

ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ: СТРАТЕГІЯ ПРОГЕСТЕРОНОВОЇ ПІДТРИМКИ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Невиношування вагітності (НВ) залишається однією з ключових проблем сучасного акушерства. За даними Американського коледжу акушерів-гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)), 10% усіх клінічно підтверджених вагітностей завершуються невиношуванням, причому приблизно 80% усіх випадків переривання припадає саме на I триместр гестації [1]. Однак ці цифри відображають лише клінічно підтверджені випадки, тоді як з урахуванням біохімічних втрат (зафіксованих за тестами визначення рівня хоріонічного гонадотропіну людини) реальний показник ранніх втрат вагітності сягає близько 38% [2]. Викиднем закінчуються від 12 до 57% вагітностей із кровотечею в I триместрі залежно від гестаційного терміну та супутніх чинників ризику [3]. Водночас імовірність виникнення рецидиву втрати вагітності в жінок з ідіопатичним НВ становить від 35 до 85% [4].

Як відомо, найпоширенішим фактором ризику раннього переривання вагітності є вік вагітної: частота раннього переривання вагітності в жінок віком від 20 до 30 років може становити до 17%, тоді як у віці 45 років – до 80% [1]. Сьогодні цей аспект набуває особливого значення через те, що багато жінок відкладають свою вагітність на більш пізній репродуктивний період, що підвищує ризики НВ.

В умовах сьогодення надзвичайно відчутним є вплив хронічного психоемоційного стресу та травматичних переживань. В українських жінок, які проживають в умовах повномасштабної війни, тривала дія воєнних стресорів (небезпека для життя, вимушене переміщення, втрата близьких, порушення доступу до медичної допомоги та хронічне психоемоційне виснаження) формує стан вираженого алоstaticного навантаження, що асоціюється з погіршенням репродуктивних наслідків [5]. Сучасні систематичні огляди свідчать, що пренатальний стрес і посттравматичний стресовий розлад асоціюються зі збільшенням ризику ранньої втрати вагітності, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, затримки росту плода та інших несприятливих акушерських результатів [6]. Основними патогенетичними механізмами

вважають дисрегуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, підвищення секреції кортизолу, системну прозапальну відповідь, порушення матково-плацентарної перфузії та зміни імунної толерантності до плода. Водночас сучасна концепція розглядає психологічний стрес не як ізольовану причину НВ, а як фактор, який взаємодіє з генетичними, ендокринними, імунологічними та плацентарними механізмами, підвищуючи ризик втрати вагітності в жінок, схильних до НВ [7]. Для України проблема особливо актуальна, оскільки клінічні дослідження, проведені під час війни, демонструють істотне зростання частоти випадків загрози переривання вагітності, плацентарної дисфункції, передчасних пологів та психоемоційних розладів серед вагітних порівняно з довоєнним періодом [8].

Отже, НВ має мультифакторну природу, а його частота зростає під впливом як біологічних (вік, генетичні аномалії), так і зовнішніх чинників (стрес, соматичні захворювання). Тому збереження кожної вагітності є одним із головних завдань вітчизняного акушерства.

ПРОГЕСТЕРОНОВА ПІДТРИМКА ВАГІТНОСТІ

Ефективна діагностика та лікування НВ вимагає багатогранного розуміння і персоналізованого підходу. Прогестерон відіграє ключову роль у підготовці ендометрія до імплантації та знижує скоротливу активність міометрія. Низький рівень циркулювального прогестерону у вагітної є однією з причин викидня та пов'язаної з ним кровотечі на ранніх термінах гестації. Цей гормон необхідний для секреторної трансформації ендометрія, яка робить можливою імплантацію та забезпечує підтримку ранньої вагітності, він впливає на рецептивність ендометрія, ангиогенез та має певний токолітичний ефект. Недостатність лютеїнової фази є однією з причин невдалої імплантації та асоціюється з викиднем. Водночас підвищення рівня прогестерону в результаті застосування прогестагенів дає змогу знизити ризик втрати вагітності в пацієнток із НВ [7–10].

