

PRETERM EYLEM TEDAVİSİNDE RİTODRİN VE VERAPAMİLİN BİRLİKTE KULLANIMI

Serbülent ORHANER¹, Füsün VAROL¹, Betül ORHANER², Aydın KAYA³
Sibel PEKDEMİR³, Fügen ERDEM³, Hasan SANISOĞLU³, Turgut YARDIM⁴

ÖZET

Preterm eylem saptanan 66 olguda beta-2 adrenerjik agonist olan ritodrin ile bir kalsiyum kanal blokörü olan verapamil birlikte kullanılmıştır. Olguların ortalama gebelik yaşı 30.20 ± 4.57 hafta (maximum 35, median 31, minimum 20) idi. Olguların 62 sinde (% 93.94) doğum 36 ıncı gebelik haftası ve sonrasına kadar engellenebilmiştir. Ortalama doğum zamanı 38.40 ± 3.35 haftadır. Kullanılan ortalama ritodrin dozu 196.52 ± 102.35 µg/dak, verapamil dozu ise 17.32 ± 12.91 µg/dak (35, 18, 5) dir. Olguların 41 inde (% 62.12) bazı hafif yan etkiler ortaya çıkmasına karşın, sadece bir olguda ortaya çıkan astım krizi nedeniyle tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Doğum sonrası yenidoğan bebeklerde ciddi bir yan etki görülmemiştir. Sonuçta verapamil ile birlikte kullanılan tokolitik tedavinin etkin ve güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Preterm eylem, tokolitik tedavi, ritodrin, verapamil

SUMMARY

COMBINED USE OF RITODRINE AND VERAPAMIL IN THE MANAGEMENT OF PRETERM LABOR

Sixty-six patients in preterm labor were treated with a combination of ritodrine, a beta-2 adrenergic agonist, and verapamil, a calcium channel blocker. Average gestational age of the cases was 30.20 ± 4.57 weeks (maximum 35, median 31, minimum 20). Labor could have been delayed successfully until after the 36th weeks of gestation in 62 of the cases (% 93.94). average delivery time is 38.40 ± 3.35 weeks of gestation. Average doses used for ritodrine and verapamil were 196.52 ± 102.35 µg/min and 17.32 ± 12.91 µg/min (35, 18, 5) respectively. Although several acceptable side effects were encountered in 41 of cases (% 62.12), only in one case it was serious enough to stop the treatment because

1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Yardımcı Doçenti

2 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Yardımcı Doçenti

3 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Araştırma Görevlisi

4 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Profesörü

of an asthma crisis. No serious side effects were seen in the newborns. Consequently it was concluded that ritodrine used in combination with verapamil is an effective and safe tocolytic treatment method in inhibiting preterm labor.

Key Words: Preterm labor, tocolytic treatment, ritodrine, verapamil

GİRİŞ

Günümüzde gelişmiş ülkelerdeki tüm doğumların % 5-10 u miadından önce olmaktadır. Buna karşın anomalilere bağlı olmayan tüm perinatal mortalitenin % 62-75 i preterm eylem sonucu olmaktadır (1, 2). Bu nedenle preterm eylemlerin önlenmesi toplam perinatal mortaliteyi düşürmek için atılması gereken en önemli adımdır. Özellikle 1980'den sonra bu alanda önemli gelişmeler olmuş ve denenen yeni tedavi seçenekleri ile oldukça başarılı sonuçlar alınmaya başlamıştır. Fakat henüz ideal sayılabilecek bir yöntem bulunmuş değildir.

Tokolitik amaçla bugüne kadar denenen yöntemlerden çoğu çeşitli nedenlerden terkedilmiştir. Günümüzde bu amaçla kullanılan yöntemler beta-2 adrenerjik agonistler, MgSO₄, kalsiyum kanal blokörleri ve prostoglandin sentetaz inhibitörleridir. Bu yöntemlerin etkinlikleri birbirlerine yakın olmasına karşın, yan etkilerinden dolayı tercihler farklı olabilmektedir.

Bu çalışmada kliniğimizde tokolitik amaçla birlikte kullandığımız beta-2 adrenerjik agonisti ritodrin ve kalsiyum kanal blokörü verapamil tedavisinden elde ettiğimiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirdik.

MATERYAL VE METOD

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Ocak 1991 ile Ekim 1992 arasında çeşitli nedenlerden başvurup, preterm eylem saptanan olgular araştırma kapsamına alındı.

