

# Poród przedwczesny – aktualne sposoby postępowania

## Preterm labour – current management

© GinPolMedProject 4 (30) 2013

Artykuł poglądowy/Review article

---

ELŻBIETA PONIEDZIAŁEK-CZAJKOWSKA, RADZISŁAW MIERZYŃSKI,  
BOŻENA LESZCZYŃSKA-GORZELAK, DARIUSZ SZYMULA, JAN OLESZCZUK  
Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego  
w Lublinie  
Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Jan Oleszczuk

---

Adres do korespondencji/Address for correspondence:  
Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska  
Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego  
w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48

### Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 2638/3286

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 27

Received: 19.03.2013

Accepted: 28.06.2013

Published: 15.12.2013

### Streszczenie

Poród przedwczesny to zakończenie ciąży między 22. a 36. tygodniem ciąży. Częstość porόδów przedwczesnych w Polsce wynosi około 7%. Nadal jest to jedna z głównych przyczyn umieralności okołoporodowej oraz zachorowalności noworodków. W pracy przedstawiono obowiązujące klasyfikacje. Omówiono postępowanie w przypadku porodu przedwczesnego obejmujące wczesną identyfikację czynników ryzyka, rozpoznanie z uwzględnieniem przyczyny, ocenę stanu płodu oraz leczenie farmakologiczne. W farmakoterapii opisano zastosowanie glikokortykosteroidów, z uwzględnieniem rekomendacji zarówno polskich, jak i zagranicznych. Zaprezentowano schematy stosowania leków tokolitycznych, z uwzględnieniem skuteczności, wskazań i przeciwwskazań do ich zastosowania. Przedstawiono wytyczne, co do sposobu ukończenia ciąży oraz metody postępowania w zapobieganiu występowania porodu przedwczesnego.

**Słowa kluczowe:** poród przedwczesny, leczenie porodu przedwczesnego, tokolityki

### Summary

Preterm delivery is a delivery between 22 and 36 weeks gestation. The incidence of preterm deliveries in Poland is approximately 7%. It is still one of the major causes of perinatal mortality and newborn morbidity. The present study is devoted to current classifications of preterm deliveries as well as to their management including an early identification of risk factors, a diagnosis with the recognition of underlying causes, an evaluation of fetal condition and the pharmacological treatment. The section on pharmacotherapy discusses the use of glycocorticosteroids taking into account Polish and foreign recommendations. It also presents the regimens of tocolytic drug administration, including their efficacy, indications and contraindications. Also, guidelines concerning methods of delivery and prevention of preterm delivery have been presented.

**Key words:** preterm labour, treatment of preterm labour, tocolytics

## WSTĘP

Poród przedwczesnym (PP) to zakończenie ciąży między 22. a 37. tygodniem jej trwania. Jest on wynikiem zaburzenia równowagi w układzie ciężarna- płód-środo-wisko zewnętrzne. Zakończenie ciąży przed terminem dotyczy 6-15% wszystkich ciężarnych zależnie od czynników geograficznych, etnicznych, środowiskowych i populacyjnych. W ostatnich latach obserwowana jest tendencja wzrostowa (w USA w ostatnich dwóch dekadach – wzrost o 27% do ogólnego odsetka ok. 12%) [1]. W Polsce częstość porodów przedwczesnych wynosi ok. 7% (dane GUS). Przyczyn częstszego przedwczesnego zakończenia ciąży upatruje się w znacznym wzroście liczby interwencji położniczych w ciążach powikłanych (jatrogenne porody przedwczesne), a także we wzroście liczby ciąż mnogich, ciąż uzyskanych dzięki stosowaniu metod wspomaganego rozrodu i niekorzystnego wpływu zanieczyszczonego środowiska na terenach wysoko uprzemysłowionych [2].

## KLASYFIKACJA PORODU PRZEDWCZESNEGO

Ze względu na mechanizm – przyczynę:

- „idiopatyczny” poród przedwczesny (ok.40%-50%)
- przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego (ok.35%)
- jatrogeny poród przedwczesny (ok.25%).

Ze względu na zaawansowanie ciąży:

- późny PP – 34 – 36. tydz.
- umiarkowany – 32 – 33. tydz.
- istotnie przedwczesny 28 – 32. tydz.
- ekstremalnie przedwczesny < 28. tyg.

Późny PP dotyczy ok 60-70% wszystkich przypadków, umiarkowany PP – 20%, natomiast pozostałe 10-20% ma miejsce przed ukończonym 32. tygodniem [3]. Doświadczenia kliniczne oraz modele doświadczalne jednoznacznie wskazują na zależność między poronieniami i porodem przedwczesnym a zakażeniem. Poród przedwczesny, szczególnie przed 30. tyg. ciąży, wiąże się z występowaniem utajonego zakażenia górnego odcinka dróg rodnych (odwrotna zależność z wiekiem ciążowym). Wykazano, że objawowe zakażenie błon płodowych wikła 1-5% ciąż donoszonych, 25% porodów przedwczesnych i 83% bardzo wczesnych porodów przedwczesnych [4].

Najistotniejszymi czynnikami ryzyka PP wydają się być:

- poród przedwczesny w wywiadzie (31-50%)
- niski status socjoekonomiczny (15-35%)
- ciąża mnoga i jej powikłania (12-28%)
- przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego (6-40%)
- nadciśnienie w ciąży (12%)
- zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (2-4%)
- krwawienia i krwotoki przedporodowe (6-9%)
- inne: niewydolność cieśniowo-szyjkowa, wady macy (8- 9%) [5].

## INTRODUCTION

Preterm delivery is a delivery between 22 and 37 weeks gestation. It is caused by a disturbed balance in the system formed by a pregnant woman, a fetus and their environment. Preterm delivery affects 6-15% of all pregnant women, depending on geographical, ethnic, environmental and population factors. In the recent years, a rising tendency has been observed (in the USA in the last two decades - an increase by 27% to the general rate of ca. 12%) [1]. In Poland, the rate of preterm deliveries is approximately 7% (according to the Central Statistical Office of Poland - GUS). The causes of the increasing rate of preterm deliveries are attributed to a considerable increase of the number of obstetric interventions in complicated pregnancies (iatrogenic preterm deliveries) as well as to the increased incidence of multiple pregnancies, assisted reproduction pregnancies, or to the effect of high environmental pollution in industrialized areas [2].