Окрім своєї добре відомої ролі в підготовці ендометрія до імплантації, децидуалізації ен-



Д.Г. КОНЬКОВ

д. мед. н., професор кафедри репродуктології та клінічної ембріології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-9375-7509

Г.В. ЗАЙЧЕНКО

д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-3506-4800

Контакти

Коньков Дмитро Геннадійович
НУОЗ ім. П.Л. Шупика,
04112, Україна, м. Київ,
вул. Дорогожицька, 9
Email: drdiokonkov@gmail.com
Тел.: +38(067) 9351212

дометрія та пригніченні скоротливості матки, прогестерон також має імуномодулювальну дію, яка полягає в пригніченні активації Т-клітин та контролюванні вироблення цитокінів під час вагітності. Такі характеристики прогестерону зумовили широке використання прогестагенів для лікування звичного НВ і загрози викидня. Прогестагенна підтримка може сприяти формуванню достатньої імунної відповіді на ранніх термінах вагітності та запобігати викидню [11, 12].

Відповідно до позиції Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)), застосування вагінального прогестерону під час вагітності не рекомендується, оскільки він не має позитивного впливу за звичного викидня в I триместрі [7]. У 2005 році M.Y. El Zibdeh провів рандомізоване контрольоване дослідження за участю 180 жінок, яких було розподілено на три групи. Дві групи лікування отримували або 10 мг перорального дидрогестерону двічі на добу, або 5000 МО внутрішньом'язового хоріонічного гонадотропіну людини кожні чотири дні з моменту підтвердження вагітності до 12-го тижня гестації. Контрольна група не отримувала додаткового лікування. Частота викиднів була значно нижчою в групі дидрогестерону порівняно з контрольною групою (13,4% проти 29%; $p \leq 0,05$) [12]. Отже, застосування дидрогестерону під час вагітності може бути доцільним, оскільки, імовірно, має певний позитивний вплив за звичного викидня в I триместрі.

FIGO зазначає, що оскільки чіткі докази, які б підтверджували занепокоєння стосовно профілю безпеки або аномалій плода під час застосування прогестагенів у період вагітності, відсутні, їх призначення емпірично або в межах досліджень не протипоказане й може розглядатися, оскільки, імовірно, має певний позитивний вплив за звичного викидня в I триместрі [7].

Важливим є питання безпеки дидрогестерону. Згідно з даними систематичного огляду та метааналізу A. Katalinic et al. [14], що охопив доступні дослідження із застосування дидрогестерону в I триместрі гестації (5070 жінок та 2680 живонароджених дітей із 16 країн), не було виявлено підвищення ризику значних вроджених вад розвитку порівняно з контрольною популяцією. Наявні клінічні дані також не свідчать про збільшення частоти мертвонароджень чи інших серйозних несприятливих наслідків для плода. Результати цієї роботи представляють найвищий сучасний рівень доказів щодо питання вроджених аномалій, що усуває наявну невизначеність, спричинену низькою якістю окремих досліджень, частина з яких була відкликана. У найновішому комплексному систематичному огляді ризиків виникнення вад розвитку й мальформацій у плода внаслідок застосування препаратів, які використовуються в допоміжних репродуктивних технологіях, Z. Shoham et al., ґрунтуючись на сучасних систематичних оглядах і метааналізах, а також високорівневих доказах рандомізованих контрольованих досліджень, дійшли висновку, що використання дидрогестерону не демонструє підвищеного ризику вроджених аномалій у першому триместрі порівняно з прогестероном [15]. Високий рейтинг впевненості (якість доказів за шкалою GRADE ⊕⊕⊕⊕) щодо безпеки дидрогестерону за підтримки

лютеїнової фази під час циклів допоміжних репродуктивних технологій ґрунтується виключно на надійних доказах рандомізованих контрольованих досліджень, зосереджених безпосередньо на цьому показнику та результаті.

Фармацевтичне виробництво дидрогестерону є технологічно складним процесом, що зумовлюється необхідністю багатоетапної стереоселективної модифікації молекули природного прогестерону. Оскільки дидрогестерон має унікальну просторову конфігурацію, для її досягнення необхідний контроль низки хімічних перетворень та одночасне забезпечення високої стереохімічної чистоти кінцевого продукту. Зокрема, процес синтезу вимагає високотехнологічного ультрафіолетового опромінення проміжних стероїдних сполук у спеціальних фотохімічних реакторах, а на завершальному етапі необхідна кристалізація структури за допомогою прецизійного обладнання. Найменше порушення технології цих процесів призводить до руйнації препарату [16]. Така складність виготовлення та обмежена кількість виробників активної речовини понад пів століття стримували появу генеричних препаратів дидрогестерону на світовому ринку. І лише останніми роками (з кінця 2010-х років) завдяки вдосконаленню промислових технологій синтезу почали з'являтися перші генеричні версії дидрогестерону.