Preterm eylemi düşündürten semptomu olan tüm hastalar (karın, kasık ve bel ağrısı, uterus kontraksiyonu, aşağıya doğru basınç hissi, hafif kanama, vajinal yoldan sıvı veya mukus gelmesi) klinik ve ultrasonografik bir değerlendirilmeden sonra dinlenmeye alınarak Nihon Kohden OMF-8100K kardiotokodinamometre cihazı ile kontraksiyon izlemine başlandı. Erken membran rüptürü, aşırı vajinal kanama, fetal

distres, fetal anomali, intrauterin gelişme geriliği, şiddetli preeklampsi ve 4 cm'nin üzerinde servikal açıklığı saptanan olgular araştırma kapsamı dışında tutuldu. On dakikadan sık kontraksiyon saptanan olguların preterm eylem tehdidinde olduğu düşünülerek, bunlara eğer kontrendikasyonu yok ise bir vajinal muayene yapılarak servikal açıklık, fetal zarların durumu, geliş şekli, pelvis yapısı değerlendirildi. Daha sonra bu olgulara 2 saatlik dönemde 1000 cc gidecek şekilde % 5 dekstroz solusyonu ile hidrasyon yapılarak tam dinlenmede kalmaları sağlandı. İki saatlik dinlenme ve hidrasyon sonucunda kontraksiyonları hala devam eden (en az 10 dakikada 1 kontraksiyon) olguların preterm eylemde oldukları düşünülerek eğer bir kontrendikasyon yok ise ritodrin intravenöz infüzyonuna başlandı. Ritodrin'in başlangıç dozu 50 µg/dakika idi. Kontraksiyonlar kontrol altına alınana değin her 20 dakikada dozu 25 µg/dakika artırarak maksimum 350 µg/dakikalık doza kadar çıkıldı. Kalp hızı 120 vuruş/dakikayı aştığında ritodrin dozunun 1/10'u kadar verapamil infüzyon sıvısına konularak tedavi protokoluna eklendi. Bazı olgularda bu dozu ritodrin dozunun 1/5 ine kadar (maksimum 35 µg/dak) çıkmak gerekti.

Kontraksiyonlar kontrol altına alındıktan sonra bu dozda 24 saat kadar kalındı. Yirmidört saatlik kontraksiyonsuz bir dönemi takiben, yavaş yavaş infüzyon dozu azaltılarak, 50 µg/dakikaya inilince oral tedaviye geçildi. Oral tedavide 2 saatte bir 10 mg'lık tablet verilen hastalar 24 saat bu dozda tutuldu. Bu dönemde sorunu olmayan hastalarda ilaç aralıkları yavaş yavaş artırılarak 4 saatte bir 10 mg lık doza inildi. Bu dozda kontraksiyonu olmayan hastalar taburcu edilerek evde tedavilerine devam edildi. Eğer doz azaltma döneminde kontraksiyonlar yeniden başlarsa, bir önceki doz şemasına yeniden dönüldü.

Hastalar tokolitik tedavide iken, gün aşırı serum glukoz düzeyleri ve elektrolitleri izlendi. Bu parametrelerde klinik öneme sahip bir değişiklik olursa gerekli düzeltmeler yapıldı.

Kırksekiz saatin üzerinde kontraksiyonların kesilmesi tokolitik tedavinin başarısı olarak yorumlandı.

Tokolitik tedavi 36'ncı gebelik haftası tamamlanınca kesildi. Olguların doğum haftaları, yenidoğan bebeklerin doğum ağırlıkları, yenidoğan döneminde yaşadıkları komplikasyon izlenerek kayıt edildi.

Sonuçlar NCSS (Number Cruncher Statistical System, 4.21, Utah) istatistik yazılımı ile değerlendirildi. İstatistik değerler ortalama ± standart sapma (maximum, median, minimum) olarak verildi.

BULGULAR

Araştırma kapsamındaki olguların yaş ortalaması 26.5 ± 5.2 (39, 26, 18) idi. Yaş nedeniyle obstetrik açıdan riskli sayılabilecek olgular (18 yaşın altı ve 35 yaşın üzeri) 4 taneydi (% 6.06) ve hepside 35 yaşın üzerindeki olgulardı.

Ortalama gebelik haftası 30.20 ± 4.57 (35, 31, 20) idi. Bunların dağılımı Tablo I'de sunulmuştur. Tablonun incelenmesinden görüleceği gibi olguların % 25.7 si 28 inci gebelik haftasının altındadır.

Tablo I: Olguların Gebelik Haftalarının Dağılımı.

| Gebelik Haftası | Olgu Sayısı | Olgu Yüzdesi |
|-----------------|-------------|--------------|
| 19-23 | 8 | 12.1 |
| 24-27 | 9 | 13.6 |
| 28-32 | 17 | 25.8 |
| 33-36 | 32 | 48.5 |

Olguların mesleki dağılımı incelendiğinde % 62.1 inin ev hanımı, % 37.9 unun çalıştığı görülmektedir. Bunların ayrıntısı Tablo II'de gösterilmiştir. Bölgemizde çalışan kadınların oranı konusunda sağlıklı bilgi edinemediğimiz için, çalışan kadınların daha yüksek risk altında söylemek kolay değildir. Ama yinede bu rakamlara göre çatışmanın ciddi bir risk olmadığı düşünülebilir.

