

## Poronienie zagrażające – czy jest wskazaniem do leczenia progesteronem?

Threatened miscarriage – is it an indication for progesterone treatment?

Patrycja Stańczyk<sup>ID</sup>, Piotr Sieroszewski<sup>ID</sup>

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie

Do przyczyn poronień samoistnych należą zarówno nieprawidłowości chromosomowe zarodka, jak również przyczyny maczynne, a wśród nich zaburzenia procesu implantacji związane z brakiem odpowiedniego przygotowania endometrium, które wynika z niedomogi lutealnej. Prawidłowa funkcja ciała żółtego jest istotna dla implantacji, ale także dla rozwoju wczesnej ciąży, a co za tym idzie progesteron jest podstawowym hormonem niezbędnym do zaistnienia i podtrzymania ciąży.

Poniższe opracowanie stanowi przegląd aktualnych badań oraz wytycznych dotyczących wpływu progesteronu stosowanego w poronieniach zagrażających. Progestageny pełnią istotną rolę w leczeniu poronień zagrażających u ciężarnych z obciążonym wywiadem położniczym w postaci poronień nawracających o nieznannej etiologii. Pozytywny wpływ na rokowanie co do dalszego przebiegu ciąży w tej grupie ciężarnych jest tym silniejszy, im więcej poronień wystąpiło u ciężarnej w przeszłości. Brakuje jednoznacznych wyników potwierdzających zasadność stosowania gestagenów jako rutynowej profilaktyki poronień sporadycznych.

**Słowa kluczowe:** progesteron; poronienie zagrażające; krwawienie we wczesnej ciąży; poronienia nawracające

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 1: 1–5

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1992 roku, mianem poronienia określamy przedwczesną stratę ciąży trwającej krócej niż 22 tygodnie wskutek wydalenia obumarłego zarodka lub płodu. Według danych epidemiologicznych poronieniem samoistnym kończy się około 50% ciąży przed implantacją oraz 15–20% ciąży klinicznych, spośród których około 80% poronień następuje w pierwszych 12 tygodniach ciąży. Dwoch kolejnych poronień doświadcza 5% kobiet, zaś kolejnych trzech lub więcej – 1–2% kobiet. Ryzyko kolejnych poronień wzrasta wraz z wiekiem kobiety i liczbą wcześniej utraconych ciąży.

Jako poronienia nawracające definiujemy, w zależności od źródła, utratę co najmniej trzech kolejnych ciąży przed upływem 22. tygodnia ciąży (wg *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*), trzy poronienia przed 12. tygodniem ciąży bądź też dwa poronienia między

12. a 20. tygodniem ciąży (wg *European Society of Human Reproduction and Embryology*).

Do poronień samoistnych dochodzi zarówno w wyniku nieprawidłowości genetycznych zarodka – poronienie występuje w 50–60% ciąży z anomaliami chromosomalnymi, jak i z przyczyn maczynnych, a wśród nich m.in. z powodu zaburzeń hormonalnych, anatomicznych, immunologicznych, dysfunkcji układu krzepnięcia pod postacią trombofilii czy zaburzeń związanych z czynnikami infekcyjnymi. Szczególną grupę stanowią zaburzenia implantacji, na które wpływać może brak odpowiedniego przygotowania endometrium, który wynika z niedomogi lutealnej. Przyczynę niepłodności lub wczesnej utraty ciąży może stanowić również zaburzenie funkcji ciała żółtego przejawiające się zmniejszoną syntezą progesteronu. Przyjmuje się, że niedomoga lutealna może dotyczyć 23–50% kobiet, u których występują poronienia nawracające [1, 2].

Adres do korespondencji: Patrycja Stańczyk, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, e-mail: pati.stanczyk@gmail.com

Podłoże genetyczne poronień nawracających może dotyczyć nieprawidłowości w materiale genetycznym pochodzenia rodzicielskiego lub płodu. Zmiany te obejmują między innymi aberracje chromosomowe czy mutacje punktowe i najczęściej spotykane są jako translokacje zrównoważone, które nie powodują żadnych objawów klinicznych u nosicieli, ale prawdopodobnie indukują wytwarzanie komórek rozrodczych zawierających nieprawidłową ilość materiału genetycznego [3].

