

# REEVALUAREA EFICACITĂȚII TOCOLITICE A BLOCANȚILOR CANALELOR DE CALCIU

R. Vlădăreanu\*, Roxana Bohîlța\*\*

## REZUMAT

Nașterea prematură constituie un factor determinant important al morbidității și mortalității perinatale, motiv pentru care prevenirea ei ar trebui să reprezinte principala preocupare a supravegherii prenatale și, cu toate acestea, terapia medicamentoasă rămâne controversată. Terapia progestagenă utilizând blocanți ai canalelor de calciu este în general utilizată după faza inițială a amenințării de naștere prematură, cu intenția prevenirii altor contracții înainte de termen. Meta-analizele ultimilor doi ani privind eficacitatea în faza acută a acestor agenți comparativ cu a beta-mimeticilor, au relevat superioritatea blocanților canalelor de calciu în prelungirea duratei de gestație cu mai mult de 7 zile, reducând mortalitatea neonatală în condițiile unor efecte minime materno-fetale. Nifedipina este un agent tocolitic eficace și avantajos sub aspect cost/beneficiu, cu mod de administrare facil, biodisponibilitate rapidă și rată scăzută a efectelor adverse. Studiul eficacității sale necesită în continuare trialuri randomizate suficient de ample pentru a fi pe deplin relevante.

**Cuvinte cheie:** Nifedipina, naștere prematură

## ABSTRACT

### Reevaluation of tocolytic efficiency of calcium channel blockers

Preterm birth is a major contributor to perinatal mortality and morbidity and the prevention should be one of the major aims of antenatal care, but unfortunately, the medical therapy is still controversial. Calcium channel blocker maintenance therapy is usually used after an episode of threatened preterm labour in an attempt to prevent the onset of further preterm contractions. During last two years, systematic meta-analysis reviewing the efficacy of these agents versus beta-mimetics on acute phase, concluded that calcium channel blockers are more efficient in prolonging pregnancies for more than 7 days, with reduced materno-fetal effects and neo-natal mortality. Nifedipine is an effective tocolytic agent with a relatively low cost, with a facile administration route, an immediate availability and a low incidence of side effects. Well designed randomized trials of sufficient size with relevant outcomes are still required.

**Key words:** Nifedipine, preterm delivery

Nașterea prematură are o incidență globală cuprinsă între 10-20%; deși în țările dezvoltate frecvența de apariție se situează în jurul a 6-12%, nașterea înainte de termen reprezintă principala cauză pentru 75% din mortalitatea perinatală a acestor țări. Sechelele pe termen lung includ hemoragia cerebrală, handicapuri vizuale și auditive, întârzierea dezvoltării și boala pulmonară cronică. Nici noile concepte etiopatogenice, nici numeroasele abordări terapeutice apărute în ultimii 20 de ani nu au reușit scăderea incidenței, administrarea antenatală a corticosteroizilor constituind unica metodă certă de ameliorare semnificativă a prognosticului neonatal.

Plecând de la aceste premize, pe fondul ideatic al tocolizei optime care în absența suferinței fetale, în context matern favorabil și cu minimum de reacții adverse, își propune prelungirea sarcinii până la termen cu scopul ameliorării prognosticului neonatal și scăderii morbidității perinatale, obiectivul terapeutic major pe termen scurt al tocolizei în travaliul prematur instalat este reprezentat de conferirea intervalului de timp necesar administrării eficiente a corticosteroizilor și transportului gravidei, în condiții de siguranță, într-un centru terțiar care să asigure un nivel adecvat de asistență neonatală. Prelungirea semnificativă a duratei sarcinii prin tocoliză este realizabilă atunci când cauzele travaliului prematur sunt autolimitate și cu posibilități reduse de a determina recurența

amenințării evoluției normale a sarcinii.

