

# ЗАСТОСУВАННЯ ДИКЛОФЕНАКУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕВМАТИЧНОГО БОЛЮ

Диклофенак є одним із найчастіше застосовуваних нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні болю, викликаного ревматичними захворюваннями. Результати численних досліджень доводять, що, призначаючи згаданий препарат, лікар має враховувати як індивідуальні особливості пацієнта, так і можливість обирати з багатьох доступних нині на фармацевтичному ринку лікарських форм цього засобу. До вашої уваги представлено огляд статті J. Kołodziejcka, M. Kołodziejczyk «Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases», опублікованої в журналі *Reumatologia* (2018; 56, 3: 174–183), у якій обговорюються особливості застосування диклофенаку при лікуванні ревматичного болю.

**З**ахворювання кістково-м'язової системи уражають 70 % населення старше 50 років. Для знеболання або принаймні зменшення болю, спричиненого ревматичними захворюваннями застосовують лікування, спрямоване на підтримання ремісії. Часто аналгетики вважають засобом додаткової терапії. Протягом усіх етапів лікування болю їх призначають у комбінації із седативними препаратами, антидепресантами та протипілептичними засобами, які сприяють зменшенню дози аналгетика. Якщо хронічний біль оцінено щонайменше у 50 % відсотків за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ: 0–100 мм), є підстави для призначення опіоїдів (Niedziałek and Tlustochowicz, 2012).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є різноманітною за фармакокінетикою та фармакодинамікою групою засобів, які чинять вплив на різні форми циклооксигенази (ЦОГ) і відрізняються за механізмом дії, розподілом за вогнищами запалення та періодом напіввиведення. Доступні на ринку фармакологічні препарати різняться також за технологіями виготовлення та лікарськими формами. Щоб відшукати найбезпечніший і найефективніший засіб, нині активно проводять дослідження (Pereira-Leite et al., 2013). НПЗП ефективні за різних показань. У ревматології їх застосовують для лікування низки захворювань, зокрема ревматоїдного артрити, червоного вовчаку, псоріатичного артрити, анкілозуючого спондиліту, подагри та ревматичної гарячки (Międzyborski, 2004; Rupiński, 2017; Rajtar-Cynke, 2015).

## Ефективність диклофенаку

2017 року було опубліковано результати порівняння різних препаратів і дозувань при лікуванні болю внаслідок остеоартрити (Costa et al., 2017). Аналіз проводили на основі публікацій Центрального Кокранівського реєстру контрольованих досліджень, починаючи з 1980 до 2015 року, у яких основна група становила щонайменше 100

пацієнтів. Загалом проаналізовано 8 тис. 973 публікації з даними щодо 58 тис. 451 пацієнта. Порівнювали ефективність парацетамолу та інших НПЗП (зокрема напроксен, ібупрофен, диклофенак, целекоксиб, луміракоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб у різних дозах). Порівняння проводили між групами препаратів та з групою плацебо.

Встановлено, що диклофенак у дозуванні 150 мг на добу є найефективнішим для лікування болю при остеоартриті (ОА) і має перевагу над широко застосовуваними НПЗП (зокрема ібупрофен, напроксен та целекоксиб) у максимальних дозах. Ефективність еторикоксибу в максимальній дозі 60 мг на добу при лікуванні болю є порівнянною з дією диклофенаку в дозуванні 150 мг на добу, проте вплив першого на порушення фізичних функцій досі не визначений. Автори зазначають, що, відповідно до інформації про профіль безпеки диклофенаку, дозу препарату слід визначати для кожного пацієнта індивідуально (Costa et al., 2017).

В іншому рандомізованому контрольованому метааналітичному дослідженні на основі публікацій баз даних Embase, Ovid Medline, Ovid Medline In-Process & Other Non Indexed Citations також було продемонстровано ефективність диклофенаку (Pavelka, 2012). Аналіз включав дані 263 статей, опублікованих після 1999 року. У дослідженнях переважно порівнювали терапевтичну ефективність диклофенаку та інших препаратів: еторикоксибу, целекоксибу, луміракоксибу, рофекоксибу, ацеклофенаку, декскетопрофену, етодолаку, лорноксикаму, мелоксикаму, набуметону, німесуліді, ацетамінофену (парацетамолу), трамадолу, діаперейну та оксацептолу. За висновками авторів, у більшості досліджень доведено, що ефективність диклофенаку в терапевтичній дозі є такою самою, як в інших вищезгаданих препаратів і не нижчою, ніж у новіших аналгетичних засобів.

