



# Дієногест і його генеричний препарат у лікуванні ендометріозу

**Ендометріоз – це стан, за якого ендометріальна тканина, що зазвичай вистилає матку, розвивається за межами її порожнини в аномальних ділянках, як-от яєчники, маткові труби та черевна порожнина. В Україні (як і в усьому світі) ця патологія уражає ≈10% жінок, причому найбільша поширеність (30-50%) спостерігається серед пацієнок із репродуктивними порушеннями. У структурі гінекологічної захворюваності ендометріоз посідає 3-тє місце; його поширеність не має тенденції до зниження. Він є значним соціально-економічним тягарем, може бути як фізично, так і емоційно виснажливим, що значно погіршує якість життя жінки (Soliman A.M. et al., 2017; Ramin-Wright A. et al., 2018).**

Найрозповсюдженішими симптомами ендометріозу є біль, пов'язаний з менструацією, тобто дисменорея, диспареунія, дизурія, нециклічний тазовий біль; відомо, що патологія асоціюється з безпліддям. Окрім того, в жінок із таким розладом спостерігається вища поширеність системних супутніх захворювань, навіть незважаючи на те, що наразі незрозуміло, що саме сприяє розвитку цих станів: загальні нейроендокринні й імунні порушення чи високий рівень стресу (Jones G.T. et al., 2016). Достеменно відомо, що в таких хворих підвищений ризик запальних захворювань кишечника, як-от хвороба Крона, виразковий коліт, алергічних проявів (Bungum H.F. et al., 2014) та автоімунних захворювань, у т. ч. системного вовчака, ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена, розсіяного склерозу (Shigeshi N. et al., 2019).

Патофізіологія ендометріозу все ще є предметом дослідження, але відомо, що значну роль у цьому відіграє розвиток нейроендокринних та запальних процесів (Reis F.M. et al., 2020).

До основних патологічних механізмів, задіяних в ектопічному розташуванні клітин ендометрію, належать:

- ретроградна менструація – найприйнятніша теорія, згідно з якою фрагменти менструального ендометрію мігрують через фаллопієві труби до черевної порожнини, де вони імплантуються, проліферують і вживлюються в очеревину. Зворотний потік клітин ендометрію до малого таза є фізіологічним, що спричиняє активацію клітинно-опосередкованого імунітету, тоді як у пацієнок з ендометріозом гормональний вплив і генетичні / епігенетичні фактори визначають порушення цих механізмів, сприяючи виживанню клітин, проліферації, перитонеальній інвазії (Patel B.G. et al., 2018);

- судинні та лімфатичні поширення;

- метаплазія та епігенетичні зміни (Koninckx P.R. et al., 2019).

Ризик розвитку ендометріозу (здебільшого в схильних до нього жінок) є найвищим після менархе та після цього зменшується до найнижчого рівня впродовж 30 років (Amigo B. et al., 2022).

## Терапевтичні стратегії за ендометріозу

Ще декілька років тому підозра на ендометріоз була показанням до хірургічного втручання, яке вважалося радикальним лікуванням, але останні дані показали, що воно не вирішує патогенетичних механізмів. Під час нещодавніх досліджень учені підтвердили чіткий ендокринний патогенез ендометріозу, а також установили, що гормональна терапія зараз є наріжним каменем його лікування (Vannuccini S. et al., 2021). Вона сприяє обмеженню кількості хірургічних втручань через ризик рецидиву захворювання, хірургічних ускладнень (Ceccaroni M., 2019; Ianieri M.M., 2018) та негативного впливу на оваріальний резерв (Goodman L.R., 2016).

Наразі медикаментозна терапія вважається лікуванням першої лінії для більшості жінок з ендометріозом з метою полегшення симптомів, а також планування найадекватнішого часу операції, використання допоміжних репродуктивних технологій або запобігання післяопераційному рецидиву захворювання. Вибір найвідповіднішої терапії базується на інтенсивності болю, віці, бажанні завагітніти, впливі захворювання на якість життя кожної пацієнтки.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE, 2022), найчастіше для лікування ендометріозу використовують препарати, що пригнічують активності яєчників або діють безпосередньо на стероїдні рецептори й ферменти, наявні в ендометріозних ушкодженнях (Becker C.M. et al., 2022). До цих засобів, які згідно з результатами плацебо-контрольованих досліджень значно зменшують

інтенсивність болю, належать прогестагени, антипрогестагени, комбіновані оральні контрацептиви, агоністи гонадотропін-релізинг гормона (GnRH), антагоністи GnRH, внутрішньоматкові спіралі з левоноргестрелом, даназол, інгібітори ароматази (Murji A. et al., 2020).