Beneficiile administrării antenatale a corticosteroizilor constau în scăderea globală a mortalității neonatale prin reducerea riscului de detresă respiratorie, hemoragie intraventriculară și enterocolită necrotică la copiii născuți cu vârste gestaționale între 24 și 34 de săptămâni. Efectele optime sunt obținute la 48 ore de la administrarea primei doze (12 mg betametazonă im repetată la 24 ore interval sau 6 mg dexametazonă im repetată de 3 ori la 12 ore interval), 24-48 de ore fiind prin urmare durată minimă cu care tocoliza își propune să amâne nașterea (5,6,20,21).

Între numeroasele opțiuni terapeutice adresate nașterii premature, reevaluarea blocanților canalelor de calciu incită un interes crescând datorită eficienței tocolizei și buneii tolerabilități. Utilizați pentru prima dată în 1972 de către Mosler și Rosemboom, antagoniștii canalelor de calciu reprezintă prima opțiune terapeutică în Europa și a doua linie de tratament în Statele Unite (1,4).

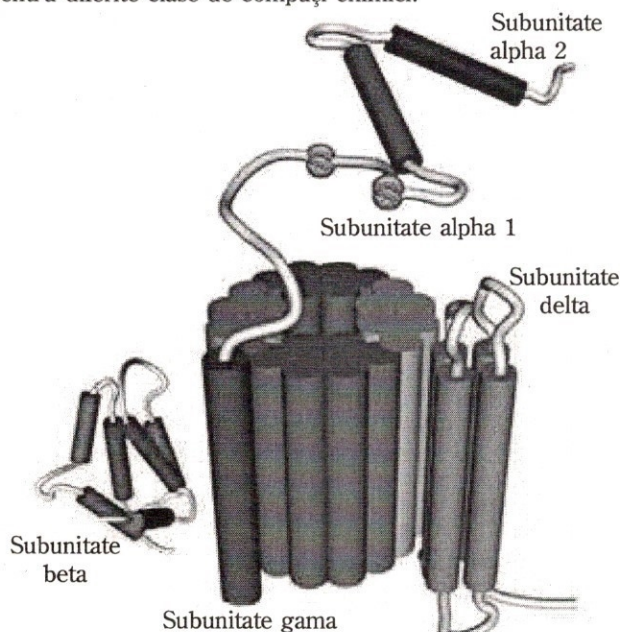
## Mecanism de acțiune

Funcție de proprietățile electrofiziologice dependente de localizarea tisulară, se individualizează 5 tipuri diferite de canale de calciu, cele de tip L fiind predominente în celulele

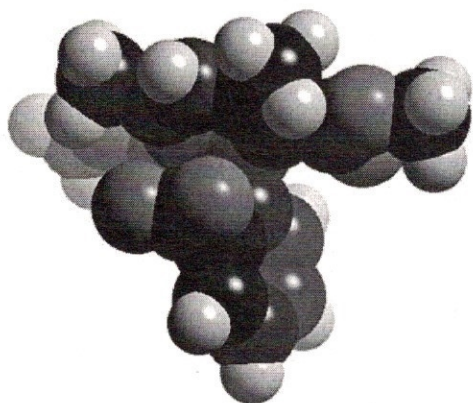
\* Conf. dr. Radu Vlădăreanu - Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București, Clinica de Obstetrică-Ginecologie Elias

\*\* Prep. univ. dr. Roxana Bohîlța - Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București, Clinica de Obstetrică-Ginecologie Elias

miometrial. Canalele de calciu voltaj dependente au rolul de a regla selectiv influxul ionului prin membranele excitabile și sunt compuse (cu excepția tipului T necaracterizat încă) din 5 subunități: subunitatea centrală  $\alpha 1$  este stabilizată funcțional într-un complex hetero-oligomeric de către cel puțin o subunitate adițională  $\beta$ - și una  $\alpha 2$ - $\delta$  și formează porul ionic, conține filtrul ionic selectiv al canalului și senzorii de voltaj care controlează deschiderea și închiderea canalului (Fig 1.). Canalele de tip L sunt singurele care conțin la nivelul subunității  $\alpha 1$  domenii de legare cu înaltă afinitate pentru diferite clase de compuși chimici.