Poronienie zagrażające jest to postać poronienia charakteryzująca się krwawieniem z macicy – zwykle bezbolesnym lub z towarzyszącymi bólami podbrzusza o niewielkim nasileniu. Rozpoznanie poronienia zagrażającego polega na stwierdzeniu w badaniu przedmiotowym obecności miernego stopnia krwawienia z kanału szyjki macicy, sformowanej części pochwową szyjki macicy, powiększonej i okresowo napiętej macicy. Szacuje się, że występowanie objawów poronienia zagrażającego występuje w około 16–30% wszystkich ciąży.

Występowanie krwawienia we wczesnej ciąży jest udowodnionym czynnikiem ryzyka nie tylko poronienia, lecz również powikłań, takich jak: poród przedwczesny, zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, stan przedzucawkowy czy przedwczesne oddzielenie się łożyska. Wszystkie wymienione powikłania mają swoje źródło w nieprawidłowościach procesu placentacji [4].

Progesteron jest żeńskim hormonem płciowym o budowie steroidowej, składającym się z atomów węgla o biologicznym działaniu gestagennym. Działanie progesteronu uwarunkowane jest poprzez odpowiednie receptory zlokalizowane między innymi w macicy, gruczołach sutkowych, ośrodkowym układzie nerwowym i przysadce mózgowej. Wyróżnia się dwie główne izoformy receptora progesteronowego: PR-A i PR-B. PR-A może odgrywać rolę zarówno inhibitora, jak i aktywatora transkrypcji, co tym samym umożliwia różne działania tkankowe. W warunkach fizjologicznych synteza progesteronu zachodzi w fazie folikularnej cyklu miesięczkowego w komórkach ziarnistych pęcherzyków Graafa, w fazie lutealnej cyklu miesięczkowego w komórkach tekaluteinowych ciała żółtego, w warstwie siatkowatej i pasmowatej kory nadnerczy oraz w ciąży w syncytiotrofoblastie doczesnym [5].

W następnym etapie rozwoju ciąży, po implantacji w jamie macicy, trofoblast wydziela ludzką gonadotropinę kosmówkową (hCG, *human chorionic gonadotropin*) pobudzającą ciało żółte do syntezy progesteronu, który maksymalne stężenie osiąga około 4 tygodnie po zapłodnieniu. Następnie produkcja progesteronu w ciałku żółtym ulega stopniowemu spadkowi i dochodzi do minimalnych wartości około 7.–8. tygodnia po zapłodnieniu, osiągając stężenie około 10 ng/ml. W kolejnych tygodniach ciąży zachodzi wzrost produkcji progesteronu, zwłaszcza po 10. tygodniu ciąży, kiedy głównym miejscem syntezy hormonu staje się łożysko. Produkcja łożyskowa

progesteronu po 14. tygodniu ciąży, gdy następuje regresja ciałka żółtego w jajniku, osiąga wartości 200–250 mg/dobę. Stężenie progesteronu zwiększa się do terminu porodu, w okresie przedporodowym, osiągając wartość około 200 ng/ml. Przyjmuje się, że jednym z mechanizmów inicjujących poród jest nie spadek stężenia progesteronu a obniżenie jego aktywności, co skutkuje zwiększeniem napięcia mięśnia macicy [6]. Pomimo, że nie ma wskazań do rutynowego oznaczania stężenia progesteronu we wczesnej ciąży przebiegającej prawidłowo, istnieją doniesienia o możliwym zastosowaniu takich pomiarów. Stężenie progesteronu mierzonego w surowicy, wraz z oznaczeniem stężenia B-hCG w odniesieniu do monitorowania zagrożenia poronieniem we wczesnej ciąży, ma wartość predykcyjną 85,7% (czułość 88,1%; swoistość 84,3%) [7].