## CLASSIFICATION OF PRETERM DELIVERIES

According to the mechanism / cause:

- idiopathic preterm delivery (ca. 40-50%)
- preterm rupture of membranes (ca. 35%)
- iatrogenic preterm delivery (ca. 35%).

According to the advancement of pregnancy:

- late premature birth - 34-36 weeks
- moderately premature - 32-33 weeks
- very premature - 28-32 weeks
- extremely premature <28 weeks

Late premature births constitute approximately 60-70% of all cases, moderately premature births - 20%, while the remaining 10-20% of preterm deliveries take place before the completion of 32 weeks [3]. Clinical experience and experimental models explicitly point to the correlation between miscarriages or preterm deliveries and infections. Preterm delivery, particularly before 30 weeks gestation, is associated with a latent infection of the upper genital tract (an inverse relationship with gestational age). It has been indicated that symptomatic infection of fetal membranes complicates 1-5% of full-term pregnancies, 25% of preterm deliveries and 83% of very premature deliveries [4].

The major risk factors of preterm deliveries appear to be the following:

- a preterm delivery in the patient's obstetrical history (31-50%)
- low socioeconomic status (15-35%)
- multiple pregnancy and its complications (12-28%)
- preterm rupture of fetal membranes (6-40%)
- hypertension in pregnancy (12%)
- arrested intrauterine fetal growth (2-4%)
- prenatal bleeding and haemorrhage (6-9%)
- other causes: isthmo-cervical insufficiency, uterine defects (8-9%) [5].

Konsekwencje wcześniactwa są wprost zależne od zaawansowania ciąży w chwili porodu. Wiek ciążowy jest lepszym wykładnikiem przeżywalności niż masa urodzeniowa, stąd bardzo ważne jest precyzyjne datowanie ciąży. Z klinicznego punktu widzenia, z uwagi na duże ryzyko powikłań dla noworodka, największą troskę budzi zakończenie ciąży przed 32. tygodniem. Ma ono zazwyczaj charakter nawrotowy, jest związane ze skróceniem szyjki macicy i obecnością fibronektyny płodowej w wydzielinie szyjkowo-pochwowej oraz towarzyszą mu kliniczne i subkliniczne objawy infekcji [5].

## POSTĘPOWANIE

Postępowanie w przypadku porodu przedwczesnego obejmuje wczesną identyfikację czynników ryzyka, rozpoznanie z uwzględnieniem przyczyny, ocenę stanu płodu oraz leczenie farmakologiczne: leki tokolityczne, glikokortykosteroidy oraz antybiotykoterapię w uzasadnionych przypadkach.

W identyfikacji ciężarnych zagrożonych przedwczesnym ukończeniem ciąży, poza analizą czynników ryzyka, ma znaczenie:

- ocena czynności skurczowej macicy (fizjologiczna czynność skurczowa macicy jest podobna u pierwotórdek i wieloródek; liczba skurczów macicy fizjologicznie zwiększa się w godzinach wieczornych i nocnych oraz wraz z zaawansowaniem ciąży)
- regularna ocena szyjki macicy (ryzyko przedwczesnego ukończenia ciąży jest odwrotnie proporcjonalne do długości szyjki macicy; rozwarcie szyjki macicy > 2 cm i/lub skrócenie o > 80% jest związane z PP)
- mikrobiologiczna ocena flory pochwy (skrining i leczenie zakażeń dróg rodnych (BV) u kobiet z przedwczesnym ukończeniem ciąży w wywiadzie) [6].

Do typowych objawów klinicznych zagrażającego PP należy zaliczyć obecność skurczów macicy (> 4/godzinę), wzrost napięcia w obrębie miednicy, zwiększenie ilości wydzieliny pochwowej lub zmiana jej charakteru (plamienie, krwawienie) oraz bóle kręgosłupa w okolicy krzyżowej. Przewidywanie PP u pacjentek, u których nie występują objawy kliniczne jest trudne z uwagi na brak, jak dotąd skutecznego protokołu badań przesiewowych i niewielką przydatność oznaczeń biochemicznych (np. fibronektyny płodowej, białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-1) [7]. Największą czułością charakteryzuje się ocena długości szyjki macicy w badaniu ultrasonograficznym wykonanym między 24.(22) a 28.(25) tygodniem; długość szyjki w tym okresie ciąży < 25 mm plasuje ciężarną w grupie dużego ryzyka PP. Wykazano, że długość szyjki < 25 mm stwierdzona w 22-24. tyg. jest związana z ponad 6. krotnym zwiększeniem częstości PP przed 35. tyg. [8]. Należy pamiętać, że skracanie się szyjki macicy rozpoczyna się około 32. tyg. w przypadku porodu o czasie, natomiast w przypadku PP - około 16-24. tygodnia w okolicach ujścia wewnętrznego

The consequences of premature birth are directly related to the gestational age at the moment of delivery. Gestational age serves as a better indicator of survival chances than birth weight, therefore precise dating of pregnancy is of utmost importance. From the clinical perspective, due to a high risk of complications in the newborn, preterm deliveries before 32 weeks evoke the greatest concern. They are usually recurrent in character and involve shortening of the uterine cervix and the presence of fetal fibronectin in the cervicovaginal secretion. They are also accompanied by clinical and subclinical symptoms of infection [5].

## MANAGEMENT

The management of preterm delivery involves an early identification of risk factors, a diagnosis including the causes, an evaluation of the fetal condition and the pharmacological treatment: tocolytic medication, glycocorticosteroids and - in justified cases - an antibiotic therapy.

Identificaton of pregnant patients in danger of preterm delivery involves, apart from an analysis of risk factors, also:

- an assessment of the uterine contractile action (the physiological uterine contractile action is similar in primigravidas and in multigravidas, the number of uterine contractions increasing physiologically in the evening and at night as well as along with the gestational age)
- a regular assessment of the uterine cervix (the risk of preterm delivery being inversely proportional to the length of the cervix, a cervical opening > 2 cm and/or its shortening by > 80% is associated with preterm delivery)
- a microbiological assessment of the vaginal flora (screening and treatment of genital tract infections (BV) in women with preterm delivery in their obstetrical history) [6].