## Дієногест – препарат вибору для зменшення симптомів ендометріозу

Дієногест (DNG) – похідне 19-нортестостерону; є унікальним селективним прогестиним IV покоління, який внесено до міжнародних рекомендацій як препарат першої лінії для тривалого лікування ендометріозу. Він зв'язується з рецептором прогестерону та за постійного прийому пригнічує системну секрецію гонадотропіну і чинить місцеву антипроліферативну й протизапальну дію. Ці властивості сполуки відрізняють DNG від інших прогестинів такого самого класу. Він зазвичай добре переноситься пацієнтками, характеризується сприятливим профілем безпеки, антиандрогенною активністю, помірним зниженням рівня естрогенів та мінімальним впливом на метаболізм гормонів, вуглеводів і ліпідів.

Згідно з низкою доказів, DNG суттєво зменшує симптоми болю, пов'язані з ендометріозом, при тривалому лікуванні (Lee J.H. et al., 2018; Techatraisak K. et al., 2019). Під час проведення досліджень (Römer T. et al., 2018; Zakhari A. et al., 2020) учені встановили, що довгострокове (60-місячне) лікування ефективно зменшувало інтенсивність болю, пов'язаного з ендометріозом, і запобігало розвитку рецидиву болю після операції без серйозних побічних ефектів. DNG є ефективним у контролі болю, спричиненого ректовагінальним ендометріозом (Pavíková Z., 2019), ендометріозом сечового міхура (Maggiore L.R., 2017), ендометріозом заднього склепіння (Leonardo Pinto J.P., 2017) тощо.

З огляду на те що терапія ендометріозу може передбачати пригнічення рівня естрогенів за межами терапевтичного вікна (20-60 пг/мл), підтримка здоров'я кісток є важливим фактором контролю. Наприклад, аналоги GnRH, ефективні для полегшення болю, пов'язаного з ендометріозом, зумовлюють гіпоестрогенний стан, що спричиняє зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Лікування DNG пов'язано з помірним пригніченням естрогенів, але рівні залишаються в межах терапевтичного вікна, що запобігає втраті щільності кісткової тканини (Lang J. et al., 2018). Естрогени під час лікування підтримуються на рівні, який не стимулює ектопічного росту ендометрію, не спричиняючи при цьому симптомів перименопаузи, а також одночасно зменшує побічні ефекти, не впливаючи на ефективність терапії.

## Вибір препарату DNG

У 2020 році стали доступними генеричні препарати DNG, що сприяло зниженню вартості лікування. Наразі в Державному реєстрі лікарських засобів України міститься інформація про реєстрацію на території нашої країни генеричних препаратів DNG 10 закордонних та вітчизняних виробників. Значна кількість генериків ускладнює вибір для практикуючого лікаря: якому препарату віддати перевагу? Чи буде він ефективним для пацієнтки? Які побічні ефекти можуть виникнути? Чи можна бути впевненим у результаті терапії?

Загалом характеристики та фармацевтична якість генеричних препаратів регламентуються міжнародними стандартами, а також потребують надання доказів їхньої біоеквівалентності з оригінальними препаратами. На практиці це означає демонстрацію того, що ефекти генеричного препарату є схожими (але не обов'язково ідентичними) на такі

оригінального препарату. Однак немає реальних доказів того, що генеричні препарати є менш безпечними за оригінальні за умови, що вони обрані з розумом, беручи до уваги такі фактори, як добросовісність виробника, якість виробництва та пакування. Розглядаючи різні препарати, можна керуватися як власним досвідом, так і досвідом колег, який свідчить про те, що більшість лікарів, котрі щодня лікують українських жінок з ендометріозом, довіряють препарату Мітрен.

