

Progesteron w profilaktyce porodu przedwczesnego

JAROSŁAW KALINKA

Streszczenie

W pracy, opartej na wynikach randomizowanych badań klinicznych, metaanalizach oraz w oparciu o bazę Cochrane'a, przedstawiono aktualne poglądy na skuteczność stosowania progesteronu w czasie ciąży w prewencji wystąpienia porodu przedwczesnego. Obecnie udowodniono skuteczność stosowania progesteronu w prewencji porodu przedwczesnego przed 37. i przed 34. tygodniem ciąży u ciężarnych z grupy wysokiego ryzyka (poród przedwczesny w wywiadzie oraz krótka szyjka macicy w ciąży). Stosowanie progesteronu zmniejszało w niektórych badaniach częstość występowania RDS, IVH i NEC u noworodków. Nie wykazano skuteczności progesteronu w prewencji porodu przedwczesnego w ciążyach wielopłodowych. Potrzebne są dalsze badania oceniające wpływ stosowania progesteronu na zmniejszenie umieralności okołoporodowej, jak i oceniające długoterminowe skutki stosowania progesteronu w ciąży.

Słowa kluczowe: progesteron, poród przedwczesny, badania randomizowane

Rola progesteronu w czasie ciąży

Progesteron, hormon wydzielany przez ciało żółte, a następnie przez łożysko, wykazuje działanie wielokierunkowe zarówno ogólnoustrojowe jak i miejscowe. Na poziomie ogólnoustrojowym hormon ten zwiększa diurezę, wzmacnia katabolizm tkanek, zmniejsza napięcie mięśni gładkich, podwyższa temperaturę ciała, obniża nastrój, działa anestetycznie i analgetycznie oraz ma działanie immunosupresyjne. Głównymi mechanizmami protekcyjnego działania progesteronu w czasie ciąży jest m.in.: hamowanie wpływu estrogenów na mięsień macicy, jego działanie relaksujące myometrium poprzez zwiększenie liczby receptorów beta-adrenergicznych oraz hamowanie tworzenia tzw. *gap-junction*, zmniejszenie wrażliwości myometrium na działanie oksycytyny, wzrost ukrwienia myometrium, zmniejszenie syntezy prostaglandyn oraz działanie immunosupresyjne i immunomodulacyjne. Immunologiczna ochrona ciąży jest efektem działania progesteronu, a mechanizm działania ochronnego progesteronu oparty jest na kontroli produkcji cytokin. Progesteron jest niezbędny do aktywacji limfocytów matki i prawidłowej produkcji czynnika PIBF (*progesteron-induced blocking factor*). Im wyższe surowicowe stężenie PIBF, tym niższy poziom cytokin prozapalnych Th1, a wyższy cytokin z grupy Th2. Niski poziom PIBF koreluje ze wzrostem stężenia cytokin Th1 (TNF-alfa, IL-12), co może prowadzić do przedwczesnego zakończenia ciąży. Progesteron poprzez PIBF hamuje ponadto aktywność komórek NK i wykazuje efekt antyaborcyjny przez zmniejszenie aktywności komórek NC (*natural cytotoxic*) [1-5].

Progesteron w profilaktyce porodu przedwczesnego głównie w grupie ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie oraz ciążą pojedynczą – badania randomizowane

W ostatnich latach pojawiło się szereg istotnych dowodów naukowych świadczących o przydatności progesteronu w profilaktyce wystąpienia porodu przedwczesnego