The typical clinical symptoms of imminent preterm delivery include: uterine contractions (> 4/hour), increased tension in the pelvic area, increased amount of vaginal secretion or its altered character (staining, bleeding), sacral spine pain. Prediction of preterm delivery in patients who do not display clinical symptoms is difficult due to the absence, so far, of an effective protocol of screening tests and the low applicability of biochemical assays (e.g. of fetal fibronectin or the insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP-1) [7]. The highest sensitivity is offered by an assessment of the cervical length in ultrasound imaging performed between 24 (22) and 28 (25) weeks. In that period of gestation, a cervical length < 25 mm places the pregnant patient in a high risk group of preterm delivery. It has been demonstrated that cervical length < 25 mm at 22-24 weeks involves an over 6-fold higher incidence of preterm delivery before 35 weeks [8]. It should be remembered that the uterine cervix begins to shorten at

i postępuje w dół kanału szyjki. Zjawisko to nazywane jest tunelizacją i jest klinicznie istotne, gdy współistnieje z krótszą niż 25 mm szyjką macicy [9].

Zasady postępowania u kobiet ciężarnych z klinicznymi objawami zagrażającego porodu przedwczesnego obejmują ocenę stanu ciężarnej i płodu oraz analizę czynności skurczowej macicy. Konieczne jest badanie ginekologiczne we wziernikach z oceną pH pochwy i charakteru wydzieliny pochwowej. Należy pobrać treść pochwy do badania w kierunku obecności fibronektyny i/lub materiał do badania bakteriologicznego. Rozwarcie szyjki macicy > 3 cm i/lub skrócenie > 80% – potwierdzają zagrażający PP i są wskazaniem do wdrożenia leczenia tokolitycznego. Przy rozwarciu szyjki macicy 2-3 cm i/lub skróceniu < 80%, zagrażający poród przedwczesny jest prawdopodobny, ale niepotwierdzony, dlatego należy obserwować skurcze macicy i powtórzyć badanie za 30-60 minut. Natomiast przy rozwarciu szyjki macicy < 2 cm i/lub skróceniu < 80% rozpoznanie zagrażającego porodu przedwczesnego jest niepewne: należy ocenić czynność skurczową macicy i wykonać ponowne badanie ginekologiczne za 1-2 godziny, a dodatkowo ocenić szyjkę macicy ultrasonograficznie lub zbadać stężenie markerów biochemicznych. Przy braku zmian palpacyjnych w szyjce macicy konieczna jest jej ocena w USG oraz badania biochemiczne w celu potwierdzenia lub wykluczenia zagrożenia PP. Rozpoznanie PP możemy postawić i rozpocząć leczenie u ciężarnej ze skurczami macicy, u której obserwuje się:

- zmianę w rozwarciu szyjki macicy > 1 cm w kolejnym badaniu lub rozwarcie szyjki macicy > 2 (3) cm
- lub długość szyjki macicy w USG < 2 cm
- lub dodatni test biochemiczny ( fibronektyna, IGFBP-1) .

Najlepszymi czynnikami predykcyjnymi ukończenia ciąży między 24. godzinami a 7. dniami od pojawienia się objawów zagrażającego porodu przedwczesnego są:

- skrócenie (> 80%) i/lub rozwarcie szyjki macicy (> 3 cm),
- krwawienie z dróg rodnych,
- przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego [10].

Celem postępowania terapeutycznego w zagrażającym porodzie przedwczesnym jest zredukowanie do minimum umieralności i zachorowalności okołoporodowej noworodków oraz długotrwałych konsekwencji wcześniactwa. Można to osiągnąć poprzez przekazanie ciężarnej do ośrodka III poziomu opieki perinatalnej, zwłaszcza przy szacowanej masie płodu < 1500g, podanie ciężarnej glikokortykosteroidów w celu zmniejszenia ryzyka zgonu, zespołu zaburzeń oddychania i krwawień do ośrodkowego układu nerwowego u wcześniaka oraz wdrożenie profilaktyki noworodkowych infekcji wywołanych przez *Streptococcus sp. B*.

Najistotniejszym elementem postępowania farmakologicznego u ciężarnych zagrożonych PP jest podawanie glikokortykosteroidów, które wpływają nie tylko na zmniejszenie częstości i nasilenia RDS, ale również

about 32 weeks in full-term deliveries, while in preterm deliveries it begins shortening at 16-24 weeks in the area of the internal opening, progressing down the cervical canal. The phenomenon, called tunnelling, is clinically significant if it coincides with the uterine cervix being shorter than 25 mm [9].

The management of pregnant patients with clinical symptoms of imminent preterm delivery includes an assessment of the condition of the mother and fetus as well as an analysis of the uterine contractile action. A gynaecological speculum examination is necessary, with an assessment of vaginal pH and the character of vaginal secretion. The vaginal contents should be collected for fibronectin detection and/or for microbiological analysis. A cervical opening > 3 cm and/or its shortening > 80% confirm imminent preterm delivery and constitute an indication for introducing tocolytic treatment. With cervical opening of 2-3 cm and/or its shortening < 80%, imminent preterm delivery is possible but not confirmed, therefore uterine contractions should be monitored and the examination should be repeated in 30-60 minutes. With cervical opening < 2 cm and/or its shortening < 80% the diagnosis of imminent preterm delivery is uncertain: the uterine contractile action should be monitored and the gynaecological examination should be repeated in 1-2 hours; additionally, the uterine cervix should be assessed in ultrasound imaging or the concentration of biochemical markers should be determined. If no change is palpable in the cervix, it is necessary to control it in ultrasound examination and to perform biochemical analysis in order to confirm or exclude the danger of preterm delivery. Preterm delivery may be diagnosed and treatment may be introduced in a pregnant patient with uterine contractions who displays:

- a change in the cervical opening > 1 cm in the next examination, or a cervical opening > 2 (3) cm
- or cervical length in ultrasound examination < 2 cm
- or a positive biochemical test (fibronectin, IGFBP-1).