W odniesieniu do rodzajów i możliwych dróg podaży progesteronu w ciąży, stosuje się: progesteron, którego struktura jest identyczna z naturalnym progesteronem syntetyzowanym przez ciało żółte (podaż dopochwowa, podjęzykowa, domięśniowa); dydrogesteron (podaż doustna) oraz kapronian 17 alfa-hydroksyprogesteronu (podaż domięśniowa). Droga podania jest związana z różnymi okresami półtrwania progesteronu a także uzależnia uzyskanie różnych jego stężeń w surowicy i błonie śluzowej macicy. Najwyższe stężenia w błonie śluzowej macicy osiągane są podczas dopochwowej podaży progesteronu w porównaniu z podażą doustną, podjęzykową i domięśniową. Najkrótszy okres półtrwania posiada progesteron podany doustnie, najdłuższy – podany domięśniowo. Z różnej długości okresów półtrwania wynika określone dawkowanie preparatów progesteronu: przy drodze doustnej i podjęzykowej 2–3 razy na dobę, przy drodze dopochwowej 2 razy na dobę, natomiast w przypadku podaży domięśniowej raz na kilka dni.

Progesteron stanowi podstawowy hormon niezbędny do zaistnienia i prawidłowego rozwoju ciąży. Produkowany przez ciało żółte odpowiada za przygotowanie endometrium do implantacji oraz działa immunosupresyjnie, zapobiegając odrzuceniu allogenicznego płodu. Progesteron bezpośrednio hamuje „proporonną” odpowiedź komórkową typu Th1, stymulując wydzielanie przez limfocyty białka immunoregulującego indukowanego przez progesteron (PIBF, *Progesterone-induced blocking factor*). Czynniki te hamuje aktywność cytotoksyczną zarówno obwodowych, jak i doczesnych komórek NK, zwiększa produkcję cytokin przez limfocyty Th2 i hamuje aktywność fosfolipazy A2, redukując przez to syntezę prostaglandyn (w tym nasilającej kurczliwość macicy PGF2 alfa) [8].

Oprócz działania bezpośredniego, progesteron, poprzez zmniejszanie wrażliwości na działanie oksytocyny, odpowiada także za działanie relaksacyjne na mięsień macicy. Dzięki ograniczeniu tworzenia połączeń mię-

dzykomórkowych, a także blokowaniu transportu jonów sodu do miocytów, zwiększa potencjał spoczynkowy błony komórkowej i utrudnia tworzenie się potencjałów czynnościowych pod wpływem bodźca wywołującego skurcz. Powoduje to zmniejszenie amplitudy i częstotliwości skurczów oraz ich desynchronizację w mięśni macicy. Ułatwia to relaksację mięśniówki i stopniowe powiększanie objętości jamy macicy. Ponadto, progesteron aktywuje syntazę tlenu azotu (NOS), co także przyczynia się do relaksacji mięśnia macicy.

Zgodnie z aktualnymi Rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, dotyczącymi stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie, dopochwowa podaż progesteronu u ciężarnych z niedomogą lutealną oraz objawami poronienia zagrażającego zmniejsza objawy, dolegliwości i ryzyko poronienia [9]. Ponadto, zgodnie z danymi z przeglądu bazy Cochrane z 2013, stosowanie progesteronu kobiet z nawracającymi poronieniami w wywiadzie redukuje ryzyko kolejnej utraty ciąży. Jednakże ze względu na brak jednoznacznych dowodów wskazujących na skuteczność profilaktycznego podawania gestagenów, powyższe rekomendacje nie zalecają stosowania progesteronu jako profilaktyki poronienia u ciężarnych z jednym lub dwoma poronieniami w wywiadzie, wskazując na korzyści wynikające z takiego postępowania dopiero w przypadku kobiet z co najmniej trzema poronieniami w wywiadzie [10].

Metaanaliza *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* z 2014 roku wskazuje na brak wystarczających danych do oceny efektu działania suplementacji progesteronem w zapobieganiu poronieniom nawracającym oraz na redukcję poronień sporadycznych. Ze względu na małą liczbę kobiet objętych badaniami, koniecznym było potwierdzenie skuteczności stosowania progesteronu w bardziej licznych grupach ciężarnych [11].

Od czasu powyższych publikacji, w piśmiennictwie pojawiło się kilka istotnych badań dotyczących wpływu progesteronu stosowanego w poronieniach zagrażających. Dwie największe metaanalizy dotyczące zastosowania progesteronu w I trymestrze ciąży, których wyniki zostały opublikowane w ostatnim czasie, to badania PROMISE (*Progesterone in Recurrent Miscarriages*) oraz PRISM (*Progesterone in Spontaneous Miscarriage*).

