Можливості нових пероральних антикоагулянтів у межах антитромботичної терапії осіб із високим серцево-судинним ризиком

В країнах із низьким соціально-економічним рівнем серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують займати провідні позиції. Натомість у розвинених країнах ССЗ починають втрачати першість. Певною мірою це зумовлено тим, що можливості лікування осіб із даною патологією, зокрема пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), порушеннями серцевого ритму та серцевою недостатністю (СН), суттєво поліпшилися. Перспективним напрямам антитромботичної терапії в аритмології був присвячений симпозіум, що відбувся за підтримки компанії «Байєр» у межах науково-практичної конференції «Дні аритмології в Києві» 21 листопада 2019 року.

Завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов висвітлив сучасні аспекти антитромботичної терапії у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС) з/без фібриляції передсердь (ФП). Лектор наголосив, що минулий рік позначився появою оновлених рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) із ХКС, які наразі перебувають як у центрі уваги, так і критики, оскільки в них фігурує новий термін «хронічні коронарні синдроми» замість хвороби вінцевих артерій. Проте важливою зміною є відмова від оманливого поняття «стабільне» захворювання та заміна його терміном «хронічне», що підкреслює високий ризик протягом усього континууму і спонукає кардіологів до активного лікування цих хворих. Також у зазначених настановах по-іншому представлений алгоритм обстеження й ведення пацієнтів зі стенокардією та підозрою на хворобу коронарних артерій (ХКА) (Knuuti et al., 2019).

Зокрема, етапи обстеження при стенокардії за підозри ХКА включають (Knuuti et al., 2019):

- оцінку симптомів, щоб не пропустити розвиток гострого коронарного синдрому;
- аналіз коморбідності, якості життя хворого – важливо попередньо оцінити можливість виконання реваскуляризації, зокрема, хірургічної;
- загальноклінічні методи дослідження, якто електокардіографія, відповідний спектр лабораторних обстежень, рентгенографія серця, ехокардіографія;
- оцінку претестової клінічної ймовірності ХКА;
- діагностичне тестування – за потреби проведення комп'ютерно-томографічної ангіографії (КТА) й коронаровентрикулографії (КВГ) з/без визначення фракційного коронарного резерву (FFR) для пошуку ішемії;
- вибір лікування залежно від симптомів та ризику подій.

Нещодавно на конгресі Американської асоціації кардіологів (ACA) було представлено результати міжнародного дослідження порівняльної ефективності медичних та інвазивних підходів при ішемії, які продовжують бурхливо обговорювати (Hochman, 2019). Суть полягає в тому, що агресивне обстеження хворих на ІХС із ранньою коронарографією не завершилось покращенням прогнозу, проте реваскуляризація позитивно вплинула на якість життя. Таким чином, тактика, яку обирають лікарі, що враховує симптоми хвороби та структурний стан міокарда, навряд чи зазнає істотних змін. Звісно, буде збережено навантажувальні проби, за яких критеріями високого ризику є виразна депресія ST при низьких навантаженнях та/або частота серцевих скорочень (ЧСС) менш ніж 130 уд./хв, зниження систолічного артеріального тиску, толерантності до навантаження, складні шлуночкові аритмії при низьких навантаженнях тощо (Weiner et al., 1986). Водночас, на думку Олега Йосиповича, доцільно наполягати на проведенні в пацієнтів коронарографії, оскільки навантажувальні проби не є дуже чутливими, хоча й високо специфічні у плані діагностики коронарної хвороби.

Також вкрай важливим аспектом обстеження пацієнтів з ІХС є пошук супутніх захворювань, які зумовлюють підвищення серцево-судинного (СС) ризику. Зокрема, коморбідними станами, що збільшують вірогідність розвитку СС-подій в осіб із хронічною ІХС, є мультифокальний атеросклероз (+99%), ХСН (+71%), цукровий діабет (ЦД) 2-го типу (+44%), порушення функції нирок (+17%) (Bhatt et al., 2010). За даними реєстру REACH, у пацієнтів з ІХС та супутніми патологіями значно підвищений ризик СС-подій, що потрібно враховувати при веденні таких хворих. Проте у лікувальних стандартах, якими користуються клініцисти, цей аспект практично не висвітлений. У межах базисної терапії ІХС здебільшого показані ацетилсаліцилова кислота (АСК) та статини, за потреби – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) (Dunning et al., 2013). Але якщо пацієнт нестабільний, або коли стабільному хворому здійснюють перкутанні втручання, чи пацієнт належить до групи дуже високого ризику, слід розглядати призначення подвійної антитромботичної терапії.