Отже, було підтверджено статус диклофенаку як препарату вибору при лікуванні ОА (Pavelka, 2012).

Таблиця 1. Порівняння ефективності лорноксикаму, ацеклофенаку та диклофенаку

Препарат	Середнє значення показника за ВАШ ± SD						
	Кількість пацієнтів	Початок лікування	Кількість пацієнтів	Перший тиждень	Кількість пацієнтів	Другий тиждень	Зменшення, %
Лорноксикам	50	4,16 ± 1,63	50	2,15 ± 1,46	41	1,42 ± 1,25	48
Ацеклофенак	50	4,34 ± 1,67	50	1,91 ± 1,24	39	1,03 ± 0,94	56
Диклофенак	50	4,48 ± 1,35	50	2,07 ± 1,14	38	1,03 ± 0,97	62

Примітки: ВАШ — візуальна аналогова шкала; SD — стандартне відхилення.

Адаптовано згідно з P. Supranowicz Ocena przydatności analogowej skali wizualnej (VAS) do mierzenia postawy młodzieży wobec zachowań szkodliwych dla zdrowia. *Przeegl Epidemiol.* 2003. Vol. 57. P. 541–551.

Таблиця 2. Ефективність пригнічувального ефекту ацеклофенаку, 4'-гідроксиацеклофенаку, диклофенаку та 4'-гідроксидиклофенаку на ЦОГ-1 та ЦОГ-2 за результатами коротко- та довготривалого досліджень *in vitro*

Субстанція чи метаболіт	Короткотривалий тест		Довготривалий тест	
	IK50 ЦОГ-1, мкмоль/л	IK50 ЦОГ-2, мкмоль/л	IK50 ЦОГ-1, мкмоль/л	IK50 ЦОГ-2, мкмоль/л
Ацеклофенак	Не пригнічує*	Не пригнічує*	3,59 ± 0,54	1,65 ± 0,46
4'-Гідроксиацеклофенак	Не пригнічує*	Не пригнічує*	12,73 ± 3,53	25,35 ± 7,98
Диклофенак	0,43 ± 0,13	0,0054 ± 0,0028	0,16 ± 0,03	0,024 ± 0,007
4'-Гідроксидиклофенак	8,28 ± 0,93	0,72 ± 0,40	1,63 ± 0,56	0,76 ± 0,03

Примітки: IK50 — концентрація інгібування на 50 %; \* недостатній ефект пригнічення при концентрації до 100 мкмоль/л.

Адаптовано згідно з B. Hinz et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther.* 2003. Vol. 74. P. 225–235.

У дослідженні Patnaik et al. (2012), присвяченому порівнянню ефективності лорноксикаму, ацеклофенаку та диклофенаку у пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату, було сформовано 3 групи по 50 пацієнтів, які приймали препарати у дозах 4, 100 та 50 мг відповідно двічі на добу після їди. Було проведено порівняльну оцінку ефективності анальгетичних препаратів за рівнем болю, визначеним з допомогою ВАШ, на початку дослідження та надалі щотижня протягом 3 тижнів (Supranowicz, 2003). Результати продемонстрували, що всі три препарати мають порівнюваний анальгетичний ефект (табл. 1).

Найчастіше порівнюють ефективність диклофенаку та ацеклофенаку через подібність їхньої структурної будови та механізмів дії (Henrotin et al., 2001). У дослідженнях B. Hinz et al. (2003) оцінювали біотрансформацію ацеклофенаку до метаболітів, зокрема 4'-гідроксиацеклофенак, диклофенак та 4'-гідроксидиклофенак, що сприяють пригніченню ізоферментів ЦОГ у дослідях *in vitro* та *ex vivo*. Короткотривалі тести *in vitro* продемонстрували, що ні ацеклофенак, ні 4'-гідроксиацеклофенак не впливають на ЦОГ-1 та ЦОГ-2, тоді як 4'-гідроксидиклофенак і диклофенак пригнічують обидві ізоформи. У довготривалому дослідженні *in vitro* як ацеклофенак, так і 4'-гідроксиацеклофенак пригнічували вказані ізоформи ЦОГ, проте цей ефект супроводжувався паралельною трансформацією метаболітів у диклофенак та 4'-гідроксидиклофенак відповідно. Так, у порівняльних дослідженнях ацеклофенаку та диклофенаку встановлено максимальну концентрацію диклофенаку в плазмі після застосування як ацеклофенаку, так і диклофенаку — 0,39 та 1,28