**Fig 1. Modelul structurii tridimensionale a canalului de calciu**



**Fig 2. Reprezentarea moleculară tridimensională a nifedipinei**

Antagoniștii canalelor de calciu blochează reversibil canalele de tip L, ceea ce determină relaxarea musculaturii netede nonvasculare, iar sistemic, într-un raport de 10/1, vasodilatație și cardiodepresie prin efecte inotrop și cronotrop negative, compensate de creșterea tonusului simpatic.

Având la bază efectele fiziologice predominente, blocații canalelor de calciu se împart în două categorii majore: dihidropiridinele cu efect principal vasodilatator, preferate în

tocoliză, având drept cel mai studiat reprezentant din acest punct de vedere nifedipina și non-dihidropiridinele de tipul verapamilului și diltiazemului care acționează îndeosebi la nivel cardiac, asupra contractilității și conducerii impulsurilor.

La nivelul fibrei miometrial nifedipina (Fig 2.) acționează prin blocarea influxului și creșterea efluxului de calciu din celulă, blocând de asemenea eliberarea lui din reticulul sarcoplasmic; scăderea calciului liber intracelular conduce la relaxare miometrială.

**Eficacitate tocolitică**

Analiza sistematică (Cochrane Review) a 31 de trialuri clinice privind tocoliza cu blocații ai canalelor de calciu, a selectat cele mai relevante 12 studii însumând 1029 de femei; conform acestei meta-analize, blocații canalelor de calciu par a fi cei mai eficienți agenți tocolitici în scăderea incidenței nașterii premature la 7 zile de la administrarea terapiei (RR 0,76; 95%CI 0,60-0,97) și sub vârsta gestațională de 34 săptămâni (RR 0,83; 95%CI 0,69-0,99); ei scad frecvența de apariție a principalelor complicații postnatale [detresa respiratorie (RR 0,63; 95%CI 0,46-0,88), hemoragia intraventriculară (RR 0,59; 95%CI 0,36-0,98), enterocolita necrotică (RR 0,21; 95%CI 0,05-0,96), icterul neonatal (RR 0,73; 95%CI 0,57-0,93)] și nu determină reacții adverse care să impună oprirea terapiei (12).

Analiza comparativă cu betamimeticele relevă superioritatea blocaților canalelor de calciu în scăderea incidenței nașterii premature și rezultate neonatale semnificativ mai bune, în condițiile unor efecte secundare mult mai reduse (Tabel 1); greutatea la naștere, scorul Apgar, incidența sepsisului neonatal și mortalitatea perinatală nu înregistrează diferențe semnificative. Deși studiile insuficient fundamentate nu au fost incluse în meta-analiză, relevanța rezultatelor trialurilor selectate este apreciată între 37-62%, ceea ce impune prudență în larga acceptare a utilizării blocaților canalelor de calciu, în pofida eficacității demonstrate.

**Tabel I Meta-analiza: Blocații ai canalelor de calciu vs Beta agonisți (12,25)**

	Nr. Studii	Nr. pacienți	OR	95%CI
Naștere < 48h	6	470	0,72	0,53-0,97
Naștere < 7 zile	2	242	0,76	0,59-0,99
Detresă respiratorie	7	552	0,64	0,45-0,91
Întrerupere tratament	7	542	0,09	0,02-0,38

Efectele administrării orale de nifedipină analizate comparativ cu cele ale sulfatului de magneziu dovedesc o eficacitate tocolitică și o mortalitate neonatală similară, diferențele fiind marcate de întreruperea exclusivă a tratamentului cu sulfat de magneziu ce a determinat în 10% dintre cazuri edem pulmonar sau dureri precordiale (9).

Avantajele tocolizei cu blocații ai canalelor de calciu, și în mod special cu Nifedipină, constau într-un raport avantajos cost eficiență, mod facil de administrare și posibilitatea utilizării ca terapie concomitentă a hipertensiunii arteriale (27).