The best predictive factors of preterm labour between 24 hours and 7 days from the onset of the symptoms of imminent preterm delivery are:

- shortening (> 80%) and/or opening of the uterine cervix (> 3 cm),
- bleeding from the genital tract,
- preterm rupture of fetal membranes [10].

The aim of therapeutic management of imminent preterm delivery is to minimize perinatal newborn mortality, morbidity, and long-term consequences of prematurity. This can be achieved by transferring the pregnant patient to a third-level centre of perinatal care, especially when the estimated fetal weight is < 1500 g, by applying glycocorticosteroid treatment in order to reduce the risk of death, respiratory distress syndrome and central nervous system bleeding in preterm infants, and by introducing preventive measures against infections caused by *Streptococcus sp. B*.

The most important part of pharmacological treatment of pregnant patients in danger of preterm delive-

innych powikłań wcześniactwa: NEC, IVH, częstości występowania przetrwałego przewodu tętniczego oraz umieralności okołoporodowej [11]. Podawanie glikokortykosteroidów powinno być stosowane u wszystkich kobiet z rozpoznaniem zagrażającym PP oraz u tych, które z innych przyczyn są w grupie ryzyka przedwczesnego ukończenia ciąży. Sterydy powinny być podane w postaci jednorazowej kuracji między 24+0 (23+0) a 34+6 tygodniem (wg Royal College of Obstetricians and Gynecologists) lub między 24+0 a 33+6 tygodniem (wg ACOG) u ciężarnych zagrożonych przedwczesnym zakończeniem ciąży. Możliwe jest jednorazowe powtórzenie kuracji u pacjentek, które po raz pierwszy otrzymały glikokortykosteroidy: pierwszą kurację przed 26. tyg. (wg RCOG) lub przed 32. tyg. przy spodziewanym zakończeniu ciąży w ciągu 7 dni [12,13]. Największa efektywność zastosowania glikokortykosteroidów w profilaktyce RDS obserwowana jest po 2. godzinach i do 7 dni od podania 2 dawki. Ich podanie zmniejsza ryzyko zgonu noworodka już w ciągu 24 godzin od zastosowania, stąd rekomendowane jest ich podanie nawet w przypadku spodziewanego niebawem porodu.

Schemat podawania glikokortykosteroidów:

- betametazon 12 mg *i.m.* co 24 godziny w 2 dawkach – lek z wyboru
- deksametazon 6 mg *i.m.* co 12 godzin w 4 dawkach.

Stosowanie leków tokolitycznych umożliwia przeprowadzenie pełnej terapii glikokortykosteroidami oraz transport ciężarnej do ośrodka III poziomu opieki perinatalnej; w większości przypadków opóźnia wystąpienie porodu, ale nie zapobiega przedwczesnemu ukończeniu ciąży. Podawanie leków tokolitycznych powinno trwać najwyżej 48 godzin. Przedłużanie terapii lub kontynuowanie jej w formie doustnej nie wpływa na wydłużenie ciąży, nie zmniejsza częstości porodów przedwczesnych ani powikłań noworodkowych. Podawanie leków tokolitycznych jest wskazane między 24-33. tygodniem ciąży. Powinno być ono starannie rozważone u ciężarnych > 34. tygodnia ciąży i/lub w przypadku szacowanej masy płodu > 1500g. Powyżej tej granicy powikłania u wcześniaków występują stosunkowo rzadko, a ryzyko stosowania leków może okazać się większe niż kontynuacja ciąży.

Wskazaniami do rozpoczęcia intensywnej tokolizy jest obecność skurczów macicy > 6 /godzinę, długość szyjki macicy < 2,5 cm i/lub rozwarcie > 2cm. Jeśli ciężarna zgłasza skurcze macicy, a brak jest rozwarcia szyjki macicy należy wykonać badania biochemiczne wydzieliny pochwojowej, prowadzić obserwację pacjentki, zapewniając jej wypoczynek w łóżku i odpowiednie nawodnienie.

Przeciwwskazania do leczenia tokolitycznego:

- matczyne: ciężkie nadciśnienie tętnicze, krwawienie z dróg rodnych, poważne choroby serca z upośledzeniem wydolności krążenia, wszystkie przeciwwskazania ogólnolekarskie lub położnicze, które uniemożliwiają bezpieczne kontynuowanie ciąży, zła tolerancja leków tokolitycznych;

ry is the administration of glycocorticosteroids, which reduces not only the incidence and intensity of neonatal respiratory distress syndrome (RDS) but also other complications due to prematurity, such as necrotizing enterocolitis (NEC) and intraventricular haemorrhage (IVH); it also reduces the incidence of persisting arterial duct and perinatal mortality [11]. Glycocorticosteroids should be administered to all patients with diagnosed imminent preterm delivery and to those included in the risk group due to other reasons. Steroids should be administered in a single course to pregnant patients in danger of preterm delivery between 24+0 (23+0) and 34+6 weeks gestation (according to the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) or between 24+0 and 33+6 weeks (according to ACOG). The therapy may be repeated once in patients who received the first glycocorticosteroid treatment before 26 weeks gestation (according to RCOG) or before 32 weeks if the delivery is expected to take place within 7 days [12, 13]. The highest efficacy of glycocorticosteroids in the prevention of RDS is reported in 2 hours and up to 7 days after the administration of the second dose. The treatment can reduce the risk of neonatal mortality even within 24 hours after its administration, therefore it is recommended to administer glycocorticosteroids even if the delivery is expected quite soon.

The administration regimen of glycocorticosteroids:

- betamethasone 12 mg *i.m.* every 24 hours in 2 doses - the drug of choice
- dexamethasone 6 mg *i.m.* every 12 hours in 4 doses.

The use of tocolytics makes it possible to apply a full glycocorticosteroid therapy and to transfer the patient to a third-level centre of perinatal care. It delays the delivery in most cases but it does not prevent preterm delivery. The tocolytics should be administered for not longer than 48 hours. Prolonging the therapy or continuing it via the oral route does not prolong pregnancy or reduce the incidence of preterm deliveries and neonatal complications. The tocolytic treatment is recommended between 24 and 33 weeks gestation. It should be carefully considered in pregnant patients > 34 weeks gestation and/or if the estimated fetal weight is > 1500 g. Above this limit, neonatal complications are relatively rare and the risk of tocolytic medication may prove to be higher than the benefit of pregnancy being continued.