мкмоль/л відповідно. Цих концентрацій достатньо для досягнення ступеня пригнічення ЦОГ-2 на понад 97 % (50 % пригнічення досягають при рівні концентрації 0,024 мкмоль/л). Ці результати однозначно довели, що пригнічення ізоферментів ЦОГ ацеклофенаком досягається завдяки його перетворенню на диклофенак. У таблиці 2 проілюстровано потенційний пригнічувальний ефект досліджуваних препаратів та їхніх метаболітів на ЦОГ за результатами коротко- та довготривалих досліджень (Hinz et al., 2003). На підставі дослідження механізмів, які лежать в основі дії ацеклофенаку на первинну культуру синовіальних клітин, отриманих від 10 пацієнтів із ревматоїдним артритом, доведено, що ацеклофенак та 4'-гідроксиацеклофенак, основні сполуки, виявлені в крові людини, не мають інгібувального впливу на активність ЦОГ або експресію ЦОГ у культурі клітин (Yamazaki, 1999).

Ацеклофенак та 4'-гідроксиацеклофенак гідролізувався в синовіальних клітинах хворих на ревматоїдний артрит до інгібіторів ЦОГ: диклофенаку та 4'-гідроксидиклофенаку відповідно. Оскільки потужність дії ацеклофенаку і 4'-гідроксиацеклофенаку на продукцію простагландину E2 пропорційно залежала від гідролітичної активності в препаратах синовіальних клітин пацієнтів із ревматоїдним артритом, дослідники припустили, що інгібувальна дія цих сполук на продукцію простагландину E2 зумовлена процесом гідролізу в клітинах.

Отримані результати продемонстрували, що інгібувальна активність ацеклофенаку та його основного метаболіту 4'-гідроксиацеклофенаку в крові людини на продукцію простагландину E2 зумовлена не інгібуванням

експресії та активності ЦОГ обома речовинами, а їхнім гідролізом до активних метаболітів — диклофенаку та 4'-гідроксидиклофенаку. Тобто ацеклофенак належить до НПЗП, що пригнічують продукцію простагландину E<sub>2</sub>, а його інгібувальний ефект підсилюється гідролітичною активністю в місці запалення (Yamazaki 1999).

### Побічні ефекти диклофенаку

НПЗП притаманний чітко визначений механізм дії, який робить їх терапевтично високоефективними, але й зумовлює побічні ефекти, зокрема при пероральному застосуванні. За оцінками, близько 21–25 % відомих побічних реакцій на лікарські препарати зумовлені саме НПЗП. Найчастішими, особливо при тривалому прийманні препаратів із групи НПЗП, є розлади з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), нирок, серцево-судинної та центральної нервової системи. НПЗП значно варіюють щодо побічних ефектів, протипоказань та обмежень застосування (Kowalski et al., 2011; Lisowska et al., 2006; Tatarkiewicz, 2004; Zaremba et al., 2012; Welnicki & Mamcarz 2012).

Добре відомо про вплив НПЗП на верхні відділи ШКТ, також на тонкий і товстий кишківник та інші ділянки ШКТ. Їх прийом може призводити до перфорації, виразкування та утворення стриктур у тонкій кишці, які потребують оперативного втручання, а також до ентеропатії — запалення, супроводжуваного втратою білків і крові через кишечник. Препарати зазначеного класу можуть викликати загострення супутніх захворювань кишківника або навіть індукувати первинні епізоди запальних захворювань кишечника. Крім того, після прийому препаратів із групи НПЗП можливі ураження печінки. В метааналітичному дослідженні ризику розвитку гепатотоксичності при вживанні целекоксибу, еторикоксибу та диклофенаку встановлено статистично значущий рівень гепатотоксичності лише у 8 із 18 клінічних випробувань (Sriuttha et al., 2018).