### Мітрен – DNG, який призначається найчастіше

Для дослідження споживання лікарських засобів із метою покращення практики їхнього призначення та раціонального застосування використовують так званий підхід DDD (defined daily dose – визначена добова доза). Ця методологія надання статистичних даних про споживання лікарських засобів, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я, дозволяє проводити порівняльні аналізи на міжнародному рівні. Згідно із зазначеним підходом оцінки призначень, в Україні серед генеричних препаратів DNG найбільшу довіру лікарів має Мітрен (ЗАТ «Фармліга», Литва). За даними проекту «Rx test – Моніторинг призначень лікарських засобів», Мітрен уже 6 місяців поспіль посідає перше місце за призначеннями серед препаратів DNG за кількістю DDD. Це свідчить про впевненість лікарів в очікуваному ефекті від застосування Мітрена та високу прихильність пацієнток до лікування саме цим препаратом DNG.

### Висновки

**1. Ендометріоз – поширена патологія в жінок репродуктивного віку, що з огляду на нейроендокринні ланки її патогенезу потребує довгострокового призначення гормональних препаратів**

**2. Сьогодні препаратом першого вибору є селективний прогестин IV покоління – DNG. Завдяки фармакологічному пригніченню осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники та помірному зниженню рівня естрогенів він послаблює симптоми ендометріозу, водночас не впливаючи на метаболізм гормонів і щільність кісткової тканини.**

**3. Найпопулярніший генеричний препарат DNG в Україні – Мітрен. Найбільша кількість призначень саме цього генерика DNG свідчить про довіру лікарів і впевненість в очікуваному терапевтичному ефекті.**

## Пряма мова: практикуючі лікарі про препарат Мітрен

«Зі слів пацієнтки, за прийому Мітрена її самопочуття стало набагато кращим порівняно із періодом прийому інших препаратів».

«Пацієнтка, 29 років, звернулася з кістою яєчника (ендометроїдною) діаметром 6 см. Після 6 місяців прийому Мітрена її діаметр зменшився до 1,4 см. Повний курс – повне одужання. Планує вагітність».

«Мітрен – препарат вибору за лікування ендометріозу. Європейська якість, адекватна ціна, задоволені пацієнти. Після курсу лікування вагітність настає без зайвий проблем».

«Багато моїх пацієнток успішно лікуються препаратом Мітрен. Відгуки лише позитивні. Якість препарату, ціна, відсутність будь-яких побічних ефектів. Як лікар я цілком задоволена результатами лікування».

