

*Падруль М.М., Олина А.А., Кляусова Е.Г.*

## Возможные подходы в лечении угрожающих преждевременных родов

Кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера, г. Пермь

*Padrul M. M., Olina A. A., Klyausova E. G.*

### Potential approaches for threatened preterm labour treatment

#### Резюме

В представленном обзоре обобщены данные статистики и патогенеза преждевременных родов. Приведена сравнительная характеристика возможных методов лечения угрожающих преждевременных родов.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, токолиз, прогестерон

#### Summary

This review summarizes statistical data and pathophysiologic mechanisms of preterm labour. Comparative details of available treatment options for threatened preterm labour are reported.

**Key words:** preterm labour, tocolytic therapy, progesterone

#### Введение

Несмотря на определенные успехи в профилактике преждевременных родов и лечении недоношенных новорожденных, преждевременные роды по-прежнему определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности [1-4]. Уровень преждевременных родов растет с годами, возможно, это связано с применением вспомогательных репродуктивных технологий и увеличением частоты многоплодных беременностей [1,5].

По оценкам ВОЗ, 15 миллионов детей ежегодно рождается преждевременно (до полных 37 недель), 1,1 миллиона детей ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с преждевременными родами [2]. При этом неонатальная смертность недоношенных новорожденных в 33 раза выше, чем доношенных [3].

В 184 странах показатели преждевременных родов варьируют от 5 до 18% от общего количества родов: США — 12,4% (1995г. - 11%), Норвегия - 8,5% (1995г. - 7,5%), Дания — 6,3% (1995г. - 5,2%). В России частота преждевременных родов увеличилась - с 3,29% в 2006г. до 3,71% в 2011г. Отмечается увеличение числа самопроизвольных родов в сроке 22 - 27 недель гестации, а это наиболее критические сроки и риск рождения ребенка с экстремально низкой массой тела. На очень ранние роды в стране в 1991г. пришлось 0,21%, 1994-1995г. - 0,3%, 2006г. - 0,22%, 2009г. - 0,28% [6].

Город Пермь является городом "миллионником", число жителей на 01.01.13 составило 1013890 человек [7]. Рождаемость на 1000 населения за последние 10 лет увеличилась на 2,5% (20%) и составила в 2010 и 2011г. - 12,8 ‰. Благодаря увеличению рождаемости впервые

за 20 лет в 2011г. отмечен естественный прирост населения. Частота преждевременных родов колеблется в пределах 3 - 4%, с максимальным достижением в 2010г. - 4,2%. За 2012г в г. Перми отмечено 976 случаев преждевременных родов (5,9%, в 2011г. - 3,9%) из них 90,4% приходится на городской перинатальный центр (ГПЦ). Анализируя данные (ГПЦ) за 2012г с учетом изменившийся статистики, в сравнении с 2008 - 2011гг., можно отметить рост преждевременных родов на 35% в сравнении с 2008г. и на 19% с 2011г. Однако увеличение количества преждевременных родов в ГПЦ на прямую связано с отлаженной маршрутизацией беременных с признаками угрожающих преждевременных родов начатой с 2006г. В связи с переходом на классификацию ВОЗ, нами был проведен обзор современных литературных данных, касающихся лечения угрожающих преждевременных родов.

На этапе амбулаторного звена необходимо выявлять беременных группы риска по развитию преждевременных родов. К ним относятся женщины, имевшие в анамнезе преждевременные роды [1,4], конизацию шейки матки, эпизоды угрожающих преждевременных родов в настоящей беременности [1,37], укорочением длины шейки матки при ультразвуковом исследовании менее 25 мм, многоплодная беременность. Кроме того существуют дополнительные факторы риска: короткий интервал между предыдущими родами (менее 12 мес) [5], беременность после бесплодия независимо в результате лечения или без, курение [5], беременность наступившая благодаря ВРТ [1,5], кровотечение в I и II триместре, бактериальный вагиноз, ожирение.