У раніше проведених дослідженнях, в яких порівнювали подвійну антиагрегантну терапію з монотерапією, загалом були отримані зіставні результати. Таке лікування зменшувало ймовірність розвитку СС-подій, не впливало на частоту випадків смерті, проте підвищувало ризик кровотеч. Отже, на це потрібно зважати при визначенні доцільності застосування тривалої подвійної антиагрегантної терапії.

Щодо антиагрегантного лікування хворих на периферичний атеросклероз, пацієнтам із симптомним каротидним стенозом рекомендована тривала монотерапія (*I, A*), а подвійна (АСК + клопідогрель) – лише впродовж одного місяця, коли проводять стентування периферичних артерій (*I, B*). В осіб із безсимптомним стенозом сонних артерій за низького ризику кровотеч показане приймання АСК у малих дозах (*IIa, C*). Тривалу монотерапію доцільно застосовувати симптомним хворим на периферичний атеросклероз (*I, A*), а також усім пацієнтам із периферичним атеросклерозом після реваскуляризації (*I, C*) (ESC, 2017).

Вочевидь, до останнього року рекомендації не враховували наявності/відсутності супутньої коморбідної патології. Натомість у багатьох пацієнтів є стабільна ІХС або периферичний атеросклероз, або інші фактори додаткового СС-ризику. Отже, виникало цілком слушне запитання: чи достатньо у таких випадках лише однієї АСК?

Саме цьому аспекту було присвячене велике дослідження COMPASS, в якому порівнювали ефективність інгібування обох шляхів тромбоутворення із застосуванням комбінації вазопротекторної дози антикоагулянту ривароксабану в дозі 2,5 мг двічі на добу + АСК по 100 мг/добу та монотерапії АСК по 100 мг/добу. Середній період спостереження становив 23 місяці. Випробування було достроково припинене через істотні переваги ефективності комбінації АСК + ривароксабан порівняно з монотерапією АСК (Eikelboom et al., 2017; Bosch et al., 2017). Зокрема, ризик СС-подій, як-то інсульт, СС-смерть, інфаркт міокарда (ІМ), знижувався на 24%, летальних наслідків від будь-яких причин – на 18% (Eikelboom et al., 2017). Підвищення ризику кровотеч мало місце лише у перший рік лікування, при цьому в деяких випадках це дозволяло на ранніх етапах виявляти злоякісні новоутворення (Conolly et al., 2017).

Тож закономірно, що подвійна антитромботична терапія АСК і ривароксабаном при вигідному співвідношенні користі/ризику, яка дозволяє суттєво збільшити шанси пацієнта на тривале виживання без виникнення СС-подій, була включена до нових рекомендацій як підхід із високим рівнем доказовості (*IIa, A*) (Knuuti et al., 2019).

Окрім того, професор Жарінов звернув увагу на те, що з часом у пацієнта із хронічною ІХС, в якого, можливо, раніше проводили перкутанні коронарні втручання (ПКВ), зростає ризик виникнення ФП. Як у такому разі змінюється антитромботична терапія? Впродовж найближчих 40 років передбачається значне зростання ймовірності розвитку ФП за рахунок збільшення частки пацієнтів віком >75 років (Krijthe et al., 2013). При цьому вперше діагностована ФП є суттєвим СС-фактором ризику – вірогідність летального наслідку зростає удвічі (Andersson et al., 2013). Чимало пацієнтів (33,9% із вперше діагностованою ФП) мають хронічну хворобу нирок (ХХН), що потрібно враховувати при виборі оптимального лікування (Жарінов та співавт., 2013). До того ж у кожного 5-го хворого із вперше виявленою ФП через шість місяців виникають серйозні СС-ускладнення (Жарінов, Залізна, 2017).