Оригінальний препарат vs генерик

Як відомо, генеричний препарат на відміну від оригінального не потребує проведення повної програми клінічних досліджень і зазвичай реєструється на фармацевтичному ринку після досліджень біоеквівалентності. Водночас оригінальний препарат долає п'ять етапів на шляху до пацієнта: розробка, доклінічне дослідження, клінічне дослідження (I–III фази), реєстрація та IV фаза клінічного дослідження [17].

Основною вимогою до генериків є біоеквівалентність – порівняльне вивчення фармакокінетики двох лікарських засобів (оригіналу та генерику). У більшості клінічних ситуацій підтверджена біоеквівалентність вважається достатньою підставою для терапевтичної взаємозамінності препаратів. Відповідно до головних стандартів Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration (FDA)) та Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency (EMA)) генерики вважаються біоеквівалентними, якщо їхня біодоступність (90% довірчий інтервал (ДІ)) та основні фармакокінетичні параметри – AUC (загальна системна експозиція препарату) та C_{max} (максимальна концентрація препарату в плазмі крові) становлять 80–125% порівняно з оригінальним препаратом [18, 19].

Проте біоеквівалентність не завжди означає терапевтичну еквівалентність, особливо для гормональних препаратів. Навіть невеликі відмінності ефективності між ними можуть бути значущими в контексті ранньої вагітності. Гормональні препарати належать до особливої групи засобів, оскільки для гормонів навіть відносно невеликі зміни концентрації, часу досягнення пікових рівнів та утворення активних метаболітів теоретично можуть впливати на біологічну відповідь тканин. Крім того, біоеквівалентність генеричних засобів зазвичай оцінюють у здорових добровольців за умови корот-

кочасного прийому. Тоді як на практиці оцінювання препарату вимагає тривалого застосування в осіб із порушенням гормонального обміну, а насамперед в особливих груп пацієнтів – у цьому випадку у вагітних жінок [20].

Попри підтверджену біоеквівалентність, оригінальні та генеричні лікарські засоби можуть відрізнятися за складом допоміжних речовин, технологією виробництва, характеристиками лікарської форми та профілем вивільнення активної речовини [21]. До того ж EMA зазначає, що склад допоміжних речовин у генеричному препараті може бути не ідентичним референтному препарату за умови відсутності впливу таких змін на безпеку та ефективність [19].

Відтак питання взаємозамінності оригінальних і генеричних форм у репродуктивній медицині потребує доказового підходу, адже однакові фармакокінетичні показники не гарантують повністю аналогічного клінічного ефекту в конкретній популяції, особливо якщо питання стосується дуже чутливої кінцевої точки – частоти живонародження в жінок із НВ. Відтак екстраполяція результатів біоеквівалентності на кінцеві репродуктивні наслідки ґрунтується на регуляторному припущенні, а не на прямому клінічному доведенні. Це підтверджується результатами нещодавнього ретроспективного обсерваційного дослідження (2017–2024 роки) з оцінки ефективності оригінального препарату дидрогестерону і його генерику, проведеного S. Jamwal та співавт. [22]. У дослідженні взяли участь вагітні 18–45 років на ранніх термінах гестації: перша група учасниць використовувала оригінальний дидрогестерон, друга – генеричний, а жінкам третьої групи не призначалося жодного препарату. Кожна група налічувала 1878 жінок, для порівняльного аналізу формувалися зіставлені когорти. У результаті частота викиднів була вірогідно нижчою в групі оригінального препарату (4,10%) порівняно з групою генерика (5,54%, $p = 0,040$) та групою без лікування (12,46%, $p < 0,001$). За однакової чисельності учасниць у кожній групі аналіз абсолютної кількості випадків викидня показав, що в групі оригінального дидрогестерону було зареєстровано на 27 менше випадків викидня порівняно з групою генеричного дидрогестерону та на 157 менше випадків порівняно з групою без застосування дидрогестерону.

Важливо розуміти, що інтерпретація ефектів лікування, яка заснована виключно на відносних показниках або значеннях p , може бути недостатньою для практичного ухвалення рішень. Перетворення статистичних даних на клінічно значущі показники, зокрема NNT (Number Need to Treat) – кількість пацієнток, яких потрібно пролікувати для отримання одного додаткового сприятливого результату (одного живонародження), дає змогу перевести статистичний результат у практичну клінічну площину й надати додаткову інформацію щодо практичних наслідків використання оригінального та генеричного препарату (зокрема дидрогестерону) на ранніх термінах вагітності [23, 24].