Механизм преждевременных родов - сложное взаи-

модействие множества различных гормональных воздействий и выработки простагландинов, достигающий высшей точки в скоординированном маточном сокращении [8-10]. До момента родов и скоординированной родовой деятельности происходит изменение соединительной ткани, созревание и раскрытие шейки матки [9,10]. В настоящее время для лечения угрожающих преждевременных родов используется только симптоматическое лечение, а именно препараты, снимающие сократительную способность миометрия. Несмотря на использование десятками лет различные виды токолитических препаратов, частота преждевременных родов не снижается. Токолиз не влияет на частоту преждевременных родов [11-13] и необходим для проведения профилактики синдрома дыхательных расстройств плода и транспортировки беременной в перинатальный центр - уровень доказательности А-Ia [14,15]. Однако к проведению токолиза имеются серьезные противопоказания, как со стороны матери, так и плода - подозрение на хориоамнионит, отслойку плаценты, тяжелые экстрагенитальные заболевания, антенатальная гибель плода и пороки развития не совместимые с жизнью [13,15,16]. Время проведения токолитической терапии ограничивается 48 часами - А-Ia. В качестве токолитических препаратов используют  $\beta$ -адреномиметики (А-Ia), блокаторы кальциевых каналов (А-I а), нестероидные противовоспалительные средства (А-Ib), сульфат магния:

$\beta$ 2 - адреномиметики: гекспреналин ("гинипрал") и фенотерол ("партусистен") Установлено, что через 2 - 3 суток применения  $\beta$ -адреномиметиков происходит десенситизация рецепторов и препарат становится менее эффективным [13,14]. Необходимо учитывать противопоказания к использованию данных препаратов: сердечно-сосудистые заболевания матери, гипертиреоз, закрытоугольная форма глаукомы, инсулинозависимый сахарный диабет, дистресс плода, не связанный с гипертонусом матки [15,16]. При проведении токолиза следует контролировать ЧСС и АД матери каждые 15 мин, уровень глюкозы крови каждые 4 часа, контроль диуреза, аускультация легких - каждые 4 часа, мониторинг состояния плода и сократительной активности матки.

Блокаторы кальциевых каналов - нифедипин. Данный препарат в России не зарегистрирован в качестве токолитического препарата. Но доказано, что нифедипин имеет меньше побочных эффектов, чем  $\beta$ -адреномиметики, снижает риск неонатальных осложнений (некротического энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), гипербилирубинемии) -А- Ia [13,15,16]. Возможные материнские побочные эффекты: тахикардия, гипотензия, головные боли, головокружение, тошнота. При применении необходимо контролировать ЧСС плода, ЧСС и АД беременной. Длительное применение нифедипина после острого токолиза не снижает частоту преждевременных родов [17].

Нестероидные противовоспалительные препараты - ингибиторы циклооксигеназы - индометацин. Применяется до 32 недель, далее увеличивается риск сужения артериального протока, что ведет к задержке созревания

легких и развитию легочной гипертензии в неонатальном периоде, а также увеличения рисков развития некротического энтероколита гипербилирубинемии, ВЖК. Противопоказаниями к использованию являются желудочно-кишечные заболевания матери, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, коагулопатии, почечная и печеночная патология [16].

Токолиз сульфатом магния (антагонист ионов кальция) при доказанном отсутствии токолитического эффекта продолжает использоваться во многих акушерских и гинекологических отделениях. Однако описано нейропротективное действие магния сульфата на недоношенного плода [13].

Единственным препаратом, имеющим этиопатогенетическое влияние в лечении угрожающих преждевременных родов является прогестерон (А - Ia). Роль прогестерона в патогенезе преждевременных родов представлена в нескольких звеньях: снижение влияния эстрогенов, воздействие на шейку матки, токолитический, а также противовоспалительный эффекты. Первоначально подавление синтеза и действия эстрогена в плаценте и околоплодных оболочках [1,12,22,33]. При угрожающих преждевременных и срочных родах выявлено увеличение провоспалительного фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкина -1 (IL1), интерлейкина 6 (IL6) и уменьшение противовоспалительного интерлейкина 10 (IL10) [20]. Провоспалительные цитокины (IL-10, TNF - ) приводят к повышению выработки простагландинов и взаимодействуя с фето-плацентарной единицей способствуют развитию родовой деятельности [12]. Прогестерон, действуя аналогично IL - 10, снижает выработку простагландинов и инфекционно - опосредованных цитокинов, обладая тем самым противовоспалительным эффектом [1,11,33]. Изменение экспрессии прогестероновых рецепторов типа А и В: при увеличении соотношения РП-А к РП-В, снижается эффективность воздействия прогестагенов и повышается чувствительность миометрия к раздражающим факторам [21,24-27,48]. Прогестерон так же снижает дегенерацию стромального компонента в шейке [21,38,39,50]. Под действием прогестерона наблюдается стимуляция синтеза белка - клаудина, свидетельствующая о том, что прогестерон способен влиять на эпителиальные и эндотелиальные плотные контакты в шейке матки. Доказано, что удаление прогестерона или блокирование его рецепторов, безусловно, приводит к прерыванию беременности, а снижение концентрации прогестерона способствует досрочному развитию родовой деятельности [35,36].