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu PRISM, prowadzonym w latach 2015–2017 (wyniki opublikowano w maju 2019), oceniono wpływ zastosowania progesteronu u kobiet z krwawieniem we wczesnej ciąży. Badaniem objęto 4153 kobiety w wieku 16–39 lat, z czego u 2079 zastosowano mikronizowany progesteron w postaci gałek dopochwowych zawierających 400 mg progesteronu oraz u 2074 kobiet odpowiadające placebo dwa razy dziennie. Kryteria włączenia stanowiły: wiek ciężarnej (16–39 lat), wiek ciążowy (poniżej 12 tygodni ciąży) oraz potwierdzenie w badaniu ultrasonograficznym

obecności pęcherzyka ciążowego zlokalizowanego w jamie macicy. Kobiety, u których w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono zarodek bez widocznej akcji serca, którego odległość ciemieniowo-siedzeniowa (CRL, *Crown Rump Length*) wynosiła 7 mm lub więcej bądź pęcherzyk ciążowy o średnicy 25 mm lub więcej bez obecnego pola płodowego, zostały wykluczone z badania. Podaż progesteronu lub odpowiadającego placebo miała miejsce od momentu randomizacji do ukończonego 16. tygodnia ciąży. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy badania przyjęto odsetek żywych urodzeń powyżej 34. tygodnia ciąży, który wyniósł odpowiednio: w grupie, u której zastosowano progesteron — 75% (1513 z 2025 kobiet) oraz w grupie placebo — 72% (1459 z 2013 kobiet). Odsetek poronień, definiowanych jako strata ciąży przed 24. tygodniem ciąży, wyniósł odpowiednio: 20% (410 z 2025 kobiet) i 22% (451 z 2013 kobiet). Analiza podgrup, w zależności od liczby poronień w przeszłości wykazała, że w przypadku kobiet z krwawieniem we wczesnej ciąży oraz z jednym lub dwoma poronieniami w wywiadzie podaż progesteronu przyczyniła się do 5% zwiększenia liczby żywych urodzeń powyżej 34. tygodnia ciąży w porównaniu z grupą placebo ( $p = 0,003$ ), natomiast w grupie z co najmniej trzema poronieniami w wywiadzie — do 15% wzrostu (57% vs 72%,  $p = 0,004$ ).

Dodatkowo, wyniki badania PRISM potwierdziły, że stosowanie progesteronu w pierwszym trymestrze ciąży, tj. w okresie organogenezy, jest bezpieczne ze względu na brak jakichkolwiek doniesień o występowaniu wad rozwojowych u dzieci lub negatywnym wpływie na rozwój behawioralny po urodzeniu [12].

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu PROMISE oceniano wpływ stosowania progesteronu u kobiet z co najmniej trzema poronieniami nawracającymi w wywiadzie. U 404 kobiet zastosowano mikronizowany progesteron w postaci gałek dopochwowych zawierających 400 mg progesteronu oraz u 432 kobiet odpowiadające placebo dwa razy dziennie. Stosowanie progesteronu lub placebo rozpoczynano po stwierdzeniu ciąży do ukończonego 12. tygodnia jej trwania. Wyniki badania nie wykazały wpływu codziennego dopochwowego stosowania progesteronu vs placebo na wskaźnik żywych urodzeń powyżej 24. tygodnia ciąży (65,8% vs 63,3%,  $p = 0,45$ ). Różnic między grupami nie stwierdzono również w odniesieniu do wskaźnika poronień oraz wydłużenie czasu trwania ciąży u kobiet z poronieniami nawracającymi w wywiadzie. Natomiast rozbieżności te mogły być spowodowane różnicami w czasie rozpoczęcia i zakończenia stosowania progesteronu [13].