(*PreTerm Birth – PTB*), głównie w grupie ciężarnych z ciążą pojedynczą oraz z tzw. wysokim ryzykiem PTB. W roku 2003 Meis i wsp. [6] po raz pierwszy opublikowali wyniki randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonego w 19 ośrodkach w USA w grupie 463 kobiet, oceniając profilaktyczne zastosowanie iniekcji domięśniowych z kapronianem 17-alfa-hydroksyprogesteronu (17-OHP) w dawce 250 mg/tydzień podawanego między 16. a 36. tygodniem ciąży u kobiet ciężarnych z wysokim ryzykiem PTB tj. porodem przedwczesnym w wywiadzie. Wyniki badania wskazywały nie tylko na istotne zmniejszenie odsetka porodów przedwczesnych przed 37. tygodniem ciąży w grupie ciężarnych, stosujących profilaktycznie 17-OHP w porównaniu z placebo (36,6% vs 54,9%), ale także na istotne zmniejszenie odsetka porodów przed 35. (20,6% vs 30,7%) oraz przed 32. tygodniem ciąży (11,4% vs 19,6%). Ponadto autorzy stwierdzili korzystny wpływ profilaktycznego stosowania 17-OHP u ciężarnych z grupy wysokiego ryzyka PTB na istotne zmniejszenie częstości występowania krwawień dokomorowych (IVH) i martwiczego zapalenia jelit (NEC) u noworodków oraz zmniejszenie umieralności okołoporodowej noworodków ($p = 0,08$). W badaniu Meisa i wsp. zastrzeżenia budził bardzo wysoki odsetek porodów przedwczesnych odnotowany w grupie kontrolnej (placebo) – 54,9%. W innym badaniu z 2003 roku [7] obejmującym 142 ciężarne z porodem przedwczesnym w wywiadzie w grupie progesteron podawano profilaktycznie w dawce 100 mg na dobę dopochwowo w porównaniu do placebo. Stwierdzono pozytywny wpływ profilaktycznego podawania progesteronu na zmniejszenie porodów przedwczesnych przed 37. tygodniem o około 50% (z 54,3% do 23,6%) oraz przed 34. tygodniem ciąży (18,5% w grupie z placebo; 2,7% w grupie leczonej progesteronem). Badana populacja była zbyt mała, aby ocenić wpływ podawania progesteronu na zmniejszenie wskaźników zachorowalności (RDS, IVF, NEC) u noworodków. Ponadto, w badaniu tym zwraca uwagę relatywnie późny

wiek ciążowy kwalifikacji do badania (25,2 t.c.) oraz wykluczenie z końcowej analizy kobiet, które urodziły przedwcześnie w wyniku pPROM, co mogło skutkować może zawyżeniem obserwowanych różnic.

Na podstawie powyższych badań ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) wydało w 2003 roku rekomendacje wskazującą, że progesteron w profilaktyce porodu przedwczesnego powinien być stosowany u ciężarnych z udokumentowanym samoistnym porodem przedwczesnym w wywiadzie, zaznaczając jednocześnie, że nie jest znana optymalna forma i dawka podawania progesteronu oraz jego bezpieczeństwo dla matki i płodu.

Progesteron w profilaktyce porodu przedwczesnego głównie w grupie ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie oraz ciążą pojedynczą – metaanaliza

Od 2003 roku ukazało się wiele prac oceniających przydatność stosowania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego głównie w grupie ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie oraz ciążą pojedynczą. W 2005 roku Sanchez-Ramos i wsp. [8] przedstawiali wyniki metaanalizy obejmującej 10 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność stosowania progesteronu u kobiet z wysokim ryzykiem wystąpienia PTB w profilaktyce porodu przedwczesnego. Wyniki potwierdziły istotne obniżenie wskaźnika porodów przedwczesnych w grupie ciężarnych stosujących profilaktycznie progesteron: z 35,9% do 26,2% oraz istotne zmniejszenie częstości urodzeń noworodków z małą urodzeniową masą ciała (LBW) < 2500 gramów. Również wyniki metaanalizy przeprowadzonej w 2006 roku przez Dodd i wsp. [9] obejmującej 6 randomizowanych badań klinicznych (w tym 5 badań z 17-OHP i jedno z progesteronem w formie dopochwowej) przyniosły podobne rezultaty potwierdzające zmniejszenie ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego zarówno przed 37. (OR = 0,65 CI: 0,54-0,79), jak i przed 34. tygodniem ciąży (OR = 0,15 CI: 0,04-0,64) u kobiet stosujących profilaktycznie progesteron w iniekcjach domięśniowych, a także zmniejszenie ryzyka urodzenia dziecka z LBW (OR = 0,63 CI: 0,49-0,81). Mimo że analizą objęto łącznie około 1000 kobiet, to wyniki tej pracy również nie potwierdziły jednoznacznie korzystnego wpływu progesteronu na zmniejszenie wskaźników zachorowalności i umieralności okołoporodowej noworodków, mimo obserwowanego istotnego wydłużenia czasu trwania ciąży.