Исследуя влияние прогестерона, коснулись и метода введения препарата. Наиболее медленное достижение максимальной концентрации в плазме крови отмечено у прогестерон - геля 90 мг (крайнон) - 7 часов, а наиболее быстрое при пероральном приеме микронизированного прогестерона 200 мг - 0,8 часа. Вагинальное применение прогестерона в дозе 100 - 400 мг приводит к максимальной концентрации в плазме крови через 4 часа. Концентрация прогестерона после влагалищного введения ниже, чем после внутримышечного примене-

ния [1,12]. При внутримышечном применении синтетического прогестерона (17 ОПК) период полувыведения составляет 7,8 дня, с учетом этого разработаны схемы применения препарата, поддерживаемые его концентрацию в организме на должном уровне. Пероральный путь введения прогестеронов во II и III триместре не используется ввиду прохождения препаратом первичного метаболизма в печени и увеличения рисков развития холестаза и цитолиза в гестационный период. Методом выбора на сегодняшний день явился вагинальный путь введения прогестерона. Это связано с высокой биодоступностью и местным воздействием, а также отсутствием первичного прохождения через печень и болезненных ощущений при введении [12].

Использование прогестерона во время беременности не увеличивает риск развития врожденных аномалий плода и не влияет на эмбриональное развитие [18,19,34]. Применение вагинального прогестерона не увеличивает частоту некротирующего энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний, доказанного неонатального сепсиса, ретинопатии недоношенных, бронхолегочной дисплазии, перивентрикулярной лейкомаляции, оценки по шкале Апгар на 5 и 7 минуте жизни менее [19,22,31]. К описанным возможным материнским побочным эффектам прогестерона можно отнести головную боль, тошноту, сонливость, болезненность молочных желез, кашель. На сегодняшний день используемыми препаратами прогестерона с целью предупреждения преждевременных родов являются 17-ОПК (гидроксипрогестерона капронат) и микронизированный прогестерон в вагинальных свечах. 17-ОПК – недоступен во многих странах мира.

Доза прогестерона варьируется от 90 мг - крайнон [39] до 400 мг [40] микронизированного прогестерона вагинально ежедневно и от 250 мг внутримышечно еженедельно [30] до 250 мг каждые 3-4 дня [28,30] до 1000 мг еженедельно [38]. Оптимальное время начала терапии, как и длительность проведения также вариабельна. Большинство исследователей рекомендуют начать терапию с середины второго триместра - 16 недель (35, 24, 31) или с 24 - 28 недель [29,32,42]. В США наиболее часто используемым препаратом является 17 ОПК. Рекомендуемой схемой применения является введение препарата еженедельно внутримышечно по 250 мг с 16 до 36 недель гестации. В последние годы основное внимание уделяется микронизированному прогестерону. Применяемые схемы включают назначение микронизированного прогестерона в вагинальных свечах в дозе 100 мг/сут [46] или 200 мг/сут [31,45] с 18- 22 недель [41,44] и с 20 – 23 недель до 34 недели [45,46] или до 36 6/7 недель гестации [36,41].

При одноплодной беременности применение вагинального прогестерона сопровождается статистически значимым снижением риска преждевременных родов до 33, до 35 и до 28 недель беременности, респираторного дистресс синдрома плода, суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности, получения на 5 минуте жизни оценки по шкале Апгар менее 7, рождения с массой менее 1500 г и перевода в отделение интенсивной терапии новорожденных [34,37]. При применении

прогестерона у беременных со швом на шейке матки количество преждевременных родов одинаково, однако снижена частота угрожающих преждевременных родов.

Клиническая эффективность микронизированного прогестерона доказана ученым Ромеро в метаанализе 5 рандомизированных исследований, в которые включили 775 беременных и 827 новорожденных [36]. В данных исследованиях прогестерон применялся вагинально в дозе 90 – 200 мг/сут у женщин с преждевременными родами в анамнезе, с бессимптомным укорочением длины шейки матки менее 25 мм в одноплодных и многоплодных беременностях. Основными результатами исследований явилось, что применение прогестерона вагинально у женщин группы риска во втором триместре приводит к:

- снижению частоты преждевременных родов до 33 недель на 42%.
- значительное снижение риска преждевременных родов до 35, до 34, до 30 и 28 недель.
- снижению частоты развития респираторного дистресс синдрома (6,1% в сравнении с 12,5%).
- сокращению суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности на 43%.
- снижению частоты перевода в отделение интенсивной терапии новорожденных (20,7% к 29,1%).
- снижению частоты рождения детей с массой менее 1500 г (8,8% к 16,5%).