Інше епідеміологічне дослідження диклофенаку не встановило його статистично значущої гепатотоксичності (Rubenstein and Laine, 2010). Слід додати, що ці дослідження базувалися на різних критеріях включення — від пошкодження печінки через збільшення активності ферментів до тяжкого ураження, що стало причиною госпіталізації. Результати досліджень побічних ефектів є досить суперечливими. Так, у дослідженні, у якому пацієнти приймали целекоксиб чи диклофенак у поєднанні з омепразолом ризик виникнення побічних реакцій становив 0,9 і 3,8 % відповідно, спостерігалися кровотечі, стриктури, перфорації верхнього відділу ШКТ і тонкого й товстого кишечника, клінічно значуща анемія (Regula, 2010).

У дослідженнях на тваринних моделях встановлено, що інгібітори протонної помпи не надають жодних терапевтичних переваг, та більше, можуть посилювати спричинену НПЗП ентеропатію (Wallace et al., 2011). Результати дослідження за участю пацієнтів підтвердили, що комбінація НПЗП та інгібітора протонної помпи не дає значущого ефекту щодо захисту від пошкодження тонкого кишечника. Ендоскопічне відеодослідження продемонструвало, що у здорових добровольців, які отримували комбінацію вказаних препаратів упродовж 2 тижнів, спостерігали високу частоту ураження ШКТ (55–75 %) (Świąćicki and Antonienko, 2014).

Як бачимо, лікування НПЗП обмежене можливим розвитком побічних ефектів, тому пацієнтам із кардіоаскулярними порушеннями слід уникати застосування коксибу, диклофенаку та ібупрофену у високих дозуваннях (Rell, 2014). Огляд 138 рандомізованих клінічних досліджень із загальною участю 145 тис. 373 пацієнтів засвідчив, що високі дози коксибу, як і диклофенаку, пов'язані зі зростанням частоти ускладнень з боку серцево-судинної системи, зокрема інфаркту міокарда (Trelle et al., 2011). Наймасштабніший метааналіз даних досліджень щодо кардіоаскулярного ризику, спричиненого НПЗП, включав результати 280 порівняльних контрольованих плацебо досліджень (124 тис. 513 пацієнтів) та 474 досліджень інших НПЗП для контрольної групи (229 тис. 296 пацієнтів). Продемонстровано, що диклофенак та ібупрофен у високих дозах призводять до зростання кардіоаскулярного ризику, порівняно з коксибом, тоді як напроксен є відносно безпечним у цьому відношенні (Bhala et al., 2013).

У метааналізі даних 21 дослідження за участю 2,7 млн пацієнтів, які отримували НПЗП, що включав 30 груп контролю, зафіксовано 184 тис. 946 скарг пацієнтів щодо ускладнень з боку серцево-судинної системи. Результати цього дослідження свідчать, що коксиб і диклофенак збільшують ризик розвитку таких побічних ефектів, а при прийомі ібупрофену та напроксену цей ризик нижчий. Відзначали зростання ризику як у пацієнтів з ускладненим анамнезом захворювань серцево-судинної системи, так і в осіб, які раніше не мали подібних проблем. Виявлено, що НПЗП підвищують ризик фібриляції передсердь (McGettigan and Henry, 2011). Пацієнти з ішемічною хворобою серця, котрі зазвичай отримують низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК), іноді потребують лікування НПЗП через наявне ревматичне захворювання. Хоча поєднання двох препаратів НПЗП є радше терапевтичним винятком, до того ж між прийомами кожного з препаратів слід робити інтервали до 2 годин (Rupiński, 2017; Rell, 2011). Більшість НПЗП знижують ефективність кардіологічної дози АСК шляхом оборотного блокування ділянок рецепторів ЦОГ. Крім того, певні НПЗП чинять вплив на антитромбоцитарну активність АСК, тоді як інші не виявляють такого ефекту. Перша група включає ібупрофен, напроксен, німесулід та піроксикам, при цьому найменший ризик взаємодії з АСК мають диклофенак і кетопрофен (Niedzialek and Tlustochowicz, 2012; Samborski et al., 2016).