Odmienne wyniki uzyskali Ismail i wsp. w opublikowanym w 2017 roku badaniu z randomizacją obejmującym grupę 700 kobiet. Oceniono w nim wpływ podaży progesteronu dopochwowo w dawce 400 mg dwa razy dziennie vs placebo u kobiet z poronieniami nawracającymi

w wywiadzie począwszy od fazy lutealnej cyklu koncepcyjnego i kontynuowanej po potwierdzeniu ciąży aż do 28. tygodnia ciąży. Odsetek poronień był znamienne niższy w grupie, u której zastosowano progesteron w stosunku do grupy, której podawano placebo (12,4% vs 23,3%,  $p = 0,001$ ). Wyniki tego badania wskazują także na zwiększenie odsetka ciąż kontynuowanych powyżej 20. tygodnia ciąży (87,6% vs 76,7%,  $p < 0,05$ ) oraz wyższy wskaźnik żywych urodzeń (91,6% vs 77,4%,  $p < 0,05$ ) w przypadku zastosowania progesteronu vs placebo [14].

Wyniki badań dotyczących wpływu stosowania progesteronu w poronieniu zagrażającym w zależności od drogi podania, nie są do końca jednoznaczne. Przegląd systematyczny bazy Cochrane, obejmujący 696 ciężarnych z poronieniem zagrażającym przed 23. tygodniem ciąży, przeprowadzony przez Wahabiego i współpracowników, wykazał, że stosowanie progesteronu, niezależnie od jego drogi podania, skutkuje zmniejszeniem ryzyka poronienia w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia (RR 0,64, 95% CI 0,47–0,87; 7 badań obejmujących 696 ciężarnych). Analiza wyników, w zależności od drogi podania progesteronu, ujawniła wpływ podaży doustnej na zmniejszenie ryzyka poronienia vs brak leczenia (RR 0,57, 95% CI 0,38–0,85; 3 badania obejmujące 408 ciężarnych). Efektu takiego nie wykazano w przypadku stosowania progesteronu dopochwowo vs placebo (RR 0,75, 95% CI 0,47–1,21; 4 badania obejmujące 288 ciężarnych). Wyniki uzyskane z bazy Cochrane dotyczące ryzyka porodu przedwczesnego wykazały, że podaż progesteronu wywiera mały efekt lub nie wywiera wcale efektu na zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego vs placebo lub brak leczenia (RR 0,86, 95% CI 0,52–1,44; 5 badań obejmujących 588 ciężarnych) [15].

W przeglądzie systematycznym obejmującym 913 ciężarnych z objawami poronienia zagrażającego, opublikowa-

nym przez Lee i współpracowników, porównywano wskaźnik poronień między grupami przyjmującymi doustny preparat dydrogesteronu (322 ciężarne), mikronizowany progesteron dopochwowo (213 ciężarnych) lub placebo (378 ciężarnych). Wyniki badania wykazały, że wskaźnik poronień był istotnie niższy w grupie stosującej progesteron, niezależnie od formy jego podania, w porównaniu do placebo (13% vs 21,7%,  $p = 0,001$ ). Podczas analizy podgrup stwierdzono, że wskaźnik poronień wśród kobiet, które przyjmowały doustny preparat dydrogesteronu, był niższy niż w grupie placebo (11,7% vs 22,6%,  $p = 0,001$ ). Podaż dopochwowa również wiązała się z mniejszym wskaźnikiem poronień, chociaż w tym przypadku nie wykazano istotności statystycznej (15,4% vs 20,3%,  $p = 0,3$ ) [16].

Wyniki zaprezentowanych badań podkreślają rolę stosowania preparatów progesteronu w odniesieniu do leczenia poronienia zagrażającego w przypadku ciężarnych z obciążonym wywiadem położniczym pod postacią poronień nawracających o nieznannej etiologii. Progestageny poprawiają rokowanie co do dalszego prawidłowego przebiegu ciąży u ciężarnych z objawami poronienia zagrażającego oraz z nawracającymi poronieniami w wywiadzie, a wpływ ten jest tym silniejszy, im więcej poronień wystąpiło u ciężarnej w przeszłości. Nie potwierdzono zasadności stosowania podaży gestagenów jako rutynowej profilaktyki poronień sporadycznych. Należy podkreślić konieczność stosowania gestagenów począwszy od fazy lutealnej cyklu koncepcyjnego u kobiet z poronieniami nawracającymi w wywiadzie, co wynika z wstępnych wyników badań klinicznych i uzasadnione jest poprawieniem warunków implantacji zarodka w błonie śluzowej zmienionej doczesnowo.