Тому нами було ухвалено рішення провести вторинний аналіз даних дослідження S. Jamwal et al. [22] і розрахувати NNT та абсолютне зниження ризику (Absolute Risk Reduction (ARR)). Дані щодо небажаних наслідків були відсутні, що унеможливило розрахунок NNH (Number Needed to Harm) – показника,

який вказує, скільком пацієнтам слід застосувати препарат, щоб виник один додатковий побічний ефект чи ускладнення.

Доказова медицина дедалі більше наголошує на метриках, які відображають абсолютну величину ефектів лікування. Відносне зниження ризику може здаватися суттєвим, але іноді відповідає незначним змінам у фактичних результатах лікування пацієнтів. ARR та NNT часто надають більш інтуїтивну інформацію щодо очікуваної клінічної користі. Отже, застосування методології NNT до результатів, про які повідомляли S. Jamwal et al. [22], може відкрити додаткову перспективу щодо практичних наслідків використання оригінального та генеричного дидрогестерону на ранніх термінах вагітності.

Використовуючи зареєстровані показники викиднів (4,10% для оригінального дидрогестерону, 5,54% для генеричного дидрогестерону та 12,46% за відсутності лікування), можна отримати три значення NNT. Оригінальний дидрогестерон проти генеричного дидрогестерону: ARR = 1,44% (95% ДІ: 0,07–2,81%); NNT ≈ 70 (95% ДІ: 36–1428). Оригінальний дидрогестерон проти відсутності лікування: ARR = 8,36% (95% ДІ: 6,62%–10,10%), NNT ≈ 12 (95% ДІ: 10–15). Генеричний дидрогестерон проти відсутності лікування: ARR = 6,92%; NNT $\approx 14,5$ (95% ДІ: 11,4–19,6%). Включення останнього порівняння змінює інтерпретацію результатів. Відображення лише показників NNT ≈ 70 та NNT ≈ 12 може справити враження значно вищої ефективності оригінального дидрогестерону порівняно з генеричним. Проте одночасне представлення всіх порівнянь пропонує іншу клінічну перспективу. Як оригінальний, так і генеричний дидрогестерон демонструють порівнянню абсолютну користь відносно відсутності лікування (NNT ≈ 12 проти NNT $\approx 14,5$), тоді як додаткова перевага заміни оригінального препарату генеричним дидрогестероном видається значно меншою (NNT ≈ 70). Тому NNT не слід інтерпретувати як внутрішню характеристику лікування, а радше як залежний від препарату порівняння показник абсолютного ефекту. Надання лише NNT для порівняння оригінального препарату з генериком може створювати враження про надмірну клінічну перевагу оригінального дидрогестерону; включення NNT для порівняння обох активних стратегій із відсутністю лікування демонструє, що абсолютна клінічна користь між препаратами є значно ближчою (NNT ≈ 12 проти NNT $\approx 14,5$), тоді як NNT ≈ 70 відображає додатковий ефект заміни генерика на оригінальний препарат, а не загальну ефективність терапії. З огляду на високу клінічну та психологічну значущість втрати бажаної вагітності, навіть відносно невелике додаткове зниження ризику може мати практичне значення, особливо в жінок із підвищеним ризиком НВ.

Значення NNT не слід інтерпретувати ізольовано. Їхня значущість суттєво залежить від тяжкості захворювання, початкового ризику, вартості втручання, профілю безпеки та наявності альтернативних методів лікування. У станах, пов'язаних із потенційно серйозними наслідками, навіть відносно високі значення NNT можуть виправдати лікування. Втрата вагітності є дуже значущою репродуктивною та психологічною подією, потенційно пов'язаною зі значним емоційним навантаженням та подальшими репродуктив-

ними наслідками. Тому клініцисти можуть вважати навіть незначні абсолютні покращення доцільними в конкретних клінічних контекстах.

Водночас інтерпретація значень NNT, отриманих під час аналізу ретроспективних даних, вимагає обережності. На відміну від рандомізованих контрольованих досліджень обсерваційні дослідження залишаються вразливими до численних джерел, які є упередженими чи такими, що спотворюють дані.