Доведено взаємозв'язок між гострим ураженням нирок та дією НПЗП. Однак мало відомо про ризик, пов'язаний з окремими НПЗП, зокрема специфічними інгібіторами ЦОГ-2. У метааналітичному дослідженні публікацій баз даних Medline, Embase та Cochrane, оприлюдненому 2014 року, вчені мали на меті оцінити безпеку використання традиційних НПЗП і двох специфічних інгібіторів ЦОГ. Використовували у дослідженнях індометацин, піроксикам, ібупрофен, напроксен, суліндак, диклофенак, мелоксикам, рофекоксиб і целекоксиб. Не встановлено значних відмінностей щодо ступеня ризику гострого ураження нирок, пов'язаного з використанням традиційних НПЗП. Загалом коефіцієнти ризику були відносно стабільними і коливалися від 1,58 до 2,11. Не встановлено статистично значущої відмінності щодо коефіцієнтів ризику ( $p \geq 0,19$  при кожному порівнянні). Підвищений

ризик гострого ураження нирок виявлено при призначенні диклофенаку, мелоксикаму, рофекоксибу та целекоксибу, проте результати не є статистично достовірними (Ungprasert et al., 2015).

Диклофенак досить доступний на сучасному фармацевтичному ринку у різних лікарських формах із різноманітними шляхами введення, у вигляді різних сполук із солями калію та натрію (Joshi et al., 2017; Ali et al., 2016). Найчастіше диклофенак представлений у формі натрієвої солі.

### Місцеві форми диклофенаку

Лікування НПЗП за допомогою введення препарату через шкіру є альтернативою оральній та ін'єкційній формам. Застосування місцевих форм дає змогу зменшити системний вплив препарату, оскільки зменшується ризик розвитку ускладнень з боку ШКТ, кардіоваскулярних захворювань та порушень функції нирок. У разі використання місцевих форм побічні ефекти виникають у 10–15 % пацієнтів, зазвичай вони представлені легкими висипаннями та свербіжем у місці застосування (Неупетан, 2000).

Низький рівень побічних реакцій після місцевого введення препарату є особливо важливим при лікуванні хронічних станів. Введення через шкіру зручне для пацієнта та водночас є найменш інвазивним методом. Чинники, які впливають на всмоктування препарату через шкіру, включають властивості діючої речовини (ліпофільність, молекулярна маса, заряд), характеристики носія та лікарської форми, метод застосування та стан шкіри (Sznitowska, 2017).

Тому швидкість трансдермального проникнення диклофенаку може варіювати (Dehghanyar et al., 2004). Речовини, що підсилюють трансдермальне проникнення, підбір допоміжних засобів і реологічних параметрів лікарського препарату відіграють важливу роль у його фармакологічній і біологічній доступності.

Окремо вивчали роль допоміжних речовин у доставці лікарської речовини (Rainsford et al., 2008; Bookman et al., 2004). Також проводили дослідження за участю здорових волонтерів, щоб оцінити біологічну доступність місцевої форми натрієвої солі диклофенаку у формі 1 % гелю та аналогічної дози в оральній формі (Kienzler et al., 2010). Системне всмоктування при застосуванні місцевої форми було в 5–17 разів нижчим, ніж оральної. Доведено, що місцеве застосування підвищує концентрацію в сусідній жировій тканині та скелетних м'язах, порівняно з пероральною формою (Miyatake et al., 2009).

При високих концентраціях диклофенак має здатність блокувати натрієві канали, зумовлюючи місцеву анестезуючу дію (Chen et al., 1997). У дослідженні на тваринах встановлено, що антагонізм до N-метил-D-аспартатних рецепторів може також сприяти знеболювальному ефекту, пов'язаному з місцевим введенням диклофенаку (Dong et al., 2009). Є свідчення, що диклофенак може пригнічувати кальцієві канали L-типу, які відіграють важливу роль у сприйнятті болю (Yarishkin et al., 2009). У порівняльному дослідженні різних місцевих форм НПЗП у формі крему, гелю, пластиру та розчину в лікуванні болю при захворюваннях опорно-рухового апарату доведено перевагу місцевих форм над плацебо (Derry

