ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ДВОЙНАТА АНТИАГРЕГАНТНА ТЕРАПИЯ СЛЕД ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ – ПРЕДИКТОРИ ЗА ДЪЛГОСРОЧНА ПОЛЗА СЛЕД ПЪРВАТА ГОДИНА

А. Постаджиян[1], В. Велчев[1], Б. Финков[1], В. Гегусков[2, 3]

[1]Клиника по кардиология, УМБАЛ "Св. Анна" – София
[2]Клиника по кардиохирургия, УМБАЛ "Св. Анна" – София; [3]МУ – Плевен

DURATION OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME – PREDICTORS FOR LONG-TERM BENEFIT AFTER THE FIRST YEAR

A. Postadzhiyan[1], V. Velchev[1], B. Finkov[1], V. Gegouskov[2, 3]

[1]Department of Cardiology, UMHAT "Sv. Anna" – Sofia,
[2]Department of Cardiac Surgery, UMHAT "Sv. Anna" – Sofia; [3]Medical University – Pleven

Резюме. *Двойната антиагрегантна терапия след остър коронарен синдром (ОКС) е тема на многобройни дискусии в световен мащаб. Ние проследяваме актуалната световна литература, като се фокусираме основно върху предимствата и недостатъците на двойната антиагрегантна терапия и дългосрочните ползи за засегнатите пациенти.*

Ключови думи: *остър коронарен синдром, Аспирин, клопидогрел, антиагрегантна терапия*

Abstract. *The medical treatment with dual antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrome (ACS) is still a matter of ongoing discussions. We present a recent review of the literature and focus our interest on the advantages and drawbacks of dual antiplatelet therapy, its duration and the key benefits for these patients.*

Key words: *acute coronary syndrome, Aspirin, clopidogrel, antiplatelet therapy*

В основата на всеки остър коронарен синдром (ОКС) стои миокардна исхемия, провокирана от моментен или продължителен кислороден дефицит на сърдечния мускул. При повечето пациенти той е резултат от внезапна обструкция на една или няколко коронарни артерии и представлява сериозен здравословен проблем, който неразпознат навреме завършва със загуба на част от миокарда или смърт за пациента [1].

Три са основните форми на острия коронарен синдром, всяка от които налага спешна хоспитализация и незабавна инвазивна диагностика и проследяване:

• Нестабилна angina pectoris (с нормални нива на миокардните маркери)

• NSTEMI – реализиран миокарден инфаркт без ST-елевации в електрокардиограмата

• STEMI – реализиран миокарден инфаркт със ST-елевации в електрокардиограмата.

Един от ключовите въпроси, който възниква при всеки пациент след преживян ОКС, е вторичната профилактика и превенция, независимо дали в острата фаза е имплантиран стент, или не [2, 3]. Според съвременната медицинска литература и актуалните световни и европейски препоръки, вторичната ОКС профилактика трябва да съчетава няколко групи медикаменти (антиагрегант(и), бета-блокери, ACE инхибитори, статини, както и оптимален контрол на глюкозните нива) [1, 4]. В тази обзорна статия фокусът е върху двойната анти-

агрегантна терапия, препоръките за нейната продължителност, като се разглеждат основните фактори, които оказват влияние върху дългосрочната успеваемост при тези пациенти.