The indications for the introduction of intense tocolysis are: uterine contractions > 6/hour, the length of the cervix < 2.5 cm and/or the cervical opening ? 2 cm. If the patient reports uterine contractions and there is no cervical opening, a biochemical analysis of the vaginal secretion should be performed and the patient should be monitored, relaxing in bed and adequately hydrated.

Contraindications for tocolytic treatment:

- on the side of the mother: arterial hypertension, bleeding from the genital tract, serious heart disease with an impairment of circulatory sufficiency, all the

- płodowe: zaawansowane rozwarcie (4-5 cm) i skrócenie szyjki macicy, zakażenie wewnątrzmaciczne, wiek ciąży > 34 tyg., małowodzie, wewnątrzmaciczne obumarzenie płodu lub obecność wady letalnej, objawy zagrożenia płodu: ostre – niedotlenienie, przewlekłe – IUGR.

Wybór leku tokolitycznego musi uwzględniać skuteczność, potencjalne ryzyko dla matki i płodu oraz objawy uboczne jego stosowania. W chwili obecnej do leczenia zagrażającego porodu przedwczesnego mogą być polecane blokery kanału wapniowego, które są lekami z wyboru,  $\beta$ -mimetyki i w uzasadnionych przypadkach, niesterydowe leki przeciwzapalne. Inne preparaty: antagonist receptoru oksytocyny – atosiban czy donory tlenu azotu (nitrogliceryna) nie zostały, jak dotąd powszechnie wdrożone do praktyki klinicznej. W Polsce do leczenia porodu przedwczesnego zostały zarejestrowane  $\beta$ -mimetyki i antagonist receptoru oksytocynowego. Zastosowanie w leczeniu PP innych grup leków wykracza poza wskazania rejestracyjne. Za wdrożenie takiej terapii odpowiada lekarz prowadzący.

Skuteczność leczenia nifedypiną jest porównywalna z  $\beta$ -mimetykami przy istotnie wyższym bezpieczeństwie stosowania. Schemat dawkowania doustnego: 6 x 10mg lub dawka początkowa 4 x 10mg (co 20 minut), a następnie po upływie 4 godzin od ostatniej tabletki 6 x 20mg (przez 48 godzin) i następnie 3 x 10mg. Inny schemat: dawka początkowa: 20 mg, a następnie 10-20 mg co 6-8 godzin przez okres max. 48 godzin. Nifedypiny nie wolno podawać podjęzykowo, ani z  $\beta$ -mimetykami z uwagi na istotne ryzyko powikłań u matki [14].

Zastosowanie  $\beta$ -mimetyków pozwala odroczyć poród przynajmniej o 24-48 godzin, ale nie wpływa na poprawę wyników położniczych i jest związane z istotnymi, wielonarządowymi i metabolicznymi działaniami ubocznymi zarówno u matki, jak i u płodu. Dawkowanie fenoterolu: we wlewie dożylnym 1-3 (4) mg/min., dawka początkowa: 3,5 mg/min, a następnie po wygaszeniu czynności skurczowej macicy – ustalenie dawki na minimalnym skutecznym poziomie. W trakcie podawania leku należy: kontrolować ciśnienie i tętno u matki oraz tętno płodu. Tętno ciężarnej nie powinno przekraczać 120 uderzeń /minutę [15].

Skuteczność indometacyny (inhibitory syntetazy prostaglandynowej) w zwalczaniu skurczów macicy jest porównywalna z  $\beta$ -mimetykami. Najważniejszymi ograniczeniami zastosowania indometacyny w szerszym zakresie u ciężarnych z PP są niekorzystne skutki uboczne, obserwowane u płodu i noworodka, wynikające z zablokowania COX-1 w tkankach płodowych. Najistotniejszym wskazaniem do zastosowania indometacyny jest zagrażający poród przedwczesny z obecnością wielowodzia i mięśniaków macicy. Indometacyna może być podawana jedynie poniżej 32. tygodnia ciąży, a warunkiem koniecznym jest prawidłowa lub zwiększona ilość płynu owodniowego i prawidłowa funkcja nerek u płodu. Dawka początkowa - 50mg doustnie lub doodbytniczo; może być powtórzona, je-

general medical and obstetrical contraindications precluding safe continuation of pregnancy, bad reaction to tocolytics;

- on the side of the fetus: advanced cervical opening (4-5 cm) and shortening of the cervix, intrauterine infection, gestational age > 34 weeks, oligoamnios, intrauterine fetal death or a lethal defect present, symptoms of fetal endangerment: acute: hypoxia, chronic - IUGR.

The choice of a tocolytic drug should take into account its efficacy, potential risk for the mother and the fetus, and adverse effects of its administration. Nowadays, the drugs recommended for the treatment of imminent preterm delivery are calcium channel blockers, being the drug of choice,  $\beta$ -mimetics and, in justified cases, non-steroidal anti-inflammatory drugs. Other drugs, such as oxytocin receptor antagonist - atosiban, or nitric oxide donors (nitroglycerin) have not been widely introduced into the clinical practice so far. In Poland, the drugs registered for the treatment of preterm delivery are  $\beta$ -mimetics and oxytocin receptor antagonist. The use of other drug groups for the treatment of preterm delivery goes beyond the registered indications. The attending physician is responsible for introducing this sort of therapy.

The efficacy of nifedipine treatment is comparable to that of  $\beta$ -mimetics, with significantly higher safety of application. The regimen of oral administration: 6 x 10 mg or an initial dose of 4 x 10 mg (every 20 minutes), then, 4 hours after the last tablet: 6 x 20 mg (for 48 hours) followed by 3 x 10 mg. Another regimen: an initial dose of 20 mg, then 10-20 mg every 6-8 hours for not longer than 48 hours. Nifedipine must not be administered sublingually or combined with  $\beta$ -mimetics due to a significant risk of complications for the mother [14].