## Indicații și contraindicații

Ultimii 20-30 de ani în domeniul cercetării nașterii premature au stat sub semnul încercării identificării factorilor predictivi capabili să impună o atitudine profilactică al cărei scop continuă să fie ameliorarea prognosticului fetal. Scorurile de risc incluzând predictorii primari de tipul factorilor individuali, socio-economici, antecedentelor obstetricale și ginecologice sau condițiilor de muncă, se caracterizează printr-o specificitate scăzută a estimării riscului de bază. Factorii predictivi secundari, bazați pe examinările din cursul sarcinii, permit aprecierea cu o mai mare acuratețe a riscului și sunt reprezentați în principal de determinarea fibronectinei fetale în secreția cervicovaginală și de evaluarea ecografică a colului uterin (8,18,26,28); vaginita bacteriană, identificarea formei fosforilate a IGF BP-1 în secreția cervicovaginală și nivelele crescute de IL-6, IL-8, feritină, TNF- $\alpha$  și GCS-F confirmă rolul infecției uterine în patogenia nașterii premature (11,17).

Diagnosticarea travaliului prematur se bazează în general pe criterii clinice reprezentate de contracții uterine dureroase (durată minimă 30", frecvență 4/30' sau 8/60') însoțite de ștergerea colului (>80%) și/sau dilatație (>1cm). Totuși, evaluarea manuală a modificărilor colului uterin este subiectivă, având o variabilitate interobservator evaluată la 52%, și nu permite o apreciere exactă a stării orificiului intern. Relevant pentru lipsa de specificitate a criteriilor clinice este procentul diagnosticelor fals pozitive (70%) și al celor fals negative (20%); deși travaliul prematur precede nașterea prematură în peste 50% dintre cazuri, mai puțin de 30% dintre gravidele internate cu acest diagnostic nasc sub vârsta gestațională de 35 de săptămâni și sub 10% înainte de 7 zile (8,24).

Standardizarea măsurării ultrasonografice transvaginale a colului uterin și calcularea riscului relativ de naștere prematură în funcție de lungimea cervicală funcțională au permis obiectivarea modificărilor colului de o manieră reproducibilă cu minime variații interobservator, făcând astfel loc unei definiții standardizate a travaliului prematur și conducând la o mai bună cuantificare a rezultatelor și eficienței diverselor tipuri de tocoliză. Astfel, ținând cont de faptul că cea mai bună valoare predictivă pozitivă pentru nașterea prematură este conferită de o lungime a colului uterin <20mm (70%), cutoff-ul de >30mm prezintă o valoare predictivă negativă apropiată de 100%, iar determinarea fibronectinei fetale are o specificitate de 93%, tocoliza este indicată atunci când criteriile clinice ale amenințării de naștere prematură evidențiate între 24-34 săptămâni de gestație sunt susținute de unul dintre următoarele aspecte ecografice sau biochimice:

- lungimea colului uterin <20mm;
- lungimea colului uterin 20-30mm + fibronectina fetală pozitivă în secreția cervicovaginală (50ng/dL);
- lungimea colului uterin 20-30mm, fibronectina fetală negativă în secreția cervicovaginală, dar repetarea măsurătorii transvaginale la o săptămână relevă o scurtare suplimentară a colului uterin > 5mm, cu atât mai mult cu cât există și istoric de naștere prematură.

Corticoizii se administrează ori de câte ori lungimea cervicală este < 30mm sau fibronectina fetală este pozitivă (3,19).

Dacă limita superioară a vârstei gestaționale la care este indicată tocoliza este relativ unanim acceptată a fi 34 de săptămâni, dincolo de această perioadă morbiditatea și mortalitatea perinatală fiind prea mici pentru a justifica costul și potențialele complicații materne și fetale ale inhibării trava-

liului, asupra limitei inferioare a vârstei gestaționale persistă controverse, cu atât mai mult cu cât evaluarea sechelelor pe termen lung ale prematurilor recuperați la vârste gestaționale foarte mici este descurajantă.