Tablo II: Olguların Mesleki Dağılımı.

| Meslek | Olgu Sayısı | Olgu Yüzdesi |
|-----------------|-------------|--------------|
| Ev hanımı | 41 | 62.1 |
| Memur | 10 | 15.2 |
| Sağlık çalışanı | 5 | 7.6 |
| Öğretmen | 6 | 9.1 |
| Öğrenci | 3 | 4.5 |
| Diğer | 1 | 1.5 |

Reproduktif öykülerine göre olgular analiz edildiğinde, % 39.4 ünün primigravid, % 51.52 sinin nullipar olduğu anlaşılmıştır. Tablo III'de bu bilgiler ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo III: Olguların Reprodüktif Öyküsü.

| Sayı | 0 | 1 | 2 | 3 | ≥4 |
|-------------|-------|-------|------|------|------|
| Gravida (%) | 0 | 39.4 | 24.2 | 21.2 | 15.2 |
| Para (%) | 51.52 | 36.36 | 4.54 | 6.06 | 1.52 |
| Abortus (%) | 69.69 | 19.70 | 9.09 | 0 | 1.52 |
| Küretaj (%) | 84.85 | 12.12 | 3.08 | 0 | 0 |

Olguların başvurdukları anda yapılan değerlendirilmelerinde 9 tanesinde (% 13.64) üriner enfeksiyon, 12 tanesinde (% 18.18) ürolitiasis veya kristalüri saptanmıştır. Bir olguda ise plasenta previa tesbit edilmiştir. Bir olgudada ikiz gebelik vardı. Olguların başvurdukları anda ortalama hemoglobin değeri 10.58 ± 1.24 gm/dl (13.4, 10.7, 7.1) ve hematokrit değerleri $\% 33.60 \pm 4.37$ (45, 32.8, 23.9) idi. Olguların % 55 inde hemoglobin değerleri 11 gm/dl nin altındaydı.

İlk başvuru anında saptanan servikal açıklık ortalama 1.35 ± 0.64 cm (4, 1, 1) idi. Üç cm nin üzerindeki servikal açıklıklarda tokolitik tedavi başarılı olmamıştır.

Kullanılan ritodrin dozu ortalama 196.52 ± 97.25 µg/dakika (350, 200, 50) idi. Ritodrin'in invarenöz infüzyon süresi 86.95 ± 134.37 saat (696, 36, 11) sürmüştü ve bu süre sonunda oral tedaviye geçilmiştir. Sekiz olguda (% 12.12) infüzyon süresi 7 günden uzun sürmüştür. Bu olgulardan 7 tanesi (% 87.5) ritodrin kesildikten sonraki 72 saat içinde spontan doğum yapmışlardır. 50 olguda verapamil kullanılmıştır. Kullanılan verapamil dozu 17.32 ± 12.91 µg/dakikadır (34, 18, 5).

Toplam 42 olguda çeşitli yan tesirler gözlenmiştir. Bunlar Tablo IV'de gösterilmiştir. En sık gözlenen yan tesir taşikardidir.

Tablo IV: Tedavi Sırasında Gözlenen Yan Etkiler.

| Yan tesirler | Olgu Sayısı | Olgu Yüzdesi |
|--------------|-------------|--------------|
| Taşikardi | 40 | 60.61 |
| Terleme | 9 | 13.64 |
| Ateş basması | 7 | 10.61 |
| Tremor | 3 | 4.55 |
| Dispne | 2 | 3.03 |
| Astım krizi | 1 | 1.52 |

Olguların ortalama doğum zamanı 38.40 ± 3.35 hafta (41, 40, 20.5) idi. Altmışdört olguda (% 96.97) doğum 48 saatten fazla, 61 olguda (% 92.42) 7 günden fazla, 57 olguda (% 88.36) 21 günden fazla uzatılabilmiştir. Olguların % 92.42'sinde doğum 36'ncı gebelik haftası ve sonrasında gerçekleşmiştir. Beş olgu, otuzaltıncı gebelik haftasından önce doğurmuştur (% 7.58). İki olguda 20 ve 28 inci gebelik haftalarında preterm erken membran rüptürü olmuş ve bunu takiben spontan vajinal doğum yapmışlardır. Bu bebekler postpartum dönemde respiratuar distresden kaybedilmiştir.