У дослідженні S. Jamwal et al. використовувалося зіставлення груп порівняння за показником схильності для зменшення початкових відмінностей між групами порівняння [22], проте залишкове змішування залишається можливим. Методи, засновані на визначенні показника схильності, коригують лише вимірювані змінні та не можуть усунути упередженості, пов'язаної з невимірюваними факторами. Дані, отримані з електронних медичних записів можуть неадекватно відображати дотримання режиму лікування, соціально-економічні детермінанти, статус куріння, індекс маси тіла, тяжкість симптомів або поведінку лікарів, які призначають ліки. Відмінності між оригінальними та генеричними препаратами можуть виникати через фактори, що виходять за межі активних фармацевтичних інгредієнтів, зокрема через виробничі процеси, склад допоміжних речовин, профілі біодоступності та фармацевтичну еквівалентність. Хоча генеричні препарати зазвичай демонструють біоеквівалентність, клінічну еквівалентність не завжди можна припустити в чутливих терапевтичних умовах. Наведені результати підкреслюють важливість доповнення традиційного статистичного аналізу клінічно інтерпретованими показниками.

Наявні дані щодо порівняння оригінального та генеричного дидрогестерону залишаються обмеженими та потребують підтвердження в подальших проспективних дослідженнях. Такий підхід дасть змогу покращити інтерпретацію доказів та підтримати обґрунтовані терапевтичні рішення в ранньому веденні вагітності.

ВИСНОВКИ

Останніми роками доказова база щодо прогестагенової підтримки НВ суттєво змінилася. Проведені дослідження продемонстрували корисний вплив прогестагенів у жінок із загрозою викидня та звичним НВ.

Упродовж останніх десятиліть дидрогестерон став одним із найбільш вивчених гестагенів в акушерстві та репродуктивній медицині загалом. Результати рандомізованих клінічних досліджень та метааналізів свідчать про його здатність знижувати ризик втрати вагітності в жінок із загрозою викидня та попередніми втратами вагітності. Поєднання такої клінічної ефективності з високою селективністю дії та сприятливим профілем безпеки дає змогу успішно використовувати його в менеджменті НВ. Однак унаслідок появи генеричних препаратів прогестерону постає проблема вибору між оригінальним засобом і генериком. З клінічного та фармакоекономічного поглядів такий вибір має бути персоналізованим, оскільки кожен відсоток ефективності є критично релевантним.

Окрім звичних статистичних даних в оцінці генериків та оригінальних препаратів важливо використовувати абсолютні показники ефективності лікарського засобу, зокрема NNT. Це дає змогу краще оцінити практичне значення результатів лікування для лікаря та пацієнтки, а також сприяє більш обґрунтованому ухваленню клінічних рішень. Майбутні дослідження з порівняння оригінального дидрогестерону та його генерика повинні враховувати стратифіковані аналізи, що ґрунтуються на профілях ризику, включно з анамнезом повторних втрат вагітності, віком матері, тяжкостю кровотечі та іншими прогностичними чинниками.

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність особистого конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet. Gynecol.* 2018 Nov;132(5):e197–e207. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002899.
2. Alves C, Jenkins SM, Rapp A. Early Pregnancy Loss (Spontaneous Abortion). 2023 Oct 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan.
3. Prine LW, MacNaughton H. Office management of early pregnancy loss. *Am Fam Physician.* 2011 Jul 01;84(1):75–82.
4. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1586–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1000641
5. Жук СІ, Щуревська ОД, Андреїшина ДД, Дерба КІ. Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки вагітності в контексті медичних і соціальних викликів війни: досвід України. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2025;3(82):26–35.

6. Zhuk SI, Shchurevska OD, Andreishyna DD, Derba KI. Risks, complications and perinatal outcomes of pregnancy in the context of the medical and social challenges of war: experience of Ukraine. *Reprod Health Woman.* 2025;3(82):26–35. DOI: 10.30841/2708-8731.3.2025.331478.
7. Sanjuan PM, Fokas K, Tonigan JS, Henry MC, Christian K, Rodriguez A, et al. Prenatal maternal posttraumatic stress disorder as a risk factor for adverse birth weight and gestational age outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders.* 2021;295:530–40. doi:10.1016/j.jad.2021.08.079
8. Shehata H, Elfituri A, Doumouchsis SK, Zini ME, Ali A, Jan H, et al. FIGO Good Practice Recommendations on the use of progesterone in the management of recurrent first-trimester miscarriage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Apr;161 Suppl 1:3–16. DOI: 10.1002/ijgo.14717.
9. Artyomenko VV, Berestovyi VO, Vdovychenko YP, Dondyuc I, Gotsieiev DO. Association of armed conflict with extreme preterm birth and pre-eclampsia and eclampsia in Ukraine, 2022–24: a repeated cross-sectional national surveillance study. *Lancet Obstet Gynaecol Womens Health.* 2026 May. DOI: 10.1016/S3050-5038(26)00118-4