Deși se consideră că dilatația mai mare de 3-4cm face să fie ineficientă orice încercare de prelungire a evoluției sarcinii, agenții tocolitici, în speță blocanții canalelor de calciu pot fi indicați dacă se vizează administrarea corticosteroizilor sau dacă transportul într-un centru terțiar se impune.

Singura contraindicație absolută este reprezentată de hipersensibilitatea la drog; boala coronariană sau cerebrovasculară, condiții rar asociate sarcinii, impun utilizarea unui alt tocolitic datorită riscului de ischemie prin hipotensiune (1). Scăderea debitului cardiac datorată hipertensiunii pulmonare și cardiomiopatiilor preexistente, poate atinge valori critice sub efectele blocanților de calciu.

Sarcina multiplă și infecția, datorită vasodilației marcate pe care o determină, cresc considerabil riscul cardiodepresiei ce nu mai poate fi compensată prin stimulul baroreceptor; practic însă, atât sarcinile gemelare cât și infecțiile tratate antibiotic pot beneficia, cu prudență, de acest tip de tocoliză.

Suspiciunea decolării premature de placentă, anomaliile fetale letale sau moartea fătului în uter, restricția severă de creștere fetală, hemoragiile materne cu instabilitate hemodinamică, eclampsia și preeclampsia severă, precum și diabetul zaharat (deși efectul hiperglicemiant poate fi considerat nul comparativ cu cel indus de beta mimetice) nu sunt compatibile cu administrarea de nifedipină.

## Reacții adverse

Absența trialurilor controlate placebo marchează nu doar afirmarea eficacității dar și individualizarea reacțiilor adverse specifice în contextul modificărilor adaptative ale organismului matern la sarcină.

Blocanții canalelor de calciu sunt în general bine tolerați; comparativ cu beta mimeticele determină o rată globală semnificativ mai redusă a reacțiilor adverse, efectele secundare capabile să inducă întreruperea tratamentului fiind de asemenea mult mai rare (12).

**Tabel II** Reacțiile adverse ale tocolizei blocanți ai canalelor de calciu vs beta agoniști (15)

	Nifedipină	Ritodrina
Hipotensiune	+	++
Tahicardie	+/-	++
Eritromelalgie	+	-
Cefalee	++	+
Edem pulmonar	-	+
Creștere enzime hepatice	+	+
Hipokalemie	-	++
Hiperglicemie	-	++
Greută	+	++
Anxietate	-	++

Efectul vasodilatator este responsabil de cele mai comune acuze, care diminuează de obicei pe parcursul continuării tratamentului: eritem facial însoțit de senzație de căldură, cefalee,

hipotensiune care răspunde de obicei la poziționarea grăvidă în decubit lateral stâng, tahicardie și edeme periferice prezente variabil în funcție de doză. Ischemia acută cerebrală sau miocardică, precum și episoadele de cecitate tranzitorie au fost atribuite scăderii brutale a tensiunii arteriale. Cazuri de infarct miocardic sub nifedipină au fost raportate la 4% dintre pacientele cu insuficiență cardiacă congestivă și la 2% dintre cele cu edem pulmonar, administrarea consecutivă sau concomitentă utilizării beta-agoniștilor crescând riscul. Arimiile ventriculare și tulburările de conducere survin cu o incidență mai mică de 0,5%.

Grețea alături de alte simptome gastrointestinale, polakiuria, durerile oculare, stările letargice și depresive, febra, tulburările funcționale hepatice, hiperplazia gingivală sau reacțiile de hipersensibilitate au fost raportate cu o incidență redusă.

Datele experimentale care au ridicat inițial problema scăderii perfuziei placentare nu au fost confirmate de studiile clinice care au analizat modificările Doppler la nivelul arterelor uterine, ombilicale și cerebrale, precum și la nivelul cordului matern, arătând că utilizarea terapiei cu nifedipină este sigură pentru făt; în absența patologiei asociate, toleranța încărcării cu nifedipină este bună, iar efectele tranzitorii asupra fluxului arterelor ombilicale dispar rapid (10). Totuși, raportarea recentă a unui caz de hipotensiune severă și moarte fetală ca urmare a tocolizei cu nifedipină stârnește încă numeroase controverse (14).