Відомо, що подвійна антиагрегатна терапія при ФП (АСК + колпідогрель) порівняно з варфарином виявилася менш ефективною та небезпечнішою з точки зору ризику кровотеч (Conolly et al., 2006). Водночас в актуальних європейських рекомендаціях зазначено, що у пацієнтів із судинною патологією, ІХС та периферичним атеросклерозом перевагу слід віддавати сучасним прямим оральним антикоагулянтам (ОАК) (Kirchhof, 2016).

Також доповідач розглянув особливості антитромботичної терапії при ФП і стабільній ІХС. Зокрема, якщо пацієнт отримує антикоагулянт, додаткове призначення антиагреганту для зниження ризику не потрібне, оскільки це асоційовано зі збільшенням вірогідності кровотеч. Отже, стандартним лікуванням при стабільній ІХС та ФП є монотерапія антикоагулянтом.

Таким чином, у пацієнтів з ІХС без ФП, але з іншими факторами ризику доцільно розглянути подвійне антитромботичне лікування (ривароксабан у вазопротекторній дозі + АСК), тоді як поява ФП при хронічній ІХС є сигналом для застосування «повної» дози антикоагулянту як монотерапії. Тобто монотерапії прямим ОАК (ривароксабаном) абсолютно достатньо для пацієнтів із хронічною ІХС та ФП. Саме ривароксабан (**препарат Ксарелто компанії Bayer**) був найкраще вивчений у хворих із високим ризиком емболічних та геморагічних ускладнень (Piccini et al., 2014). Загалом цей лікарський засіб має широку сферу клінічного застосування на підставі даних доказової медицини.

Завідувач відділення лікування аритмій із рентгенопераційною Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова (м. Київ), к. мед. н. Борис Богданович Кравчук присвятив доповідь антикоагулянтній терапії у пацієнтів із ФП високого ризику. Спікер зазначив, що у стратегії лікування ФП одним із ключових моментів є профілактика тромбоемболії як основного ускладнення, що впливає на тривалість та якість життя хворого.

У разі відсутності механічного клапану серця або мітрального стенозу середнього чи тяжкого ступеня при ризику інсульту, залежно від наявності факторів ризику за шкалою CHA_2DS_2-VASc, розглядають призначення ОАК, зокрема вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів, або інноваційних оральних антикоагулянтів (НОАК), що є препаратами першої лінії у пацієнтів із неклапанною ФП (Ponikowski et al., 2016).

Наявні на ринку НОАК продемонстрували переваги щодо профілактики ішемічних подій та профілю безпеки. Але часто важко прийняти рішення щодо призначення лікування, оскільки ФП не завжди перебігає самостійно. У більшості випадків ФП поєднується з іншим захворюванням (артеріальною гіпертензією – 72%, СН – 46%, ІХС – 32%, ЦД – 21%, нирковою недостатністю – 15%, цереброваскулярними патологіями – 14%), що впливає на особливості антикоагулянтної терапії. Іншими словами, у реальному житті хворі на ФП – переважно літні люди, що мають коморбідні стани: 2 із 3 наших пацієнтів із ФП страждають на ХХН, а принаймні 1 із 3 – на ІХС (Alam et al., 2012).

Відомо, що у 48% випадків за наявності високого ризику відповідно до CHA_2DS_2-VASc та ≥2 балів лікарі приймають рішення не призначати НОАК, що впливає на обмеження клінічних даних щодо використання цих препаратів у пацієнтів старших вікових груп (Kakkar et al., 2013). Водночас усі НОАК досліджено у хворих >75 років, та було продемонстровано переваги препаратів над варфарином щодо профілю ефективності й безпеки (Ruff et al., 2014).

Суттєвим фактором ризику тромбоемболічних ускладнень у хворих на ФП є погіршення функції нирок: зниження кліренсу креатиніну на кожні 10 мл/хв збільшує вірогідність інсульту на 12% (Piccini et al., 2012). Також у пацієнтів із ХХН зростає ризик кровотеч, ІМ та смерті (Olesen et al., 2012). Поєднання інсульту / транзиторної ішемічної атаки в анамнезі та ХХН драматично збільшує імовірність повторного інсульту в осіб із неклапанною ФП (Piccini et al., 2013). При цьому застосування варфарину спричиняє розвиток дефіциту вітаміну К і кальцифікації ниркових артерій, погіршуючи функцію нирок (Holden, 2010; Bohm et al., 2015).