Forma podania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego

Podawany doustnie naturalny progesteron charakteryzuje się bardzo niską biodostępnością z powodu szybkiego jego metabolizowania w jelitach i wątrobie oraz dużą ilością skutków ubocznych. Z tego też powodu forma doustna nie jest rutynowo używana w profilaktyce PTB. Istnieją doniesienia, że dopochwowe podanie progesteronu w formie dopochwowej skutkuje wyższym stężeniem

P w endometrium przy niższym stężeniu w surowicy w porównaniu z podaniem domięśniowym [10]. Wynika to z sugerowanego istnienia tzw. „pochwowo-macicznego układu wrotnego” [11]. Ponadto, dopochwowa forma podawania progesteronu wiąże się z minimalnym, w porównaniu z innymi drogami podawania, obciążeniem ogólnoustrojowym tym hormonem i jego metabolitami, aczkolwiek może prowadzić do miejscowych podrażnień i dyskomfortu. Kapronian 17-alfa-hydroksyprogesteronu (17-OHP) może być podawany domięśniowo 1×/tydzień (okres półtrwania to 7,8 dnia), ale iniekcje mogą wiązać się z kolei z dyskomfortem ze względu na bolesność wstrzyknięć oraz odczyny miejscowe (do 35%) [6].

Większość opublikowanych do tej pory badań oparta była na podawaniu progesteronu w formie kapronianu 17-alfa-hydroksyprogesteronu (17-OHP) w iniekcjach domięśniowych lub też progesteronu w formie tabletek dopochwowych.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej w 2006 r. przez Dodd i wsp. [9] obejmującej 6 randomizowanych badań klinicznych (w tym 5 badań z 17-OHP i jedno z progesteronem w formie dopochwowej) nie dostarczyły wystarczających dowodów naukowych wskazujących na pozytywne działanie progesteronu podanego w formie dopochwowej w profilaktyce PTB w przeciwieństwie do 17-OHP.

Długość stosowania profilaktycznego progesteronu w czasie ciąży

Istotnym problemem w profilaktyce PTB wydaje się także długość stosowania profilaktycznego progesteronu w czasie ciąży. W większości badań progesteron stosowano od 16-24. tygodnia ciąży do 34-37. tygodnia. Wyniki metaanalizy wskazują, że skuteczność kapronianu 17-alfa-hydroksyprogesteronu w profilaktyce wystąpienia porodu przedwczesnego była wyższa, jeśli był on włączany do leczenia przed 20. tygodniem ciąży (OR = 0,65) w kumulacyjnej dawce nieprzekraczającej 500 mg na tydzień [9].

Rebarber i wsp. [12] ocenili długość podawania 17-OHP w czasie ciąży w aspekcie skuteczności profilaktyki wystąpienia porodu przedwczesnego u kobiet z PTB w wywiadzie. Zbyt wczesne, tj. do 32. tygodnia ciąży, zakończenie podawania iniekcji z 17-OHP wiązało się z istotnie większą częstością wystąpienia porodu przedwczesnego, zarówno przed 37., jak i przed 35. tygodniem ciąży, w porównaniu z dłuższym profilaktycznym stosowaniem progesteronu do 37. tygodnia ciąży. U ciężarnych, u których zaprzestano podawania progesteronu przed 32. tygodniem ciąży, odsetek ponownych porodów przedwczesnych wyniósł 48,1% w porównaniu z 33,3% u kobiet stosujących progesteron do 37. tygodnia ciąży.

Progesteron w grupie ciężarnych ze skróconą szyjką macicy

Poza zastosowaniem profilaktycznym progesteronu w ciążach pojedynczych u kobiet z porodem przedwczesnym w wywiadzie podejmowano również próby określe-