The use of  $\beta$ -mimetics may delay the delivery for at least 24-48 hours; however, it does not improve the obstetrical results but involves significant multiorgan and metabolic adverse effects in both the mother and the fetus. The administration regimen of phenoterol: in an intravenous infusion 1-3 (4)  $\mu$ g/min., an initial dose of 3.5  $\mu$ g/min, and then, after the contractile action of the uterus has been suppressed, the dose is determined at the lowest efficient level. During the administration, the mother's blood pressure and pulse as well as the fetal pulse should be monitored. The mother's pulse should not exceed 120 beats/minute [15].

The efficacy of indometacin (prostaglandin synthetase inhibitor) in the suppression of uterine contractions is comparable to  $\beta$ -mimetics. The most important limitations of a wider indometacin use in pregnant patients endangered by preterm delivery are adverse side effects in the fetus and newborn, due to COX-1 being blocked in fetal tissues. The main indication for the use of indometacin is imminent preterm delivery with hydramnios and uterine myomas. Indometacin may only be administered before 32 weeks gestation, the necessary condition being normal or increased amount of the

śli nie zmniejszy się częstotliwość skurczów macicy; dawka podtrzymująca - doustnie 25 – 50mg co 6 godzin przez 48 godzin, (dawka dobową nie może przekroczyć 200mg). Należy ocenić AFI przed rozpoczęciem leczenia, po 48 i po 72 godzinach od pierwszej dawki; przy obniżaniu się AFI – lek należy odstawić. Podawanie indometacyny może trwać najwyżej 48 godzin i powinno być zakończone natychmiast, gdy poród wydaje się nieunikniony. Po zakończeniu terapii wskazane jest wykonanie badania echokardiograficznego serca płodu [16].

Antagoniści receptora oksytocynowego skutecznie hamują skurcze macicy indukowane oksytocyną. Najlepiej poznanym lekiem z tej grupy jest atosiban. Wykazano jego skuteczność w hamowaniu czynności skurczowej macicy i brak istotnych działań ubocznych, ale jego zastosowanie nie wpływa jednak znacząco na poprawę wyników położniczych. Może być podawany u ciężarnych między 24-33. tygodniem, a okres leczenia nie powinien przekraczać 48 godzin. Dawkowanie: dawka całkowita 330mg; podawanie dożylnie w trzech następujących po sobie fazach: bezpośrednio dożylnie wstrzyknięcie 6,75 mg, następnie wlew dożylny 18 mg/h przez 3 godziny, następnie 6mg/h przez 45 godzin [17].

Skuteczna tokoliza to zredukowanie liczby skurczów do < 4/godzinę i zahamowanie rozwierania się i skracania szyjki macicy, a nie tylko całkowite zniesienie czynności skurczowej macicy. Należy uwzględnić fakt, że łączenie leków tokolitycznych nie zwiększa skuteczności leczenia, powoduje wzrost częstości objawów ubocznych i ich nasilenia i nie powinno być stosowane. Postępowanie w przypadku obecności skurczów macicy po 24-48 godzinach leczenia tokolitycznego powinno mieć na celu przede wszystkim wykluczenie zakażenia wewnątrzmacicznego oraz patologii łożyska. Zalecana jest ponowna ocena szyjki macicy we wziernikach i w badaniu USG [18].

Znaczenie siarczanu magnezu ( $MgSO_4$ ), jako leku tokolitycznego w leczeniu zagrażającego porodu przedwczesnego w chwili obecnej jest minimalne. Wyniki badań przeprowadzonych w ciągu ostatnich lat wskazują jednak, że podawanie  $MgSO_4$  wpływa protekcyjnie na ośrodkowy układ nerwowy przedwcześnie urodzonego płodu, czego efektem ma być rzadsze występowanie mózgowego porażenia dziecięcego, stąd aktualne zastosowanie  $MgSO_4$  może mieć znaczenie jedynie w charakterze neuroprotekcji płodu. Wskazania do neuroprotekcji ograniczone są do ciężarnych przed 30 (28) tygodniem i realnym ryzykiem zakończenia ciąży w ciągu 24 godzin (z przyczyn również innych niż przedwczesna, samoistna czynność skurczowa macicy np. PROM, skrajnie ciężka postać IUGR).  $MgSO_4$  nie powinien być stosowany jednocześnie, jako lek tokolityczny i neuroprotekcyny. Schemat dawkowania: dawka początkowa: 4-6g podawana w ciągu 20-30 minut; dawka podtrzymująca – 1-2g/godz.; podawanie  $MgSO_4$  maksymalnie przez 24 godziny [19].

amniotic fluid and normal renal function in the fetus. An initial dose of 50 mg orally or rectally may be repeated if the frequency of uterine contractions has not decreased; a maintenance dose: 25-50 mg orally every 6 hours for 48 hours (the daily dose must not exceed 200 mg). The amniotic fluid index (AFI) should be determined before the treatment is introduced as well as in 48 and 72 hours after the first dose; if AFI decreases, the treatment should be discontinued. The administration of indometacin must not last longer than 48 hours and should be discontinued as soon as the delivery appears to be inevitable. After the therapy, fetal heart echocardiography is recommended [16].

Oxytocin receptor antagonists are effective in the suppression of oxytocin-induced uterine contractions. The most studied drug of the group is atosiban. It has been proven efficacious in suppressing uterine contractions without significant adverse effects but its application does not improve obstetrical results in any substantial way. It may be administered to pregnant patients between 24 and 33 weeks gestation, and the duration of the therapy should not exceed 48 hours. The administration regimen: a total dose of 330 mg, administered intravenously in three consecutive stages: a direct intravenous injection of 6.75 mg followed by an intravenous infusion of 18 mg/h for 3 hours and then - 6 mg/h for 45 hours [17].

Tocolysis has been effective if the frequency of uterine contractions has been reduced to < 4/hour and the opening and shortening of uterine cervix has been arrested, not necessarily suppressing totally the contractile uterine action. It should be taken into account that while combining tocolytics does not improve their efficacy, it increases the intensity and frequency of their adverse effects and, therefore, should not be applied. If uterine contractions are still present after 24-48 hours of tocolytic treatment, it is vital to exclude intrauterine infection and placenta pathology. It is recommended to assess the uterine cervix again in a speculum and ultrasound examination [18].