10. Arck PC, Rücke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas AJ, Pritsch M, et al. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online.* 2008 Jul;17(1):101–13. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60300-8.
11. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 May;206(5):376–86. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.03.010.
12. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Feb;206(2):124.e1–19. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.003.

13. El-Zibdeh M.Y. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2005;97(5):431–4. DOI: 10.1016/j.jsmb.2005.08.007.
14. Katalinic A, Nofzt MR, Garcia-Velasco JA, Shulman LP, van den Anker JN, Strauss Iii JF. No additional risk of congenital anomalies after first-trimester dydrogesterone use: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Open*. 2024. Jan 23;2024(1):hoae004. DOI: 10.1093/hropen/hoae004.
15. Shoham Z, Weissman A, Yaron Y. Safety of Pharmacological Agents Used in Assisted Reproductive Technology: A Comprehensive Systematic Review of Fetal Malformation Risk. *Journal of IVF-Worldwide*. 2026;4(1):22–57. DOI: 10.46989/001c.147524
16. Wang Z, Wang Y, Jing S, Huang X, Wu H, Yang Y, et al. Process optimizations for the synthesis of an intermediate of dydrogesterone. *RSC Adv*. 2025 Mar 10;15(10):7656–62. DOI: 10.1039/d5ra00109a.
17. Corr P, Williams D. The Pathway from Idea to Regulatory Approval: Examples for Drug Development. *Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22930/>
18. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence Guidance for Industry. [Internet]. Biopharmaceutics Generic Drugs May 2026. Available from: <https://www.fda.gov/media/163638/download>
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence [Internet]. European Medicines Agency. London, 2010. January 20. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
20. Jiang W, Makhlof F, Schuirmann DJ, Zhang X, Zheng N, Conner D, et al. A Bioequivalence Approach for Generic Narrow Therapeutic Index Drugs: Evaluation of the Reference-Scaled Approach and Variability Comparison Criterion [published correction appears in *AAPS J*. 2015 Nov;17(6):1519. DOI: 10.1208/s12248-015-9786-9]. *AAPS J*. 2015;17(4):891–901. DOI: 10.1208/s12248-015-9753-5
21. Raw AS, Furness MS, Gill DS, Adams RC, Holcombe FO Jr, Yu LX. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). *Adv Drug Deliv Rev*. 2004 Feb 23;56(3):397–414. DOI: 10.1016/j.addr.2003.10.011
22. Jamwal S, Gudibanda S, Shah S, Kaloo S, Sharma M, Miglani V, et al. Effectiveness of innovator dydrogesterone versus generic dydrogesterone in early pregnancy: a real-world analysis. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2025;14:2915–22. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20252717
23. Centre for Evidence-Based Medicine. Number Needed to Treat (NNT) [internet]. CTBM, 2020. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/number-needed-to-treat-nnt>
24. Chesnaye NC, Ortiz A, van Diepen M, Dekker F, Zoccali C, Tripepi G, et al. How to interpret the number needed to treat for clinicians. *Nephrol Dial Transplant*. 2026 Feb 27;41(3):437–44. DOI: 10.1093/ndt/gfafi168.

ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ: СТРАТЕГІЯ ПРОГЕСТЕРОНОВОЇ ПІДТРИМКИ

Огляд літератури

Д.Г. Коньков, д. мед. н., професор кафедри репродуктології та клінічної ембріології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Г.В. Зайченко, д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ
Невиношування вагітності залишається однією з найбільш актуальних та складних медико-соціальних проблем акушерства. Особливої гостроти це питання набуває в Україні, де фізіологічні ризики посилюються негативним впливом хронічного воєнного стресу на репродуктивне здоров'я жінок.

Терапія прогестероном на ранніх термінах вагітності є доведено ефективним способом запобігання втратам вагітності. Прогестерон необхідний для імплантації та збереження вагітності, а також впливає на рецептивність ендометрія, імунну модуляцію, ангиогенез та має токолітичний ефект.