Антиагрегантни медикаменти. State of the Art…

Аспирин

„Aspirin for everyone!“ Това е сентенция от една съвсем актуална публикация от Оксфордски университет, публикувана в The Lancet през 2018 г. [5]. Тук авторите систематично анализират няколко мащабни проучвания с общо 117 279 пациенти, фокусирайки се основно върху първичната профилактика на сърдечно-съдови събития и/или сърдечно-съдова смърт. Относно ефективността на ежедневния еднократен прием и стандартната дозировка на ацетил-салициловата киселина те поставят няколко интересни хипотези. Ниските дози Аспирин (75-100 mg дневно) са доказано ефективни при пациенти с телесна маса 50-69 kg ($p < 0,0001$). Подобен кардиопротективен ефект не е документиран при пациенти с телесно тегло под 50 kg (Body Mass Index, BMI < 18,5 kg/m^2). При пациенти с телесна маса 70 и над 70 kg превантивният ефект е зависим от дозата на ежедневния прием. Ефективна и статистически значима превенция на сърдечно-съдови събития и/или сърдечно-съдова смърт е отбелязана при ежедневна доза от 325 mg Аспирин при пациенти с телесно тегло 70-89 kg и 500 mg при пациенти ≥ 90 kg ($p = 0,0005$). Като допълнителен благоприятен ефект авторите документират въздействие на Аспирина върху кумулативния 20-годишен риск за поява на колоректални карциноми при двата пола.

В исторически план използването на Аспирина като кардиопротективен медикамент е известно още от началото на XX век. В основата на неговото антиагрегантно действие е необратимото инхибиране на синтеза на тромбоксан A2 (TX_2) и простациклин (PGI_2) чрез блокиране на ензима циклооксигеназа (COX_1) [6, 7].

Допълнително се смята, че дългосрочният прием на Аспирин намалява неовераскуларизацията при различни туморни образувания, засягащи стомаха, дебелото черво, хранопровода, гърдата и белия дроб [6].

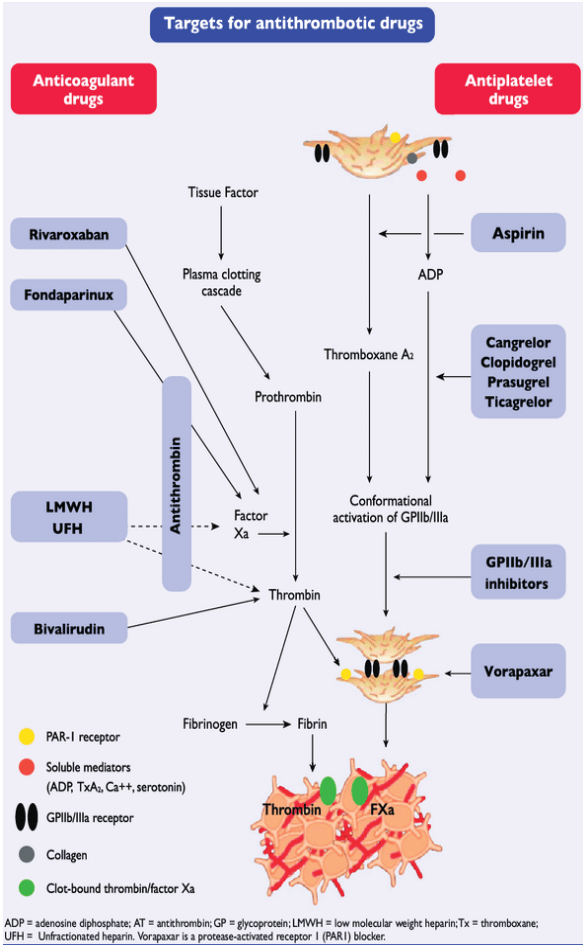
Употребата на Аспирин за вторична профилактика на сърдечно-съдови инциденти при пациенти с преживени коронарни или мозъчносъдови инциденти е безспорна. В световната литература са публикувани множество мащабни научни разработки в подкрепа на това твърдение [8-10]. Намаляването на последващи сърдечно-съдови събития е статистически сигнификантно и достига до 46% [9, 10]. Сравнени са дозировки < 75 mg, 75-150 mg и 162-325 mg Аспирин, които намаляват честотата на сърдечно-съдови инциденти съответно с 2,1, 4,3 и 3,3%, при сходен риск от големи кръвоизливи. В рандомизираното проучване CURRENT-OASIS 7 от 2008 г. са включени общо 25 086 пациенти с ОКС (STEMI и NSTEMI), при които се анализира ефектът на различните дозировки Аспирин в комбинация с клопидогрел [10, 11]. Не се установяват значими разлики при прилагането на Аспирин в ниски (75-100 mg дневно) и високи (300-325 mg дневно) дози, при документирана по-висока честота на кървене от гастроинтестиналния тракт при високите дози. Препоръчителната натоварваща доза е 150-300 mg Аспирин per os или 150 mg интравенозно.