Nivelul de siguranță și eficacitatea administrării nifedipinei pe fond de suferință fetală sau preeclampsie nu au fost suficient evaluate; deși absența creșterii semnificative a incidenței anomaliiilor congenitale este susținută de unele studii clinice (23), date sunt considerate insuficiente, nifedipina fiind încadrată în clasa de risc C (FDA).

Supradozarea poate determina bradicardie și hipotensiune; studiile experimentale au evidențiat efecte teratogene la animale.

În ceea ce privește interacțiunile, antagoniștii receptorilor histaminici H<sub>2</sub>, azolii și valproatul de sodiu, sucii de grapefruit și alcoolul cresc biodisponibilitatea nifedipinei, în timp ce chininele, carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina și rifampicina au efect contrar. Interferarea metabolismului glucidic poate necesita ajustarea dozelor de insulină. Administrarea concomitentă a sulfatului de magneziu trebuie evitată deoarece poate conduce la hipotensiune severă, hipocalcemie simptomatică până la blocadă neuromusculară și toxicitate cardiacă, fiind raportate cazuri de deces matern (7,13,22).

## Mod de administrare

Nifedipina își începe acțiunea la 20 de minute după ingestie și atinge concentrația plasmatică maximă la 30-60 de minute, timpul de înjumătățire fiind de 2-3 ore. Formulele cu acțiune rapidă sunt conținute în capsule de 10 și 20mg, tabletele cu eliberare lentă conținând 30, 60 și 90mg nifedipină. Nu există date suficiente despre pasajul transplacentar.

Analiza studiilor utilizând acești compuși relevă deopotrivă utilizarea capsulelor și a tabletelor, administrate oral sau sublingual, dozele fiind variabile între 30-160mg/zi. Schema utilizată în cel mai amplu trial vizând eficacitatea tocolitică a antagoniștilor canalelor de calciu (16), cuprinde administrarea sublinguală a unei capsule de 10mg Nifedipină, în cazul persistenței contracțiilor uterine dureroase repetându-se doza la 15 minute fără a se depăși 40mg pe

parcursul primei ore.

Regimul recomandat de meta-analizele Cochrane constă într-o doză inițială de 20mg per os, urmată în condițiile persistenței contracțiilor de repetarea aceleiași doze, de 2-3 ori, la interval de 30 de minute, urmând ca administrarea per os a 20mg nifedipină să se facă la 3-8 ore timp de 48-72 ore, cu reevaluarea cazului la fiecare 4 ore. ACOG recomandă o încărcare cu 10mg per os repetabilă la 20-30 de minute, apoi 10-20mg la 4-6 ore (2). Terapia de întreținere, a cărei eficacitate continuă să fie controversată în literatură, utilizează 60-160mg/zi nifedipina retard, reducerea progresivă a dozelor după 3 zile fiind dependentă de contextul clinic.

Deoarece nifedipina nu conține între indicațiile înregistrate și tocoliza, este recomandabil să se instituie protocoale stricte de administrare proprii fiecărei clinici ce vor fi ulterior respectate.

## Concluzii:

În condițiile incidenței mari și repercusiunilor severe ce caracterizează nașterea prematură, tocoliza are un rol deosebit de important pentru optimizarea beneficiului administrării corticosteroizilor și asigurarea posibilității transferului către un centru terțiar capabil să crească șansele de supraviețuire și să diminueze riscul pe termen lung al nou născuților prematur.