nia przydatności progesteronu w profilaktyce PTB w innych grupach podwyższonego ryzyka. Da Fonseca i wsp. [13] ocenili przydatność podawania 200 mg progesteronu dopochwowo w grupie bezobjawowych ciężarnych ze skróconą szyjką macicy (poniżej 15 mm) ocenianą w 22. tygodniu ciąży. Profilaktyczne podawanie progesteronu od 24. do 34. tygodnia ciąży w tej grupie ciężarnych prawie 2-krotnie zmniejszyło wystąpienie porodu przedwczesnego przed 34. tygodniem ciąży w porównaniu z ciężarnymi otrzymującymi placebo (19,2% vs 34,4%). Autorzy odnotowali również nieistotnie statystycznie zmniejszenie zachorowalności noworodków (IVH, RDS, NEC) w grupie otrzymującej progesteron z 13,8 do 8,1%. Należy zaznaczyć jednak, że spośród 413 kobiet zakwalifikowanych do badania ostatecznie jedynie 60% wzięło w nim udział. Obserwacje da Fonseci potwierdzają również badania Facchinetti i wsp. [14] z użyciem 17-OHP, które wskazują, że ta forma progesteronu, m.in. poprzez hamowanie produkcji IL-1 beta, wpływa hamująco na skracanie się szyjki macicy. Keeler i wsp. [15] porównali skuteczność zakładania szwu McDonalda z cotygodniowym podawaniem kapronianu 17-alfa-hydroksyprogesteronu w prewencji wystąpienia PTB. w grupie asymptomatycznych ciężarnych, u których między 16. a 24. tygodniem stwierdzono szyjkę macicy krótszą niż 25 mm. W obu grupach częstość wystąpienia porodu przedwczesnego przed 35. tygodniem ciąży była podobna (38,1% vs 43,2%), natomiast w podgrupie ciężarnych z szyjką krótszą niż 15 mm założenie szwu okrężnego okazało się bardziej skuteczne niż podawanie 17-OHP (OR = 0,48 CI: 0,24-0,97).

Przydatność stosowania progesteronu w profilaktyce wystąpienia porodu przedwczesnego w ciążach wielopłodowych

Udowodniona skuteczność podawania progesteronu w ciążach pojedynczych w profilaktyce PTB rodzi pytanie o przydatność stosowania progesteronu w ciążach szczególnie zagrożonych wystąpieniem porodu przedwczesnego – w ciążach wielopłodowych. W 2007 roku Rouse i wsp. [16] ocenili skuteczność podawania 17-OHP domięśniowo w dawce 250 mg/tydzień od 16. do 35. tygodnia ciąży w profilaktyce wystąpienia PTB u zdrowych ciężarnych z ciążą bliźniaczą. Wyniki badania wskazały na nieskuteczność takiego postępowania i podobny odsetek porodów przedwczesnych przed 35. tygodniem w grupie ciężarnych otrzymujących progesteron w porównaniu z placebo (41,5% vs 37,3%). Zwraca uwagę fakt, że profilaktyczna dawka stosowanego progesteronu była taka sama, jak w przypadku ciąż pojedynczych. Podobne rezultaty przyniosły wyniki brytyjskiego badania STOPPIT opublikowane w 2009 roku [17]. W badaniu tym oceniono skuteczność profilaktycznego podawania progesteronu w żelu dopochwowym w dawce 90 mg począwszy od 24. tygodnia ciąży w grupie kobiet z ciążą bliźniaczą. Częstość porodów przedwczesnych (przed 34. t.c.) w grupie otrzymującej progesteron w żelu nie różniła się istotnie od częstości

obserwowanej w grupie z placebo (24,7% vs 19,4%). Również wyniki ostatnio przeprowadzonego w USA badania wśród ciężarnych z ciążą trojaczą wykazały, że profilaktyczne podawanie 17-OHP w dawce 250 mg na tydzień nie redukuje ryzyka zakończenia ciąży przed 35. t.c. [18].

Bezpieczeństwo stosowania progesteronu w profilaktyce wystąpienia porodu przedwczesnego