Антагонисти на P_2Y_1 и P_2Y_{12} рецептори

Аденозиндифосфатът (ADP) играе ключова роля в тромбогенезата, като засилва тромбоцитната агрегация. Селективното, необратимо блокиране на тромбоцитните P_2Y_1 и P_2Y_{12} рецептори за ADP води до дозозависима супресия на тромбоцитната агрегация. Тази реакция е абсолютно независима от евентуално съпътстващо лечение с ацетил-салицилова киселина [12].

Клопидогрел

Клопидогрел се появява на болничния пазар през 1997 г. и принадлежи към групата на тиенопиридините. Той се приема per os в неактивна форма като премедикамент (prodrug) и подлежи на активиране посредством чернодробната система цитохром P 450. В активната си форма той необратимо инхибира тромбоцитните P_2Y_1 и P_2Y_{12} рецептори [13, 14]. Механизмът на действие на различни антиагрегантни препарати е изобразен на фиг. 1.



Фиг. 1. *Механизъм на действие при различните антиагреганти [1]*

Клопидогрел години наред е най-предпочитаният тиенопиридин и е залегнал в редица препоръки за двойна антиагрегантна терапия (в комбинация с Аспирин) при пациенти с ОКС, редуцирайки сигнификантно следващи исхемични инциденти [12-15]. Препоръчителната натоварваща доза е 300-600 mg per os, след което се преминава на 75 mg дневно. Успоредно с добрите първоначални резултати при около 10% от пациентите с ОКС се констатира повторен сърдечно-съдов инцидент в рамките на 1 година с тромбоза на стента при 2% от тях [16]. Честотата на тези „резистентни“ пациенти, или т.нар. non-responders, варира между 5 и 40%, като най-съществени причини за това са генетични (полиморфизъм) или вътреклетъчни фактори, или взаимодействие с други медикаменти (напр. омепразол) [13,15].

Прасугрел

Прасугрел е тиенопиридин от трето поколение и е значително по-бърз и по-мощен антиагрегант от клопидогрел [4, 13]. След анализ на едно от най-мащабните проучвания, свързано с използването на прасугрел (TRITON-TIMI 38), изпъкват неговите доминиращи характеристики [17, 18]. Основна индикация за неговото използване е ОКС с предвидена перкутанна коронарна интервенция (PCI). В сравнение с клопидогрел прасугрел сигнификантно редуцира честотата на сърдечно-съдова смърт, миокардни инфаркти, исхемични инсулти, ин-стент тромбози, спешни оперативни реваскуларизации, но при повишен риск от големи кръвоизливи (1.13% при прасугрел и 2.35% при клопидогрел, HR 0.48, $p < 0.0001$). Тези негови предимства се документират още през първите 3 дни от началото на болничния престой и се запазват до края на проследяването [4, 13, 17, 18]. Най-застрашени от церебрални кръвоизливи са пациенти с анамнеза за прекарани мозъчен инсулт или преходна хеморагия. Прасугрел не се препоръчва при пациенти с тегло под 60 kg и възраст над 70 год. [1, 4, 13]. Препоръчителната натоварваща доза е 60 mg per os, след което се преминава на 10 mg дневно. Първата апликация на прасугрел е препоръчително да се направи едва след проведена селективна коронарна ангиография (СКАГ), защото, ако впоследствие пациентът е показан за спешна оперативна реваскуларизация, рискът от фатална периоперативна хеморагия е неоправдано висок [4]. Ако пациентът е показан за хирургия, окончателното излъчване на прасугрел от организма отнема около 7 дни [1, 13].