При этом не выявлено существенных различий в частоте нежелательных явлений у матери (13,8% к 13,4%), прекращение терапии в связи с нежелательными явлениями (2,6% к 2,6%), врожденных аномалий развития (1,5% в сравнении с 1,7%), нарушений нервно-психического развития в возрасте 18 месяцев (3,8% к 3,7%) [49].

При применении микронизированного прогестерона у беременных с двойней отмечена статистически незначимая тенденция к снижению частоты преждевременных родов до 33 недель, при этом выявлено существенное снижение суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности [47]. При применении 17 ОПК также не отмечено пролонгирование при многоплодной беременности, а в отдельных случаях описан отрицательный результат [23,42].

## Заключение

Лидирующее место преждевременных родов в структуре перинатальной смертности определяет научный интерес к данной проблеме. Следует отметить, что наблюдая беременных, надлежит, как можно раньше выявить факторы риска по развитию преждевременных родов и провести дополнительный ультразвуковой скрининг длины шейки матки в сроках 18-24 недели. Безусловно, при наличии у беременной в анамнезе преждевременных родов показано профилактическое назначение вагинального прогестерона в дозе 100 – 200 мг/сут с 16 до 34 недель. В России микронизированный прогестерон для вагинального применения представлен препаратом «Утрожестан». Учитывая инструкцию применения препарата, зарегистрированного в России, срок приема должен быть, ограничен 28 неделями гестации,

однако учитывая значимую эффективность применения прогестерона, возможно продление срока приема при оформленном письменном согласии пациентки. ■

*Падруль Михаил Михайлович профессор, д.м.н. зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГОУ ВПО*

*ПГМА, г. Пермь; Олина Анна Александровна профессор, д.м.н. кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО ПГМА, г. Пермь; Кляусова Елена Геннадьевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО ПГМА, г. Пермь; Автор ответственный за переписку: – Кляусова Елена Геннадьевна г. Пермь 614031 ул. Докучаева 24-54. Eklyausova@mail.ru*

## Литература:

- Helen Y How., Baha M Sibai. Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5: 55–64.
- Преждевременные роды. Информационный бюллетень ВОЗ 2012; 363: ноябрь
- Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В., Синицина С.С. Преждевременные роды. Изд. Дом. Омск. 2011.
- Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М: Изд. Дом. Геотар – Медиа. 2006.
- Tucker J. Epidemiology of preterm birth. *British medical journal* 2004; 329: sept.
- Байбарина Е.Н., Шувалова М.П., и др. Переход Российской Федерации на международные критерии регистрации рождения детей: взгляд организатора здравоохранения. *Акушерство и гинекология* 2011; 6: 4–8.
- Официальные данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю.
- Challis JR, Sloboda DM., Alfaidy N., Lye SJ., Gibb W., Patel FA, et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction* 2002;124: 1–17.
- Lopez Bernal A. Mechanisms of labour – biochemical aspects. *Br J Obstet Gynaecology* 2003;110(Suppl 20): 39–45.
- Lopez Bernal J., Cleary-Goldman et al. The Use of 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate (17P) in Women with Cervical Cerclage. *Amer J Perinatology* 2008; 25: 271–275.
- Berkman ND., Thorp JM., Lohr KN et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecology* 2003; 188: 1648–1659.
- Eye Corleta H., Capp E., Ferreira MBC. Pharmacokinetics of natural progesterone vaginal suppository. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 105–108.
- Roel de Heus., Ben Willem Mol., Jan-Jaap HM Erwich., Herman P van Geijn, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: 744. doi:10.1136/bmj.b744
- Клинический протокол ведения преждевременных родов 2010г.
- Clinical Guideline 41(B). Tocolytic drugs for women in preterm labour. RCOG. 2002; October: 1–17.
- James G. Thornton. Maintenance tocolysis. *Br J Obstet Gynaecology* 2005; 112: 118–121.
- Gaunekar NN., Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. (Cochrane Review).
- Schardein JL. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. *Teratology* 1980; 22: 251–270.
- How HY., Sibai BM. Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 55–64.
- How HY., Corner GW. Physiology of the corpus luteum. VII. Maintenance of pregnancy in rabbit after very early castration by corpus luteum extracts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1930; 27: 403.
- Bamberger CM., Else T., Bamberger AM., Beil FU., Schulte HM. Dissociative glucocorticoid activity of medroxyprogesterone acetate in normal human lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4055–61.
- Mackenzie R., Walker M., Armson A., Hannah ME. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecology* 2006; 194: 1234–1242.
- Hartikainen-Sorri AL., Kaupilla A., Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecology* 1980; 56: 692–695.
- Astle S., Slater DM., Thornton S. The involvement of progesterone in the onset of human labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biology* 2003; 108: 177–181.
- Pieber D., Allport VC., Hills F., Johnson M., Bennett PR. Interactions between progesterone receptor isoforms in myometrial cells in human labour. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 875–879.
- Haluska GJ., Wells TR., Hirst JJ., Brenner RM., Sadowsky DW., Novy MJ. Progesterone receptor localization and isoforms in myometrium, decidua, and fetal membranes from rhesus macaques: evidence for functional progesterone withdrawal at parturition. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9: 125–136.
- Condon JC., Jeyasuria P., Faust JM., Wilson JW., Mendelson CR. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 9518–9523.
- Johnson JWC., Austin KL., Jones GS., Davis GH., King TM. Efficacy of 17 alpha hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med* 1975; 293: 675–680.
- Papiernik-Berkhauer E. Etude en double aveugle d'un medicament prevenant la survenue prematuree de l'accouchement chez les femmes a risque eleve d'accouchement premature. Edition Schering Serie IV. 1970; 3: 65–68.
- Facchinetti F., Paganelli S., Comitini G., Dante G., Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecology* 2007; 196: 453–454.
- da Fonseca EB., Bittar RE., Carvalho MHB., Zugaib M. 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 Gynecology* 2003; 188: 419–424.
- Meis PJ., Klebanoff M., Thom E., Mitchell Pea. Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;