Pozytywne wyniki badań z ostatnich lat wskazujące na skuteczność podawania progesteronu u ciężarnych z przebyłym porodem przedwczesnym w wywiadzie, jak i u ciężarnych ze skróconą szyjką macicy, spowodowały zauważalny wzrost częstości stosowania progesteronu w prewencji PTB. W USA w roku 2003 tylko 38% lekarzy stosowało progesteron w zapobieganiu PTB, podczas gdy w 2005 roku odsetek ten wzrósł do 67% [19]. Ankieta przeprowadzona w 2007 roku wśród lekarzy należących do ACOG wykazała, że 74% z nich przepisuje progesteron w profilaktyce porodu przedwczesnego, z tego większość (93%) jedynie u kobiet z porodem przedwczesnym w wywiadzie [20]. Jednym z czynników nadal ograniczających stosowanie progesteronu w czasie ciąży jest obawa o bezpieczeństwo jego stosowania dla matki i płodu. Wyniki randomizowanych badań klinicznych, metaanaliz oraz najnowsze doniesienia nie potwierdzają jednak szkodliwości stosowania progesteronu, w tym kapronianu 17-alfa-hydroksyprogesteronu, w czasie ciąży dla matki i płodu [6, 7, 13]. W 2007 roku Northen i wsp. [21] opublikowali wyniki badań oceniających rozwój fizyczny, psychomotoryczny i mentalny dzieci w wieku 4 lat, których matki przyjmowały 17-OHP w II i III trymestrze ciąży. Nie stwierdzono negatywnego wpływu podawania progesteronu na stan zdrowia badanych dzieci w tym na częstość występowania wad układu moczowo-płciowego. Z drugiej strony badania Rebarbera i wsp. [22] przeprowadzone na dużej liczbie kobiet wskazują na zwiększoną częstość wystąpienia cukrzycy ciężarnych u kobiet stosujących 17-OHP w dawce 250 mg/tydzień (12,9%) w stosunku do grupy odniesienia (4,9%), OR = 2,9 CI: 2,1-4,1. Autorzy ci wskazują na konieczność przeprowadzenia wczesnego skriningu cukrzycy ciężarnych u kobiet leczonych progesteronem od 16. tygodnia ciąży.

Oszczędności związane z profilaktycznym stosowaniem progesteronu w czasie ciąży

Profilaktyczne stosowanie progesteronu w czasie ciąży wiąże się także z ogromnymi oszczędnościami finansowymi [23, 24]. Jak udowadniają badania przeprowadzone w Cleveland w USA przez Bailita i Votruba [24] stosowanie progesteronu (17-OHP) u kobiet z porodem przedwczesnym w wywiadzie poprzez zmniejszenie ryzyka wcześniactwa powoduje redukcję początkowych kosztów leczenia noworodków o 3800 USD, a kosztów całkowitych o 16 000 USD, co w skali kraju może powodować oszczędności oceniane na 2 miliardy dolarów rocznie. Najnowsze dane z 2010 roku wskazują również, że w profilaktyce wystą-

pienia porodu przedwczesnego najbardziej ekonomicznym postępowaniem jest ultrasonograficzny pomiar długości szyjki macicy w całej populacji z następowym leczeniem progesteronem w formie dopochwowej ciężarnych ze skróconą szyjką macicy [25]. Ocenia się, że takie postępowanie może zmniejszyć liczbę porodów przedwczesnych w USA o 95 000 przypadków rocznie.

Podsumowanie

Według aktualnych poglądów profilaktyczne stosowanie progesteronu w celu zapobiegania wystąpienia porodu przedwczesnego uzasadnione jest u wieloródek z przebytym porodem przedwczesnym lub z nawracającymi poronieniami w wywiadzie oraz u bezobjawowych ciężarnych ze skróconą szyjką macicy [26]. Jednocześnie, wiele przeprowadzonych badań wskazuje na brak skuteczności podawania progesteronu w ciążyach wielopłodowych w profilaktyce PTB [16-18]. Nadal istnieje jednak wiele kontrowersji dotyczących stosowania progesteronu w czasie ciąży. Mimo że większość do tej pory przeprowadzonych badań dotyczyła stosowania kapronianu 17-alfa-hydroksyprogesteronu oraz progesteronu podawanego w formie dopochwowej, to nadal nie jest znana optymalna forma, dawka oraz okres profilaktycznego podawania progesteronu u kobiet w czasie ciąży. Próba odpowiedzi na pytanie o optymalny rodzaj podawanego progesteronu są badania eksperymentalne Raghupathy i wsp. [27], którzy wykazali odmienne działanie różnych form progesteronu (dydrogesteron vs progesteron) na produkcję wybranych cytokin prozapalnych Th1 (IFN-gamma i TNF alfa) oraz Th2 (IL-4 i IL-10) u kobiet z porodem przedwczesnym oraz odmienny wpływ na utrzymanie równowagi cytokin Th1/Th2, której zaburzenia mogą stanowić jedną z istotnych przyczyn przedwczesnej czynności skurczowej macicy. Obserwowane różnice w działaniu przeciwzapalnym i immunomodulacyjnym różnych rodzajów progesteronu przyczyniły się do powstania koncepcji indywidualnego dostosowania podawanego progesteronu w zależności od czynników immunologicznych dominujących w etiologii porodu przedwczesnego u danej pacjentki (*personal cytokine profile*) [4].