Тикагрелор

Тикагрелор е антиагрегант от по-ново поколение, който подобно на клопидогрел и прасугрел инхибира тромбоцитните P_2Y_1 и P_2Y_{12} рецептори. За разлика от тях обаче инхибирането е обратимо [4, 13]. След еднократна натоварваща доза от 180 mg per os се преминава на поддържаща доза от 2 x 90 mg дневно, тъй като времето му на полуразпад варира между 6 и 12 часа [1, 13]. Подобно на прасугрел неговото действие настъпва бързо, до 30 минути след първата апликация, и достига своя пик на инхибиране на тромбоцитната агрегация в рамките на 2 часа [13]. Според едно от най-ма-

щабните проучвания с тикагрелор – PLATO, препаратът е доказано по-добър от клопидогрел относно намаляването на честотата на сърдечно-съдова смърт, миокардни инфаркти и исхемични инсулти във всички подгрупи (консервативно лечение, планирана PCI, коронарна хирургия) [19, 20]. Не се установени сигнификантни разлики относно хеморагичните усложнения при двата препарата, но в групата на тикагрелор честотата на оперативни и неоперативни големи/фатални кръвоизливи е по-висока. Тикагрелор е противопоказан при предходен хеморагичен инсулт или чернодробна недостатъчност. Неговото влияние върху бъбречната функция, дори при креатининов клирънс под 60 ml/min, е незначително в сравнение с клопидогрел [13]. Като съпътстващи негативни ефекти, наблюдавани при лечението с тикагрелор, са документирани диспнея без бронхоспазъм (неизяснен механизъм), по-висока честота на появяване на камерни паузи и повишаване на стойностите на пикочна киселина [1, 4]. Времето за пълна екскреция на тикагрелор от организма е около 5 дни.

Кангрелор

Относно химичния си състав кангрелор е аналог на аденозинтрифосфата (ATP). Той се свързва с висок афинитет с P_2Y_{12} рецептора на тромбоцитната мембрана и обратимо инхибира ADP-зависимата тромбоцитна агрегация [1, 13]. Най-съществено предимство на кангрелор като антиагрегант е неговото ултракъсо време на полуразпад (около 3-6 минути). Той се прилага само интравенозно – първоначален болус от 30 μg/kg, а след това продължителна инфузия от 4 μg/kg/min за 2-4 часа след PCI. Основно негово приложение е в рамките на предоперативната подготовка при пациенти с ОКС [21]. Венозната инфузия от 0,75 μg/kg/min се спира 1-6 часа преди хирургичната интервенция.

Комбинирана антиагрегантна терапия

Двойната антиагрегантна терапия (DAPT – Dual Antiplatelet Therapy) при всички форми на ОКС е отдавна утвърден „златен стандарт“. Кога е оптималният момент за стартиране на антиагрегантната терапия, с кои препарати и в каква последователност все още предстои да бъде изяснявано в детайли. Аспиринът е задължителен. Прасугрел и тикагрелор със сигурност са по-добрият избор от клопидогрел. Тикагрелор е препоръчан за всички форми на ОКС независимо дали планираният подход е инвазивен, или консервативен. Клопидогрел е показан само в случаите, когато прасугрел и тикагрелор са недостъпни или контраиндикирани, или при пациенти в напреднала възраст. Лечението с прасугрел се стартира едва когато актуалната коронарна анатомия е ясна и се предвижда PCI. В таблици 1 и 2 са систематизирани актуалните и утвърдени препоръки за антиагрегантната терапия при пациенти с ОКС [1, 13].