Спеціальне дозування препарату для пацієнтів із ХХН вивчали лише в дослідженні ROCKET AF (Patel, 2011). Було встановлено, що спеціальна доза ривароксабану 15 мг у пацієнтів із нирковою недостатністю асоціювалася зі зниженням відносного ризику небезпечних кровотеч порівняно з варфарином на 61% (Fox et al., 2011). Також результати продемонстрували достовірне зменшення вірогідності розвитку інсульту та системної емболії на тлі терапії ривароксабаном порівняно з варфарином в осіб із прогресуючим погіршенням функції нирок (Christopher, 2016).

Відповідно до рекомендацій ESC, у всіх пацієнтів із ФП рекомендовано оцінювати функцію нирок на підставі креатиніну сироватки крові або кліренсу креатиніну для виявлення хвороби нирок та корекції дози для терапії ФП (*I, A*). В усіх хворих, які отримують ОАК, слід аналізувати функцію нирок принаймні раз на рік для своєчасного виявлення ХХН (*IIa, B*) (Kirchhof et al., 2016).

Також лектор зауважив, що ЦД суттєво погіршує стан пацієнтів із ФП. Гіперглікемія чинить шкідливий вплив на судини, обмін ліпідів та коагуляцію. Зокрема, її мікросудинними ускладненнями є діабетична нефропатія, невропатія, ретинопатія, тоді як серед макросудинних виділяють ІХС, захворювання периферичних артерій, інсульт. Своєю чергою застосування такого НОАК, як ривароксабан сприяє зниженню СС-смерті в осіб із ФП та ЦД порівняно з варфарином (Bansilal, 2015; Ezekowitz, 2015; Brambatti, 2015).

Насамкінець лектор озвучив наступні висновки:

- при неклапанній ФП перевагу слід віддавати НОАК (Ruff et al., 2014);
- із віком для хворих на ФП зростає потреба в антикоагулянтній терапії (White, 1999);
- ефективність та безпека препарату Ксарелто (ривароксабану) вивчені на великій вибірці пацієнтів групи високого ризику як інсульту, так і кровотеч;
- при застосуванні Ксарелто відносний ризик фатальних кровотеч є нижчим на 61% в осіб із порушеною функцією нирок порівняно з варфарином (Patel et al., 2011);
- режим дозування Ксарелто залежить лише від кліренсу креатиніну і не залежить від інших факторів;
- Ксарелто порівняно з варфарином знижує СС-смертність у пацієнтів із ФП та ЦД (Brambatti, 2015).

Підготувала ***Олександра Демецька***

Довіра, заснована на доказах та досвіді*, у реальній клінічній практиці в профілактиці ішемічного інсульта у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь[1-3]

Доведений профіль ефективності у профілактиці інсульту та системної емболії при вдвічі меншому ризику фатальних кровотеч порівняно із варфарином[1]

Єдиний НОАК з проспективно дослідженою, спеціальною дозою для пацієнтів із порушенням функції нирок[*a,4]

x1 Просте та зручне дозування 1 раз на добу з високим рівнем прихильності пацієнтів[1,3]