Blocanții canalelor de calciu se dovedesc a avea un înalt grad de eficiență, îndeosebi prin îmbunătățirea prognosticului fetal, fiind mai bine tolerați comparativ cu beta-agoniștii larg utilizați în practica curentă, constituind o alternativă fiabilă a tocolizei de primă linie, în particular la paciente cu sarcini complicate cu hipertensiune arterială. Totuși, nifedipina nu are licența administrării în sarcină, trialurile clinice prezintă inadvertențe și marjă de eroare considerabilă, iar potențialele reacții adverse cardiovasculare impun prudență în administrare.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Ables AZ, Romero AM, Chauhan SP**, Use of Calcium Channel Antagonists for Preterm Labor, *Obstet Gynecol Clin N Am* 32(2005): 519-525;
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preterm labor. ACOG practical bulletin No.43. Washington:ACOG;2003;
3. **Berghella V, Ness A, Bega G, Berghella M**, Cervical Sonography in women with symptoms of preterm labor, *Obstet Gynecol Clin N Am* 2005; 32:383-396;
4. **Berkmann ND, Thorp JM, Lohr KN, Carey TS, Hartmann KE, Gavin NI et al.** Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1648-59;
5. Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2002; 99:871
6. **Crowley P**, Prophylactic corticosteroids for preterm birth. (Cochrane Review) In: *Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software; 2003;
7. **Davis WB, Wells SR, Kuller JA**, Analysis of the risks associated with calcium channel blockade: implications for the obstetrician-gynecologist, *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52:198-201;
8. **Fucs IB, Henrich W, Osthues K**, Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes

presenting with threatened preterm labor, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:554-7;

9. **Glock JL, Morales WJ**, Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study, *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:960-4;

10. **Guclu S, Saygili U, Dogan E, Demir N, Baschat AA**. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral, and atrioventricular Doppler waveforms. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:287-89;

11. **Goffinet F**, Primary predictors of preterm labour, *BJOG* 2005 March 112 Issue s1: 38-47;

12. **King JF, Flenadz VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B**, Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour, *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD002255- The Cochrane Library, Issue 3, 2005;

13. **Koontz SL, Friedman SA, Schwartz ML**, Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine, *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1773-6;

14. **Papatsonis DN, Carbonne B, Dekker GA, Flenady V, King JF**, Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine, *BJOG* 2005 Nov;112(11):1582-3;

15. **Papatsonis DN, van Geijn HP, Bleker OP, Ader NJ, Dekker GA**, Hemodynamic and metabolic effects after nifedipine and Ritodrine tocolysis, *Int J Gynecol Obstet* 2003; 82(1): 5-10;

16. **Papatsonis DN, van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA**, Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial, *Obstet Gynecol* 1997;90(2):230-234;

17. **Leitich H**, Secondary predictors of preterm labour, *BJOG* 2005 March 112 Issue s1: 48-59;

18. **Leitich H, Brunbauer M, Kaider A**, Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic

review, *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1465-72;

19. **Leitich H**, Controversis in diagnosis of preterm labour, *BJOG* 2005 March 112 Issue s1: 61;

20. RCOG Guidelines. Number 7. ACS to prevent respiratory distress syndrome. London:RCOG 1996;

21. Report on the Consensus Development Conference on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH Pub No. 95-3784, November 1994;

22. **Snyder SW, Cadwell MS**, Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine, *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:35-6;

23. **Sorensen HT, Czeizel AE, Rockenbauer M**, The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers, *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:397-401;

24. **Tekesin I, Hellmeyer L, Heller G**, Evaluation of quantitative ultrasound tissue characterization of the cervix and cervical length in the prediction of premature delivery for patients with spontaneous preterm labor, *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:532-9;

25. **Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B**, Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis, *Obstet Gynecol* 2001 May; 97(5Pt2):840-7;

26. **Tsoi E, Akmal S, Rane S**, Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:552-5;

27. **van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC**, Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects, *BJOG* 2005 Mar; 112 Suppl 1:79-83;

28. **Vendittelli F, Mamelle N, Munoz F**, Transvaginal ultrasonography of the uterine cervix in hospitalized women with preterm labor, *Int J Gynecol Obstet* 2001;72:117-25.