Підготувала Юлія Котиківич

3

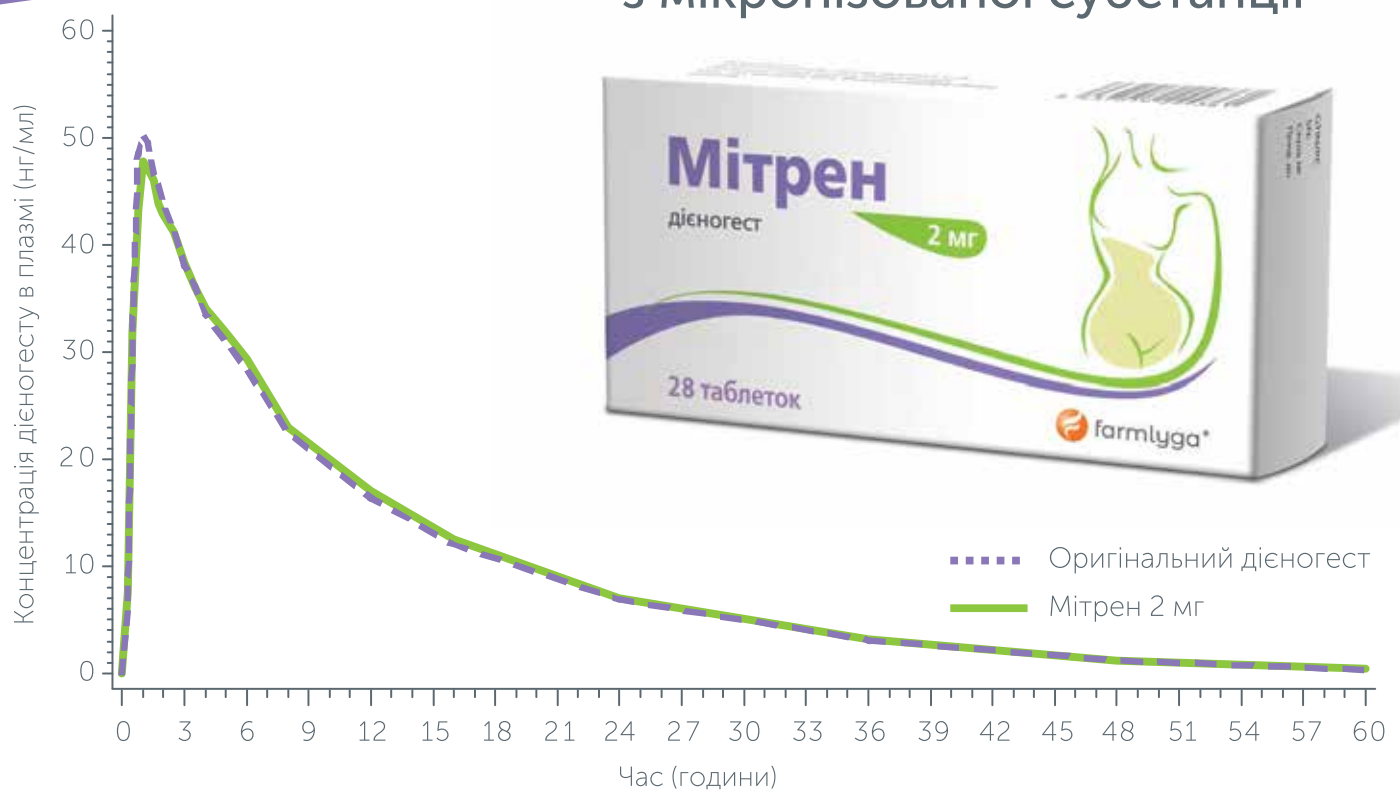
# Мітрен

дієногест

2 мг

## Біоеквівалентність доведена клінічно\*

Мітрен вироблений з мікронізованої субстанції



по 1  
таблетці



щодня  
без  
перерви



приблизно  
в один  
і той же час



незалежно  
від  
вживання їжі

**МІТРЕН (MITREN).** Склад. діюча речовина: дієногест; 1 таблетка містить дієногесту 2 мг. Лікарська форма. Таблетки. Показання. Лікування ендометріозу. Протипоказання. Венозна тромбоемболія в активній формі. Артеріальні або кардіова-скульярні захворювання нині, або в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда, цереброваскулярна подія, ішемічна хвороба серця). Цукровий діабет з ураженням судин. Тяжкі захворювання печінки нині або в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми. Пухлини печінки нині або в анамнезі (доброякісні або злоякісні). Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, залежні від статевих гормонів. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Побічні реакції. Часто (від  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ): підвищення маси тіла, пригнічений настрій, порушення сну, нервозність, зниження лібідо, зміни настрою, головний біль, мігрень, нудота, біль у животі, метеоризм, здуття живота, блювання, акне, алопеція, біль у спині, дискомфорт у молочних залозах, кіста яєчників, припливи, маткові/ вагінальні кровотечі, в т.ч. кровомазання, астеничні стани, дратівливість. Особливості застосування. Застереження. Оскільки Мітрен – препарат, що містить тільки прогестоген, вважається, що особливі застереження та заходи безпеки щодо застосування прогестинівмісних препаратів також стосуються цього препарату, хоча не всі застереження та запобіжні заходи ґрунтуються на відповідних результатах клінічних досліджень саме цієї речовини. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. Приймати по 1 таблетці щодня без перерви у застосуванні препарату приблизно в один і той же час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчилися, починати приймати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу. Прийом препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Застосування будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії препаратом Мітрен. Якщо необхідна контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад, бар'єрний метод). Термін придатності. 3 роки. Реєстраційне посвідчення: UA/17523/01/01. Наказ МОЗ №2852 від 23.12.2021. Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодію з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші властивості міститься в повній інструкції для медичного застосування препарату Мітрен. Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перелік інформаційних посилань: \* Study No.: 2011-2559 Mean Plasma Dienogest Concentration Versus Time Curves.

Заявник: ЗАТ «Фармліга», Литовська Республіка, м. Вільнюс, вул. Мейстру, 9, LT-02189 www.farmlyga.lt

Виробник: Лабораторіас Леон Фарма С.А., Полігоно Індустріаль Наватехера, вул. Ла Вальєна б/н, Вільякілаамбре, Леон, Іспанія

Представництво в Україні: «УАБ «ФАРМЛІГА»», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1. Email: info@farmlyga.lt

farmlyga®