КСАРЕЛТО®: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг.
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану;
Будь ласка, зверніть увагу! Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЄР». **Показання:** Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очах, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризма судин або значні за розміром внутрішньоспінальні або внутрішньоцеребральні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (енноксапарин, дальтепарин і т.п.), похідними гепарину (фондапаринукс і т.п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, апіксабан, дабігатран і т.п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефракційований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій. Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотечі, у тому числі цироз печінки класу В та С (за класифікацією Чайлда-П'ю). Діти віком до 18 років. Період вагітності або годування грудню. **Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** часті (частота від ≥1/100 до ≤1/10) – анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри), запаморочення, головний біль, очний крововилив (включаючи крововилив у кон'юнктиву), артеріальна гіпотензія, гематома, носова кровотеча, кровохаркання, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та животі, диспепсія, нудота, запор, діарея, блювання, свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербежу), висипання, екхімоз, шкірний та підшкірний крововиливи, біль у кінцівках, урогенітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), гарячка, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомленість та астенію), підвищення рівня трансаміназ, постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секреція з рани. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Особливості застосування/Застереження**: Упродовж періоду лікування рекомендується здійснювати клінічний нагляд, що відповідає практиці застосування антикоагулянтів. Ризик розвитку кровотечі. Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнтам, які приймають Ксарелто®, слід перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак кровотечі. Рекомендується з обережністю застосовувати препарат при захворюваннях, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку кровотеч. У випадку серйозної кровотечі застосування Ксарелто® слід припинити. **Дозування.** *Профілактика інсульту та системної емболії.* Рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 20 мг 1 раз на добу, ця доза також є максимально рекомендованою дозою. Лікування препаратом Ксарелто® слід проводити протягом тривалого часу за умови, що користь від профілактики інсульту та системної емболії переважає ризик розвитку кровотеч. У випадку пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку. *Лікування ТВ, ТЕЛА та профілактика рецидивів ТВ і ТЕЛА.* Протягом перших 3 тижнів для лікування гострого ТТВ і ТЕЛА рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 15 мг двічі на добу, після чого – по 20 мг Ксарелто® 1 раз на добу для тривалого лікування і профілактики рецидиву ТТВ та ТЕЛА згідно наведеного режиму застосування препарату.

	Режим дозування	Максимальна добова доза
1-21 день	15 мг двічі на добу	30 мг
22 день і далі	20 мг один раз на добу	20 мг

Тривалість лікування визначається індивідуально після ретельної оцінки користі від застосування та потенційного ризику розвитку кровотеч. Рішення про короткострокову терапію (принаймні протягом 3 місяців) приймається, виходячи з наявності тимчасових факторів ризику (наприклад, нещодавно перенесена операція, травма, іммобілізація), а стосовно довгострокової – на підставі стійких факторів ризику або ідіопатичного ТТВ чи ТЕЛА. У разі пропуску таблетки Ксарелто® по 15 мг під час лікування по 15 мг препарату двічі на добу (1-21 день) пацієнт повинен негайно прийняти дозу Ксарелто®, щоб забезпечити прийом 30 мг Ксарелто® на добу. У цьому випадку можна прийняти одночасно 2 таблетки по 15 мг. Наступного дня слід продовжити звичайний режим по 15 мг двічі на добу, як рекомендовано. У випадку пропуску прийому таблетки під час режиму лікування один раз на добу (22 день і далі) пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Таблетки слід вживати під час їжі. Для пацієнтів, які не мають змоги проковтнути цілу таблетку, препарат Ксарелто® може бути подрібнений та змішаний з водою або їжею м'якої консистенції, такою як яблучне пюре, безпосередньо перед прийомом перорально. Після призначення пацієнту таблеток Ксарелто® 15 мг чи 20 мг у подрібненому стані препарат у вказаному вигляді необхідно приймати у безпосередньому зв'язку з введенням їжі. Таблетки Ксарелто® у подрібненому вигляді можуть бути введені через шлунковий зонд. Правильне розташування зонду у шлунку має бути перевірено перед введенням Ксарелто®. Подрібнені таблетки слід вводити з невеликою кількістю води через шлунковий зонд, після чого зонд слід промити водою. Після призначення пацієнту таблеток Ксарелто® 15 мг або 20 мг у подрібненому стані, препарат у вказаному вигляді необхідно ввести через зонд одразу після ентерального харчування. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Заявник:** Байєр Фарма АГ, Мюллерштрассе, 170-178, 13342, Берлін, Німеччина. **Дата останнього перегляду інструкції** – 24.02.2016.

* Під виразом «докази та досвід» маються на увазі результати досліджень ROCKET AF та XANTUS

[a] У дослідженні ROCKET AF для пацієнтів із помірною нирковою недостатністю середнього ступеня (КлКр 30-49 мл/хв) доза Ксарелто® становила 15 мг.

Література:

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 2. Tamayo et al: Bleeding in rivaroxaban users with AF Clin. Cardiol. 38, 2, 63–68 (2015). 3. A. John Camm et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation, European Heart Journal 2015, doi: 10.1093; 4. Keith A.A. Fox, Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment, European Heart Journal (2011) 32, 2387–2394

LUA.MKT11.2017.0023

ТОВ «БАЙЄР»: 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01. www.bayer.ua