et al., 2017). Найкращий терапевтичний ефект у цьому дослідженні фіксували для диклофенаку та кетопрофену. За місцевого застосування обох препаратів спостерігали перевагу при лікуванні гострого болю та нижчий рівень показника кількості пролікованих хворих на одного виликуваного (NNT) (Białecka et al., 2013). На підставі метааналізу 14 клінічних досліджень за участю 1 тис. 500 пацієнтів доведено ефективність місцевих форм введення НПЗП у лікуванні хронічного болю при скелетно-м'язових захворюваннях. При прийомі НПЗП упродовж двох тижнів фіксували статистично достовірне зменшення болю порівняно з плацебо у 50 % пацієнтів. У дослідженні не встановлено статистично достовірної різниці щодо ефективності його оральної та місцевої форм введення (Kwiatkowska et al., 2013).

Щодо безпеки та ефективності місцевої форми диклофенаку (1 % гелю) порівняно з оральною в пацієнтів віком від 25–64 років і > 65 років із діагностованою остеопатією колінних суглобів доведено перевагу саме місцевої форми. Пацієнти застосовували 4 г гелю двічі на добу протягом 12 тижнів. Ефективність оцінювали за індексом вираженості ОА Університетів Західного Онтаріо та МакМастера (WOMAC), значення якого ґрунтується на суб'єктивній оцінці власних скарг. Пацієнти оцінювали рівень болю (0–20 балів), фізичну активність (0–68 балів) і давали загальну оцінку захворюванню за ВАШ (0–100 мм).

Результати дослідження продемонстрували, що диклофенак у формі 1 % гелю ефективний та добре переноситься у дорослих незалежно від віку (Baraf et al., 2010).

### Висновки

У пацієнтів із ревматичними захворюваннями найчастіше застосовують неопіодні анагетика, зокрема парацетамол і нестероїдні протизапальні засоби. Дані багатьох метааналітичних досліджень свідчать, що диклофенак у терапевтичних дозах є високоефективним засобом лікування болю та відновлення порушеної фізичної функції при ревматичних захворюваннях.

З огляду на профіль безпеки диклофенаку, слід враховувати всі доступні відомості щодо безпеки лікарського засобу, а його дозування визначати для кожного пацієнта індивідуально. Терапевтичну ефективність пероральних лікарських форм диклофенаку встановлюють не лише дозою препарату, а й типом лікарської форми та відповідним вмістом допоміжних речовин. Для зменшення системного впливу застосовують різні форми препаратів, зокрема й місцеві.

Високу ефективність у терапії гострого болю та хронічних захворювань опорно-рухового апарату довели місцеві форми диклофенаку. Натомість швидкість трансдермального проникнення диклофенаку може змінюватися залежно від низки чинників, таких як його форма (крем, гель, пластир, розчин), наявність трансдермального підсилювача проникнення та допоміжних речовин, а також потенційні властивості основного препарату.

Підготувала *Галина Смолій*

①

# Раптовий біль?

Диклофенак – потужний удар по болю, перевірений часом

# Раптен!



- Швидко\*
- Зручно
- Економно

Склад: діюча речовина — диклофенак. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01AB05. Показання: больовий синдром у суглобах, хребті, невралгії, міалгії; після операцій і травм; ниркова та жовчна колики. Протипоказання: ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту у фазі загострення; вагітність; період годування груддю; дитячий вік. Побічні реакції: можливі нудота, біль в епігастрії, в окремих випадках ерозивні ураження слизової оболонки шлунка; алергічні реакції.

Рп №: UA/1785/02/01; UA/1785/03/01; UA/4606/01/01; UA/1785/01/01

\* Більш детально інформація в повній інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності виключно медичними і фармацевтичними працівниками.

\* Н.Н. Козачок, М.Н. Селяк. Лідер XXI века в лечении болевого синдрома УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 3 (77) – V/VI 2010

Представництво STADA України, 01004, Київ, вул. Велика Васильківська 9/2, офіс 52

Тел: +3(044)4594800

Факс: +3(044)4594602

kiev@stada.ua | www.stada.ua

STADA