Potrzebna jest także dalsza precyzyjna identyfikacja ciężarnych z innych grup wysokiego ryzyka PTB, u których stosowanie progesteronu może przyczynić się do obniżenia częstości porodów przedwczesnych. Aktualnie w ramach Cochrane Database w trakcie przygotowania jest analiza dotycząca oceny skuteczności leczenia progesteronem ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym (*threatened preterm labour*) oraz kobiet z już rozpoczętym porodem przedwczesnym (*established preterm labour*) [28]. Innym niezwykle istotnym problemem jest także ocena długofalowych skutków i bezpieczeństwa leczenia progesteronem dla płodów i noworodków, co wymaga dalszych wieloletnich obserwacji biorąc pod uwagę, że pierwsze dobrze udokumentowane badania kliniczne pochodzą dopiero z 2003 roku [29, 30].

Najważniejszym nierozwiązanym zagadnieniem związanym z profilaktycznym stosowaniem progesteronu w czasie ciąży jest ocena wpływu leczenia progesteronem na zachorowalność i umieralność okołoporodową noworodków. Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne oraz opublikowane metaanalizy, pomimo pojedynczych pozytywnych doniesień, nie potwierdziły jednoznacznie korzystnego wpływu leczenia progesteronem na obniżenie wskaźników zachorowalności noworodków w tym w szczególności na obniżenie częstości występowania RDS, NEC i IVH. Próba odpowiedzi na to pytanie jest realizowany aktualnie przez Dodd i wsp. [31] międzynarodowy projekt PROGRESS (*Progesterone after previous preterm birth for prevention of neonatal respiratory distress syndrome*), obejmujący populację 1000 ciężarnych kobiet z porodem przedwczesnym w wywiadzie, którego głównym celem jest określenie wpływu progesteronu stosowanego profilaktycznie w formie dopochwowej w dawce 100 mg/dobę na częstość występowania i stopień nasilenia RDS u noworodków oraz wpływu na inne istotne wskaźniki zachorowalności noworodków.

Piśmiennictwo

- [1] Szekeres-Bartho J., Wegmann T.G. (1996) *A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance*. Am. J. Reprod. Immunol. 31: 81-95.
- [2] Szeraday L., Varga P., Szekeres-Bartho J. (1997) *Cytokine production in pregnancy*. Am. J. Reprod. Immunol. 38: 418-422.
- [3] Kalinka J., Szekeres-Bartho J. (2005) *The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion*. Am. J. Reprod. Immunol. 53: 166-171.
- [4] Raghupathy R., Kalinka J. (2008) *Cytokines imbalance in pregnancy complications and its modulation*. Frontiers in Bioscience 13: 985-994.
- [5] Szekeres-Bartho J., Wilczynski J.R., Basta P., Kalinka J. (2008) *Role of progesterone and progesterin therapy in threatened abortion and preterm labour*. Frontiers in Bioscience 13: 1981-1990.
- [6] Meis P.J., Klebanoff M., Thom E. i wsp. (2003) *Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate*. N. Engl. J. Med. 348: 2379.
- [7] da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H., Zugaib M. (2003) *Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study*. Am. J. Obstet. Gynecol. 188(2): 419.
- [8] Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M., Delke I. (2005) *Progesterational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Obstet. Gynecol. 105: 273.
- [9] Dodd J.M., Flenady V., Cincotta R., Crowther C.A. (2006) *Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth*. Cochrane Database Syst. Rev. (1): CD004947.
- [10] Pasquale S.A., Foldes R.G., Levine J.P. i wsp. (1997) *Peripheral progesterone (P) levels and endometrial response to various dosages of vaginally administered P in estrogen-primed women*. Fertil. Steril. 68: 810-815.
- [11] Cicinelli E., Schonauer L.M., Galantino P. i wsp. (2000) *Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone*. Human Reprod. 15 (suppl 1): 159-165.