The role of magnesium sulphate ( $MgSO_4$ ) as a tocolytic drug in the treatment of imminent preterm delivery is minimal nowadays. Study results in recent years have demonstrated, though, that magnesium sulphate administration has a protective effect on the central nervous system of a premature fetus, which may result in a lower incidence of cerebral palsy; therefore, today the use of magnesium sulphate may only serve neuroprotection of the fetus. Indications for neuroprotection are limited to pregnant patients before 30 (28) weeks gestation with a real risk of delivery within 24 hours (also due to other reasons than preterm spontaneous contractile action of the uterus, such as PROM or extremely severe form of IUGR).  $MgSO_4$  should not be used simultaneously as a tocolytic and neuroprotective drug. The administration regimen: an initial dose of 4-6 g administered within 20-30 minutes, a maintenance dose: 1-2 g/hour,  $MgSO_4$  administered for not longer than 24 hours [19].

Antybiotyki w leczeniu ciężarnych z porodem przedwczesnym są polecane w następujących sytuacjach: profilaktyka okołoporodowa infekcji GBS u noworodka, potwierdzone zakażenie matki specyficznym patogenem (infekcja dróg rodnych, moczowych), rozpoznanie BV, PROM i objawy zakażenia wewnątrzmacicznego (ACOG) [20].

### Sposób ukończenia ciąży

U płodu niedonoszonego obserwowana jest większa wrażliwość OUN na nawet krótkotrwałe epizody niedotlenienia. Mogą one doprowadzić do dużych uszkodzeń mózgu takich jak: krwotoki, rozmiękanie istoty białej, pojawienie się zmian torbielowatych oraz uszkodzenia komórek OUN i ich połączeń. „Profilaktyczne” cięcie cesarskie nie zapobiega uszkodzeniom OUN u wcześniaka; początek uszkodzenia OUN zazwyczaj ma miejsce jeszcze przed porodem i jedną z najważniejszych przyczyn jest zakażenie wewnątrzmaciczne [21]. Poród wcześniaka może odbyć się drogą pochwową przy obecności samoistnej czynności skurczowej macicy, w sytuacji ciąży pojedynczej i położenia płodu podłużnego główkowego, przy ciągłym monitorowaniu kardiotokograficznym. Należy szeroko naciąć krocze, a zaklempowanie powinno się odbyć 0,5 – 2 min. od urodzenia się dziecka. Konieczna też jest obecność neonatologa.

Cięcie cesarskie w ciąży niedonoszonej jest zabiegiem trudnym technicznie, który nie gwarantuje łatwego wydobycia płodu i dodatkowo stanowi ryzyko powikłań u matki. Stopień trudności jest odwrotnie proporcjonalny do zaawansowania ciąży. Zabieg powinien być wykonywany przez doświadczonego położnika, a decyzja o rodzaju nacięcia macicy – podjęta po uwzględnieniu czasu trwania ciąży, przypuszczalnej masy płodu i jego położenia oraz objętość płynu owodniowego. Dolna granica wieku ciążowego do wykonania cięcia cesarskiego określana jest na ukończony 24. (26.) tydzień. W przypadku obkurczenia macicy na płodzie (PROM) lub nieprawidłowego położenia płodu (poprzeczne) tuż przed zabiegiem należy podać  $\beta$ -mimetyk wg schematu: 25  $\mu$ g fenoterolu powoli dożylnie albo preparat Partusisten intrapartal 25  $\mu$ g (Fenoterol/Partusisten 0,5 mg/10ml: do 1 ml leku pobranego z ampułki dodać 9 ml 0,9% NaCl i podać połowę czyli 25  $\mu$ g).

**Zapobieganie przedwczesnemu ukończeniu ciąży** można osiągnąć poprzez:

- identyfikację i usunięcie lub zminimalizowanie wpływu czynników ryzyka – edukacja ciężarnych, oszczędzający tryb życia, z ograniczeniem aktywności fizycznej i wpływu stresu,
- polepszenie dostępu do opieki prenatalnej,
- farmakologiczne leczenie nadmiernej czynności skurczowej macicy,
- zwalczanie zakażeń dróg rodnych,
- zakładanie szwu okrężnego na szyjkę macicy,

Antibiotics are recommended in the treatment of preterm delivery in the following cases: perinatal prevention of GBS infection of the newborn, a confirmed infection of the mother with a specific pathogen (an infection of the genital or urinary tract), diagnosed BV, PROM and symptoms of intrauterine infection (ACOG) [20].

### The method of delivery

A preterm fetus displays higher sensitivity of the central nervous system to even short episodes of hypoxia. They may result in serious brain damage such as: haemorrhage, periventricular leukomalacia, cystoid lesions and damage of the central nervous system cells and their junctions. „Preventive” Caesarean section does not prevent central system damage in preterm infants as the onset of the damage usually takes place before the delivery and one of its main causes is intrauterine infection [21]. Preterm delivery may be vaginal if spontaneous contractile action of the uterus is present, in single pregnancy and cephalic longitudinal lie of the fetus, with constant cardiotocographic monitoring. The perineotomy should be wide and the umbilical cord should be clamped 0.5-2 minutes after the birth of the infant. A neonatologist's presence is necessary.

Caesarean section in preterm pregnancy is a technically difficult procedure, which does not guarantee an easy removal of the fetus but constitutes an additional risk of complications for the mother. The degree of difficulty is reversely proportional to the gestational age. The procedure should be performed by an experienced obstetrician, and the decision on the type of uterine incision should be made in consideration of the gestational age, estimated weight of the fetus, its lie, and the volume of amniotic fluid. The lower limit of gestational age for Caesarean section is determined as completed 24 (26) weeks gestation. In case of the uterus contracted on the fetus (PROM) or abnormal fetal lie (transverse), a  $\beta$ -mimetic should be administered immediately before the procedure according to the regimen: 25  $\mu$ g of phenoterol slowly administered intravenously or Partusisten intrapartal 25  $\mu$ g (Phenoterol/Partusisten 0.5 mg/10 ml: to 1 ml of the drug drawn from the ampule add 9 ml of 0.9% NaCl and administer one half, i.e. 25  $\mu$ g).