- 348: 2379-2385.
33. Challis JR., Matthews SG., Gibb W., Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth outcome and preterm. *Endocrine Reviews*. 2000; 21: 514-550.
  34. Coomarasamy A., Thangaratnam S., Gee H, Khan KS. Progesterone for the prevention of preterm birth: a critical evaluation of evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biology* 2006; 129: 111-118.
  35. Pepe GJ., Albrecht ED. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr Rev* 1995; 16: 608-48.
  36. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A., Tabor A., O'Brien JM., Cetingoz E., Da Fonseca E., Creasy GW., Klein K., Rode L., Soma-Pillay P., Fusey S., Cam C., Alfirevic Z., Hassan SS. 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; 206 2: 124.
  37. Dodd JM., Flenady VJ., Cincotta R., Crowther CA. Prenatal progesterone for prevention of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009.
  38. Hauth JC., Gilstrap LC., Brekken AL., Hauth JM. The effect of 17 alpha hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. *Am J Obstet Gynecol*. 1983; 146: 187-190.
  39. Simoncini T., Mannella P., Fornari L et al. Differential signal transduction of progesterone and medroxyprogesterone acetate in human endothelial cells. *Endocrinology* 2004; 145: 5745-56.
  40. O'Brien JM., Adair CD., Lewis DF., Hall DR., Defranco EA., Fusey S et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized double blind placebo controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 30: 687-696.
  41. Borna S., Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: A randomised controlled trial. *Australian & New Zealand J Obstet Gynaecol*. 2008; 48: 58-63.
  42. Rouse DJ., Caritis SN., Peaceman AM., Sciscione A., Thom EA., Spong CY et al. A trial of 17 Alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med*. 2007; 357: 454-461.
  43. Dyson DC., Danbe KH., Bamber JA et al. Monitoring women at risk for preterm labor. *N Engl J Med*. 1998; 338: 15-19.
  44. Fonseca EB., Celik E., Parra M., Singh M., Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462-469.
  45. Hassan SS., Romero R., Vidyadhari D et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 18-31.
  46. Cetingoz E., Cam C., Sakalli M., Karateke A., Celik C., Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 423-429.
  47. Rode L., Klein K., Nicolaides K., Krampl-Bettelheim E., Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): A multicentre randomised placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronised progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 272-280.
  48. Condon JC., Jeyasuria P., Faust JM., Wilson JW., Mendelson CR. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100: 9518-9523.
  49. Villar J., Abalos E., Carroli G., Giordano D., Wojdyla D., Piaggio G et al. Heterogeneity of perinatal outcomes in the preterm delivery syndrome. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 78-87.
  50. Hua Xu., Juan M. Gonzalez, Ella Ofori., Michal A. Elovitz. Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progestational agents prevent preterm birth? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2008; 3: 34-39.