- [12] Rebarber A., Ferrara L.A., Hanley M.L. i wsp. (2007) *Increased recurrence of preterm delivery with early cessation of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate*. Am. J. Obstet. Gynecol. 196: 224.
- [13] Fonseca E.B., Celik E., Parra M. i wsp. (2007). *Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix*. N. Engl. J. Med. 357(5): 462.
- [14] Facchinetti F., Dante G., Venturini P. i wsp. (2008) *17-alpha-hydroxy-progesterone effects on cervical proinflammatory agents in women at risk for preterm delivery*. Am. J. Perinatol. 25: 503.
- [15] Keeler S., Kiefer D., Rochon M. i wsp. (2009) *A randomized trial of cerclage vs. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for treatment of short cervix*. J. Perinat. Med. 37: 473.
- [16] Rouse D.J., Caritis S.N., Peaceman A.M. i wsp. (2007) *A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins*. N. Engl. J. Med. 357(50): 454.
- [17] Norman J.E., Mackenzie F., Owen P. i wsp. (2009) *Progesterone for prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis*. Lancet. 373(9680): 2034.
- [18] Caritis S.N., Rouse D.J., Peaceman A.M. i wsp. (2009) *Prevention of preterm birth in triplets using 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial*. Obstet. Gynecol. 113: 285.
- [19] Ness A., Dias T., Damus K. i wsp. (2006) *Impact of recent randomized trials on the use of progesterone to prevent preterm birth: a 2005 follow-up survey*. Am. J. Obstet. Gynecol. 195:1174.
- [20] Henderson Z.T., Power M.L., Berghella V. i wsp. (2009) *Attitudes and practices regarding use of progesterone to prevent preterm births*. Am. J. Perinatol. 26: 529.
- [21] Northen A.T., Norman G.S., Anderson K. i wsp. (2007) *Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo*. Obstet. Gynecol. 110: 865.
- [22] Rebarber A., Istwan N.B., Russo-Stieglitz K. i wsp. (2007) *Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery*. Diabetes Care 30(9): 2277.
- [23] Odibo A.O., Stamilio D.M., Macones G.A., Polsky D. (2007) *17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm delivery: A cost-effectiveness analysis*. Obstet. Gynecol. 108: 492.
- [24] Bailit J.L., Votruba M.E. (2007) *Medical cost savings with 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate*. Am. J. Obstet. Gynecol. 196: 219.
- [25] Cahill A.G., Odibo A.O., Caughey A.B. i wsp. (2010) *Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis*. Am. J. Obstet. Gynecol. Jan 14 (Epub ahead of print).
- [26] Facchinetti F., Vaccaro V. (2009) *Pharmacological use of progesterone and 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of preterm delivery*. Minerva Ginecol. 61: 401.
- [27] Raghupathy R., Al Mutawa E., Makhseed M. i wsp. (2007) *Redirection of cytokine production by lymphocytes from women with pre-term delivery by dydrogesterone*. Am. J. Reprod. Immunol. 58: 31.
- [28] Su L.L., Samuel M., Chong Y.S. (2007) *Progesterone agents for treating threatened or established preterm labour. (Protocol)*. Cochrane Database of Systematic Review. Issue 4. Art. No.: CD006770.
- [29] Tita A.T., Rouse D.J. (2009) *Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention*. Am. J. Obstet. Gynecol. 200: 219-224.
- [30] How H.Y., Sibai B.M. (2009) *Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety*. Ther. Clin. Risk. Manag. 5: 55-64.
- [31] Dodd J.M., Crowther C.A., McPhee A.J. i wsp. (2009) *Progesterone after previous preterm birth for prevention of neonatal respiratory distress syndrome (PROGRESS): a randomized controlled trial*. BMC Pregnancy Childbirth 9: 6.

✉ J. Kalinka
Klinika Perinatologii
I Katedra Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
94-029 Łódź, ul. Wileńska 37

Progesterone in prevention of preterm birth

This paper provide an update on the preventive effect of progesterone on preterm birth in singleton and multiple pregnancies. Based on recent randomized controlled trials, metaanalysis and Cochrane database the value of progesterone supplementation in prevention of preterm birth was described. Progesterone used among pregnant women with high risk pregnancy (previous preterm birth and short cervix) was associated with a significant reduction of preterm delivery before 37 and 34 weeks and with reduction of RDS, IVH and NEC among newborns. There was no positive effect of progesterone supplementation among pregnant women with multiple gestation. Further studies are needed to evaluate the impact of progesterone on perinatal morbidity and its long-term safety aspect.

Key words: pregnancy, progesterone, preterm birth/preterm delivery, preterm labor, controlled trial