**Prevention of preterm delivery** may be achieved through:

- identification and elimination or minimalization of the effect of risk factors - education of pregnant patients, sparing lifestyle with limited physical activity and stress effects,
- improved access to prenatal care,
- pharmacological treatment of excessive contractile action of the uterus,
- treatment of genital tract infections,
- cervical cerclage,



- podawaniu progesteronu ciężarnym z wywiadem obciążonym wystąpieniem porodu przedwczesnego, bez objawów zagrażającego porodu przedwczesnego w obecnej ciąży [22,23].

Skuteczność progesteronu jest najwyższa w profilaktyce u kobiet z PP < 34. tyg. w wywiadzie oraz w przypadku stwierdzenia w badaniu USG w II tryestrze ciąży skrócenia szyjki macicy [24,25]. Progesteron w profilaktyce PP powinien być podawany w uzasadnionych przypadkach między 20(24.) tyg. a 32(34.) tygodniem ciąży. Rekomendacje PTG z 2008 r. proponują następujący schemat postępowania:

- Pacjentki z grupy ryzyka – ciąża pojedyncza, wywiad obciążony co najmniej 1 PP i długością szyjki macicy > 25 mm: 250 mg 17 $\alpha$ -hydroksyprogesteronu 1x w tygodniu podawany i.m.
- Ciężarne bez czynności skurczowej macicy, ze skróconą szyjką macicy w badaniu USG < 25 mm i/lub porodem przedwczesnym w wywiadzie - progesteron mikronizowany dopochwowo 100-200 mg/dzień [26].

Inne schematy wykorzystania progesteronu w profilaktyce PP:

- ACOG (2008r.): podawanie progesteronu – profilaktycznie u kobiet z przynajmniej jednym PP; do rozważenia u kobiet z bardzo krótką szyjką macicy (<1,5cm) [27].
- FDA (2011r.): zarejestrowany 17 $\alpha$ -hydroksyprogesteron w celu profilaktyki PP przed 37. tyg. w przypadku ciąży pojedynczej z przynajmniej jednym PP w wywiadzie; nie polecany dla ciąży mnogiej czy przy obecności innych czynników ryzyka (np. skrócona szyjka macicy); początek podawania między 16. a 21. tyg. ciąży. Zapobieganie porodom przedwczesnym jest w większości przypadków nieskuteczne, podobnie jak ich leczenie. Najistotniejsza pozostaje profilaktyka powikłań noworodkowych.

- administration of progesterone to pregnant patients with preterm delivery in obstetrical history, without symptoms of imminent preterm delivery during the present pregnancy [22, 23].

Progesterone has the highest efficacy in the preventive use in pregnant patients with preterm delivery < 34 weeks gestation in their history and in the cases when shortening of the cervix was diagnosed in ultrasound examination in the second trimester of pregnancy [24, 25]. Progesterone should be administered in the preventive treatment of preterm delivery in justified cases between 20 (24) and 32 (34) weeks gestation. The recommendations of the Polish Gynaecological Society of 2008 suggest the following management:

- patients from the risk group - single pregnancy, at least one preterm delivery in their obstetrical history and the cervical length > 25 mm: 250 mg of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone once a week, intramuscularly,
- pregnant patients without uterine contractile action, with the cervix shortened < 25 mm in ultrasound examination and/or preterm delivery in obstetrical history: micronized progesterone 100-200 mg/daily intravaginally [26].

Other regimens for progesterone use in the prevention of preterm delivery.

- ACOG (2008): progesterone administration - preventively in women with at least one preterm delivery in their obstetrical history; to be considered in women with a very short cervix (< 1.5 cm) [27].
- FDA (2011): 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone registered for preventing preterm delivery before 37 weeks gestation in single pregnancy with at least one preterm delivery in the obstetrical history, not recommended for multiple pregnancy or if other risk factors are present (e.g. cervix shortening). Beginning of the administration - between 16 and 21 weeks gestation. Prevention of preterm delivery is in most cases inefficient and so is their treatment. The key issue is still prevention of neonatal complications.

#### Piśmiennictwo / References:

1. **Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD et al.** for the Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. Births: final data for 2005. *Nat Vital Stat Rep.* 2007;56:1-103.
2. **Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD Et al.** Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
3. **Moutquin JM.** Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003;110 Suppl 20:30-3.
4. **Yoon BH, Romero R, Moon JB et al.** Clinical significance of intraamniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1130-6.
5. **Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL et al.** Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol* 2010;34:408-15.
6. **Iams JD.** Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2003;101:402-12.
7. **Gomez R, Romero R, Medina L et al.** Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:350-59.
8. **Owen J.** Evaluation of the cervix by ultrasound for the prediction of preterm birth. *Clin Perinatol* 2003;30:735-55.

9. **Berghella V, Bega G, Tolosa JE et al.** Ultrasound assessment of the cervix. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 947–62.
10. **Goldenberg RL.** The management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2002;100:1020-37.
11. **Di Renzo GC, Roura LC.** For the European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm Birth. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J Perinat Med* 2006;34(5):359-66.
12. **Royal College of Obstetricians and Gynecologists.** Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality 2010 Green-top Guideline No.7. London.
13. **ACOG Committee Opinion No. 475.** Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2011;117:422-24.
14. **King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN et al.** Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002255.
15. **Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P et al.** Betamimetics for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004352.
16. **King J, Flenady V, Cole S et al.** Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001992.
17. **de Heus R, Mulder EJH, Visser GHA.** Management of preterm labor: atosiban or nifedipine? *Int J Women's Health* 2010;2:137–42.
18. **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.** Tocolysis for women in preterm labour. 2011 Green-top Guideline 1b. London.
19. **ACOG Committee Opinion No. 455.** Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010;115:669-71.
20. **ACOG Committee Opinion No. 485.** Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2011;117:1019-27.
21. **Wu YW, Escobar GJ, Grether JK et al.** Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003;290:2677-84.
22. **Flood K, Malone FD.** Prevention of preterm birth. *Sem Fetal Neonatal Med* 2012;17:58-63.
23. **Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL et al.** Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol* 2010;34:408-15.
24. **Spong CY, Meis PJ, Thom EA et al.** Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: impact of gestational age at previous delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1127-31.
25. **Fonseca EB, Celik E, Parra M et al.** Progesterone and preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2008;357:462-9.
26. **Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego** dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie. *Ginekol Pol* 2012;83:76-9.
27. **ACOG Committee Opinion No 419.** Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol* 2008 Oct;112:963-5.