Zasadność takiego postępowania wymaga jednak przeprowadzenia randomizowanych badań na większej grupie kobiet.

## Abstract

The causes of spontaneous miscarriages include both the chromosomal abnormalities of the embryo as well as maternal causes, including disorders of the implantation process associated with the lack of proper endometrial preparation resulting from luteal deficiency. The function of the corpus luteum is important for both implantation and the development of early pregnancy, making progesterone the basic hormone essential for the occurrence and maintenance of pregnancy.

The following study provides an overview of current research and guidelines on the effects of progesterone used in the therapy of threatened abortion. Progesterone administration plays an important role in the treatment of threatening miscarriages in pregnant women with history of unexplained recurrent miscarriages. The higher the number of previous miscarriages, the greater the benefit of progesterone in women with threatened miscarriage. There is no evidence confirming the validity of progesterone administration as a routine prophylaxis of sporadic miscarriages in women with no history of previous miscarriages.

**Key words:** progesterone; threatened miscarriage; early pregnancy bleeding; recurrent pregnancy loss

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 1: 1–5

## Piśmiennictwo

1. Ginsburg KA. Luteal phase defect. Etiology, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992; 21(1): 85–104, indexed in Pubmed: [1576984](#).
2. Sadekova ON, Nikitina LA, Rashidov TN, et al. Luteal phase defect is associated with impaired VEGF mRNA expression in the secretory phase endometrium. *Reprod Biol.* 2015; 15(1): 65–68, doi: [10.1016/j.repbio.2014.10.001](#), indexed in Pubmed: [25726379](#).
3. Kacprzak M, Chrzanowska M, Skoczylas B, et al. Genetic causes of recurrent miscarriages. *Ginekol Pol.* 2016; 87(10): 722–726, doi: [10.5603/GP.2016.0075](#), indexed in Pubmed: [27958626](#).
4. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, et al. FASTER Consortium. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(3): 745–750, doi: [10.1016/j.ajog.2003.09.023](#), indexed in Pubmed: [15042008](#).
5. Speroff L, Fritz MA. *Kliniczna endokrynologia ginekologiczna i niepłodność.* Medipage. : Warszawa.
6. Szekeres-Bartho J, Halasz M, Palkovics T. Progesterone in pregnancy; receptor-ligand interaction and signaling pathways. *J Reprod Immunol.* 2009; 83(1-2): 60–64, doi: [10.1016/j.jri.2009.06.262](#), indexed in Pubmed: [19880194](#).
7. Duan L, Yan D, Zeng W, et al. Predictive power progesterone combined with beta human chorionic gonadotropin measurements in the outcome of threatened miscarriage. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283(3): 431–435, doi: [10.1007/s00404-010-1367-7](#), indexed in Pubmed: [20107822](#).
8. Laskarin G, Tokmadzić VS, Strbo N, et al. Progesterone induced blocking factor (PIBF) mediates progesterone induced suppression of decidual lymphocyte cytotoxicity. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 48(4): 201–209, doi: [10.1034/j.1600-0897.2002.01133.x](#), indexed in Pubmed: [12516630](#).
9. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie. *Ginekol Pol.* ; 2012: 83.
10. Haas D, Ramsey P. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, doi: [10.1002/14651858.cd003511.pub3](#).
11. Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M, et al. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(3): CD005943, doi: [10.1002/14651858.CD005943.pub3](#), indexed in Pubmed: [21412891](#).
12. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women With Bleeding in Early Pregnancy. *Obstetric Anesthesia Digest.* 2019; 39(4): 210–211, doi: [10.1097/01.aoa.0000603772.96889.98](#).
13. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages - a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016; 20(41): 1–92, doi: [10.3310/hta20410](#), indexed in Pubmed: [27225013](#).
14. Ismail AM, Abbas AM, Ali MK, et al. Peri-conceptual progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(3): 388–394, doi: [10.1080/14767058.2017.1286315](#), indexed in Pubmed: [28114846](#).
15. Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, et al. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 8: CD005943, doi: [10.1002/14651858.CD005943.pub5](#), indexed in Pubmed: [30081430](#).
16. Lee HJ, Park TC, Kim JH, et al. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 3616875, doi: [10.1155/2017/3616875](#), indexed in Pubmed: [29392134](#).