsiyey predserdiy: terra incognita / S.N. Bel'diyev. – Tekst: neposredstvennyy // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. – 2016. – T. 12. – № 1. – S. 101–105.

4. *Бельдиев С.Н.* Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы / С.Н. Бельдиев, И.В. Медведева, Д.Ю. Платонов. – Текст: непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – № 5. – С. 716–724.

Bel'diyev S.N. Lekarstvennyye vzaimodeystviya novykh peroral'nykh antikoagulyantov: vnutri i vne yacheyek tablitsy / S.N. Bel'diyev, I.V. Medvedeva, D.Yu. Platonov. – Tekst: neposredstvennyy // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. – 2017. – T. 13. – № 5. – S. 716–724.

5. Мифы о лекарственных взаимодействиях джозамицина / С.Н. Бельдиев, И.В. Егорова, А.Г. Кононова [и др.]. – Текст: электронный // Медицина. – 2020. – Т. 8. – № 2. – С. 10–30. – URL: https://www.fsmj.ru/download/30/02.pdf (дата обращения: 19.10.2020).

Mify o lekarstvennykh vzaimodeystviyakh dzhozamitsina / S.N. Bel'diyev, I.V. Yegorova, A.G. Kononova [i dr.]. – Tekst: elektronnyy // Meditsina. – 2020. – T. 8. – № 2. – S. 10–30. – URL: https://www.fsmj.ru/download/30/02.pdf (data obrashcheniya: 19.10.2020).

6. *Savelieva I.* If inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety / I. Savelieva, A.J. Camm. – Text: visual // Drug Saf. – 2008. – Vol. 31. – № 2. – P. 95–107.

7. Procoralan (ivabradine): EPAR – scientific discussion / European Medicines Agency. – First published: 04/11/2005. Last updated: 04/11/2005. – Text: electronic. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/procoralan-epar-scientific-discussion_en.pdf (дата обращения: 19.10.2020).

8. 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 / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach

[et al.]. – Text: visual // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – № 38. – P. 2949–3003.

9. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure / K. Fox, I. Ford, P.G. Steg [et al.]. – Text: visual // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – № 12. – P. 1091–1099.

10. Procoralan (ivabradine): EPAR – assessment report / European Medicines Agency. – Adopted first published: 10/02/2015. Last updated: 10/02/2015. – Text: electronic. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/procoralan-h-c-597-a20-1404-epar-assessment-report-article-20_en.pdf (дата обращения: 19.10.2020).

11. Heart rate modulation in stable coronary artery disease without clinical heart failure: What we have already learned from SIGNIFY? / G.P. Perna, F. Vagnarelli, M. Volterrani [et al.]. – Text: visual // Contemp. Clin. Trials Commun. – 2016. – № 4. – P. 58–63.

12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кораксан (ивабрадин) / Государственный реестр лекарственных средств. – Текст: электронный. – https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid = 002f2b67-5d4f-4c25-a991-2cf89c56b8e0&t = (дата обращения: 19.10.2020).

Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Koraksan (ivabradin) / Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv. – Tekst: elektronnyy. – https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid = 002f2b67-5d4f-4c25-a991-2cf89c56b8e0&t = (data obrashcheniya: 19.10.2020).

13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бравадин (ивабрадин) / Государственный реестр лекарственных средств. – Текст: электронный. – https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid = 3ac4439f-40ce-4841-a7e5-91177cb2c819&t = (дата обращения: 19.10.2020).

Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Bravadin (ivabradin) / Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv. – Tekst: elektronnyy. – https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid = 3ac4439f-40ce-4841-a7e5-91177cb2c819&t = (data obrashcheniya: 19.10.2020).

14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Раеном (ивабрадин) / Государственный реестр лекарственных средств. – Текст: электронный. – https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid = b53a2677-a7d9-4cb6-b792-4a748565d119&t = (дата обращения: 19.10.2020).

Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Rayenom (ivabradin) / Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv. – Tekst: elektronnyy. – https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid = b53a2677-a7d9-4cb6-b792-4a748565d119&t = (data obrashcheniya: 19.10.2020).

15. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.]. – Text: electronic // Eur. Heart J. – 2019 Aug 31. – URL: https://solaci.org/_files/esc2019/Guias-sindromes-coronarios-cronicos-articulo-original.pdf (дата обращения: 19.10.2020).

16. Camici, PG. Commentary: The new ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / P.G. Camici, F. Crea, R. Ferrari. – Text: visual // Int. J. Cardiol. – 2019. – Vol. 297. – P. 19–21 (дата обращения: 19.10.2020).

17. Corrigendum to: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. – Text: electronic // Eur. Heart J. – ehz825. – Published: 2019 Nov 14. – URL: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz825/5625728 (дата обращения: 19.10.2020).

18. Пленарное заседание «ИБС, липиды, атеросклероз»: видеотрансляция 24.09.2019 / Российский национальный конгресс кардиологов: Екатеринбург, 24–26.09.2019. – URL: https://www.youtube.com/watch?v = AU-At-dAd-c (дата обращения: 19.10.2020).

Plenarnoye zasedaniye «IBS, lipidy, ateroskleroz»: videotranslyatsiya 24.09.2019 / Rossiyskiy natsional'nyy kongress kardiologov: Yekaterinburg, 24–26.09.2019. – URL: https://www.youtube.com/watch?v = AU-At-dAd-c (data obrashcheniya: 19.10.2020).

Бельдиев Сергей Николаевич (контактное лицо) – к. м. н., доцент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-904-016-10-23; e-mail: sbeldiev@yandex.ru.