Таблица 1. *Препоръчителна антиагрегантна терапия при NSTEMI-ОКС*

1. ***Аспирин*** – дългосрочно при всички пациенти (натоварване със 150-300 mg, после 75-100 mg/ден)
2. ***P_2Y_{12} инхибитори*** допълнително към Аспирин за 12 месеца, ако няма риск от кървене
   - ***Прасугрел*** – при ясна анатомия и планирана PCI (ако не е контраиндикиран), или
   - ***Тикагрелор*** – при умерен до висок риск от исхемия независимо от стратегията, или
   - ***Клопидогрел*** – само ако прасугрел и тикагрелор са недостъпни или контраиндикирани
3. ***GPIIbIIIa инхибитори*** – само в ситуации тип bail-out или тромботични усложнения

Таблица 2. *Препоръчителна антиагрегантна терапия при STEMI-ОКС*

1. ***Аспирин*** – дългосрочно при всички пациенти (натоварване със 150-300 mg, после 75-100 mg/ден)
2. ***P_2Y_{12} инхибитори*** допълнително към Аспирин за 12 месеца, ако няма риск от кървене
   - ***Прасугрел*** – при ясна анатомия и планирана PCI (ако не е контраиндикиран), или
   - ***Тикагрелор*** – при умерен до висок риск от исхемия независимо от стратегията, или
   - ***Клопидогрел*** – само ако прасугрел и тикагрелор са недостъпни или контраиндикирани
3. ***GPIIbIIIa инхибитори*** – само в ситуации тип „bail-out“ или тромботични усложнения
4. Предварително използване на GPIIbIIIa инхибитори – при пациенти с висок риск преди PCI

Относно продължителността на DAPT литературните данни са оскъдни. Принципно е препоръчително тя да продължи 12 месеца. От анализа на данните от няколко по-мащабни и високостойностни научни разработки става ясно, че удължаването на DAPT с допълнителни 12 или повече месеци носи своите предимства и недостатъци. Mauri и сътрудници сравняват 12 с 30 месеца DAPT (клопидогрел/прасугрел vs. плацебо), което е

свързано със значимо редуциране на честотата на инстент тромбозите (0.4% vs. 1.4%; HR 0.29, p < 0.001) и на миокардните инфаркти (2.1% vs. 4.1%; HR 0.47, p < 0.001) в групата на тиенопиридините. Допълнително, в тази група са увеличени значимите кръвоизливи (2.5% vs. 1.6%; HR 1.61, p < 0.001), докато смъртността в двете групи е абсолютно съпоставима (2.0% vs. 1.5%; HR 1.61, p = 0.001) [22]. Един друг метаанализ включва 32 287 пациенти, като сравнява утвърдената 12 месечна продължителност с по-къси срокове (4-12 месеца). От резултатите става ясно, че в групата с 12 месеца DAPT общата смъртност е сигнификантно по-висока, докато кардиоваскуларната смъртност е сходна в двете групи [23]. В проучването PEGASUS-TIMI 54 се рандомизират 21 162 пациенти, разделени в 3 групи (тикагрелор в дозировка 2 x 90 mg, 2 x 60 mg и плацебо). При анализ след период от 33 месеца се установява значително редуциране на кардиоваскуларната смъртност и миокардните инфаркти в групите с тикагрелор и сигнификантно по-висока честота на големи хеморагични инциденти (2.60% с 90 mg, 2.30% с 60 mg тикагрелор и 1.06% с плацебо, p < 0.001) [23].

DAPT при пациенти с ОКС вече многократно е доказала своята ефективност. Научните данни относно нейната продължителност са все още тема на многобройни дискусии. Актуалните препоръки варират между 3 и 12 месеца. Удължаването на този период несъмнено е свързано с по-голяма сигурност за пациента относно последващи съдови инциденти, миокарден инфаркт, инстент тромбози или сърдечна смърт. Но не са малко и публикациите, които демонстрират 1,5 до 2,5 пъти по-висока честота на големи/фатални хеморагични инциденти. Затова продължаването на DAPT над 12 месеца е индивидуално решение, съобразено със съдовия статус на конкретния пациент, с неговите придружаващи заболявания и рисков профил.