Результати огляду актуальних міжнародних клінічних стандартів та даних масштабних рандомізованих клінічних досліджень свідчать про необхідність диференційованого підходу до прогестеронової підтримки. Основними медикаментозними засобами лютеїнової підтримки на фармацевтичному ринку України є прогестерон та дидрогестерон. Завдяки унікальній ретроструктурі дидрогестерон має високу селективність до прогестеронових рецепторів та значно вищу пероральну біодоступність порівняно з прогестероном. Останнє десятиліття ознаменувалося розробкою генеричних препаратів дидрогестерону, у результаті чого вітчизняний фармацевтичний ринок поповнився новими лікарськими засобами. Однак екстраполяція даних фармакокінетичної біоеквівалентності генериків на реальну клінічну практику має певні обмеження.

Попри схожість базових параметрів з оригінальним дидрогестероном, відмінності в допоміжних речовинах та технологіях складного стереоселективного синтезу можуть впливати на терапевтичний результат у такій вразливій когорті пацієнтів, як вагітні.

Вторинний аналіз показав, що як оригінальний, так і генеричний дидрогестерон забезпечують суттєву абсолютну клінічну користь порівняно з відсутністю лікування (NNT (number needed to treat) $\approx$ 12 та NNT $\approx$ 14,5 відповідно), тоді як додаткова перевага оригінального препарату над генеричним відповідає NNT $\approx$ 70.

Оцінка взаємозамінності лікарських засобів в акушерстві та репродуктивній медицині повинна спиратися не лише на фармакокінетичні дослідження, а й на дані клінічних випробувань, реєстрів вагітностей, постмаркетингового нагляду та систематичних оглядів. Остаточне підтвердження відмінностей між оригінальним і генеричним дидрогестероном потребує проспективних рандомізованих досліджень.

Ключові слова: невиношування вагітності, прогестерон, дидрогестерон, оригінальний дидрогестерон, генеричний дидрогестерон.

OPTIMIZATION OF MANAGEMENT FOR PREGNANCY LOSS: A PROGESTERONE SUPPORT STRATEGY

Literature review

D.G. Konkov, DSc, professor, Department of Reproductology and Clinical Embryology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

G.V. Zaichenko, DSc, professor, head of the Department of Clinical Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Kyiv

Pregnancy loss remains one of the most important and challenging medical and social issues in obstetrics. This problem is particularly relevant in Ukraine, where physiological risks are further exacerbated by the adverse effects of chronic war-related stress on women's reproductive health.

Progesterone therapy in early pregnancy is a well-established and effective approach for preventing pregnancy loss. Progesterone is essential for implantation and the maintenance of pregnancy and plays a key role in endometrial receptivity, immune modulation, angiogenesis, and uterine quiescence through its tocolytic effects.

A review of current international clinical guidelines and evidence from large randomized clinical trials highlights the need for a differentiated approach to progesterone support. The two main agents used for luteal phase support on the Ukrainian pharmaceutical market are progesterone and dydrogesterone. Owing to its unique retro structure, dydrogesterone exhibits high selectivity for progesterone receptors and significantly greater oral bioavailability than progesterone. Over the past decade, generic formulations of dydrogesterone have been developed, expanding the range of available treatment options on the domestic pharmaceutical market. However, extrapolating pharmacokinetic bioequivalence data from generic products to real-world clinical practice has certain limitations.

Despite similarities in key pharmacokinetic parameters with the originator product, differences in excipients and in the technologies used for the complex stereoselective synthesis of dydrogesterone may influence therapeutic outcomes in such a vulnerable patient population as pregnant women.

A secondary analysis demonstrated that both originator and generic dydrogesterone provide substantial absolute clinical benefit compared with no treatment (NNT (number needed to treat) $\approx$ 12 and NNT $\approx$ 14.5, respectively), whereas the additional benefit of the originator product over the generic corresponds to an NNT of $\approx$ 70.

The assessment of drug interchangeability in obstetrics and reproductive medicine should be based not only on pharmacokinetic studies but also on evidence from clinical trials, pregnancy registries, post-marketing surveillance, and systematic reviews. Definitive confirmation of any differences between originator and generic dydrogesterone requires prospective randomized controlled trials.

Keywords: pregnancy loss, progesterone, dydrogesterone, original dydrogesterone, generic dydrogesterone.