Библиография

1. Roffi, M, Patrono C, Collet J-P et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J, 2016, 37, 267-315.
2. Horstick, G. Prävention nach akutem Koronarsyndrom. Dtsch Med Wochenschr 2014;1390: S43-S46.
3. Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Deutschen Verband für Gesundheitssport und Sporttherapie (DVGS), Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP). Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Clin Res Cardiol 2009; 041-44.
4. Darius, H, Rupprecht, H.-J, Genth-Zotz, S et al. Antithrombotische Therapie bei akutem Koronarsyndrom. Dtsch Med Wochenschr 2014;1390: S17-S22.
5. Rothwell, PM, Cook, NR, Gaziano, JM et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2018; 392: 387-99.
6. Постаджиян, А. Аспирин – първична и вторична профилактика на сърдечно-съдовите заболявания.
7. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. Eur Heart. 2011;32:2922-2932.
8. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373: 1849-60.
9. Mehta, S. Aspirin for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. Ann. Intern. Med.150,2009,414-416.
10. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S. et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl JMed 2010;363:930-942.
11. Mehta, SR et al. CURRENT-OASIS 7 Steering Committee. A randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. Am. Heart J.156, 2008, 1080-1088.
12. Storey, RF, Newby, LJ, Heptinstall, S. Effects of P2Y(1) and P2Y(12) receptor antagonists on platelet aggregation induced by different agonists in human whole blood. Platelets, 2001, 12, 443-447.
13. Dash, D. Current Status of Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome. Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry, 2015, 13, 40-49.
14. Chen, ZM, Jiang, LX, Chen, YP. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet, 2005, 366, 1607-1621.
15. Angiolillo, DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernado, E et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: Clinical implications, management, and future perspective. J. Am. Coll. Cardiol., 2007, 49, 1505-1516.
16. Parodi G., Marcucci R., Valenti R. et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. JAMA 2011;306:1215-1223.
17. Waviott, S.D., Braunwald, E., McCabe, C.H. et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38, a subanalysis of a randomized trial. Lancet, 2008, 371:1353-1363.

18. Murphy, SA, Antman, EM, Wiviott, SD et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. Eur. Heart J., 2008, 29, 2473-2479.
19. Wallentin, L, Becker, RC, Budaj, A. et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med., 2009, 361, 1045-1057.
20. Held, C, Asenblad N, Bassand, JP. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. J. Am. Coll. Cardiol., 2011, 57672-57684.
21. Angilillo, DJ, Firsttenberg, MS, Price, MJ. et al. BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: A randomized controlled trial. JAMA, 2012, 307,265-274.
22. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014;371:2155-2166.
23. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2015;350:h1618.
24. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;372:1791-1800.
25. Kim BK, Hong MK, Shin DH et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET trial (real safety and efficacy of 3-month dual antiplatelet therapy following endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). J Am Coll Cardiol 2012;60:1340-1348.

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Арман Постаджиян, дм
e-mail: armanp@abv.bg

Address for correspondence:

Prof. Arman Postadjian, MD, PhD
e-mail: armanp@abv.bg

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

http://www.medun.acad.bg/cmb_htm/CML_redakcionno-izdatelski-otdel.html

АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2019

Заглавие	Периодичност	Годишен абонамент в лв.
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	3	30
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	20
Ендокринни заболявания	3	21
Медицински мениджмънт и здравна политика	4	28
Медицински преглед	6	60
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	6	60
Сестринско дело	3	30
Сърдечно-съдови заболявания	3	30

За контакти:

Д. Андреева, Сн. Стоянова, Й. Везирова
ОТДЕЛ НАУЧНА МЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ
(сградата пред Администрацията на Александровска болница)
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
бул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София
✆ 02 952-59-20, 02 952-05-15, 02 952-16-45, 02 952-23-93
Стойността на абонамента може да се преведе и с пощенски запис, или по сметка ЦМБ – IBAN BG 31 BPBI 7940 3163 9820 01, ЮРОБАНК И ЕФ ДЖИ БЪЛГАРИЯ, BIC код: BPBIBGSF, Номер по ДДС: 831385737.