Yenidoğan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3132.26 ± 799.99 gm (4500, 3250, 750) idi. Üç yenidoğan, postpartum dönemde kaybedilmiştir. Bunlardan ikisi 20 ve 28 inci gebelik haftalarında preterm erken membran rüptürü geçiren olgulardır. Üçüncü olgu ise 31 haftalık preterm intrauterin gelişme geriliği gösteren olguydu. Bu gebelikte önce tokolitik tedavi denenmiş, daha sonra kontraksiyon stress testinin pozitif olması üzerine doğum sezaryenle yaptırılmıştır. Bu bebek, postpartum 7'inci günde aspirasyon pnömonisinden kaybedilmiştir. Buna göre toplam perinatal mortalite % 4.48 (3/67) dir. Yenidoğan bebeklerde postpartum dönemde başkaca ciddi bir komplikasyonla karşılaşılmamıştır.

TARTIŞMA

Günümüzde preterm eylem en önemli perinatal mortalite ve morbidite nedenidir (1, 2). Preterm doğuma bağlı yenidoğan bebek kayıpları gestasyonel yaşla ters bir ilişki göstermektedir. Özellikle erken gebelik haftalarında daha yüksek olan bu risk gebelik yaşı ile azalarak otuzikin-

ci gebelik haftasından sonra % 5 in altına yiner (3, 4). Bu nedenle perinatal mortaliteyi düşürebilmek için preterm doğumların etkin yöntemlerle engellenmesi gerekmektedir.

Preterm eyleme giren olguların önemli bir kısmında etyolojik nedenleri henüz hala tam olarak bilemiyoruz. Literatürde preterm eylem şansını artırdığı ileri sürülen etkenlerden bizim araştırma grubumuzda sadece anemiler (% 55) ve üriner patolojiler (31.82) sık olarak karşımıza çıkmıştır. Bunun dışında daha önceki doğum, abortus ve küretajların önemli oranda bir etkisi olmadığı görülmektedir. Ayrıca olguların % 62.1 inin ev kadınlarından, % 51.52 sinin nulliparlardan oluşması fiziksel aktivitenin ve yorgunluğun ciddi bir etkisi olmadığını göstermektedir. Şu ana kadar literatürde bildirilen risk faktörlerine göre (sosyoekonomik etkenler, yaş, boy, ağırlık, evlilik durumu, daha önceki obstetrik öykü, uterus anomalileri, çalışma şartları, v.s) yapılan olgu seçimlerinde de yüksek oranda yanılgi şansı mevcuttur, (5, 6). Bizim çalışmamızda da bu risk faktörlerinin çok önemli olmadığı görülmüştür.

Günümüzde preterm eylem tedavisinde temel olarak kullanılan 4 tip tokolitik ajan vardır. Bunlar sırasıyla beta adrenerjik agonistler, MgSO₄, kalsiyum kanal blokörleri ve prostoglandin sentetaz inhibitörleridir. Son ikisi araştırma safhasında olup, henüz yaygın kabul görmemiştir. Biz bu çalışmada bir selektif beta-2 adrenerjik agonist olan ritodrin'in etkinliğini incelemek istedik.

Tokolitik amaçla uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin sonuçlarını birbirleriyle kıyaslamak genellikle çok zordur. Bunun nedenleri preterm eylem tanı ölçütlerinin ve tokolitik tedavinin başarı ölçütlerinin farklılığıdır. Literatürde preterm eylem tanısında 2 koşulun varlığı aranmaktadır:

1. Etkin ve düzenli (5 veya 10 dakikada bir gelen) kontraksiyonların olması.
2. Servikal açıklığın 2 cm'nin üzerine çıkması veya servikal değişikliğin başlaması.

Tanı koymak için özellikle ikinci koşulun oluşmasını beklemek pratikte çoğu hekimin genelde kaçındığı bir noktadır. Aksini ileri süren yayınlar olsa da (7) servikal açıklık belirli bir seviyenin üzerine çıktıktan sonra tokolitik tedavinin başarı şansının düştüğü çoğunluğun kabul ettiği bir görüştür (7, 8, 9). Bizim serimizde 7 günden uzun infüzyon şeklin-

de tokolitik tedavi gören 8 olguda, tedavi servikal değişiklik beklenmeden başlanmıştır. Bu olguların hepsinde 1 cm civarında servikal açıklık olduğu halde tedavinin kesilmesinden sonraki 72 saat içinde bu olguların % 87.5 inde spontan doğumun başlaması görüşümüzü destekler niteliktedir. Bu nedenle teorik olarak ileri sürülen, ama pratikte pek uygulama şansı bulunmayan bu ölçütü biz olgularımızda kullanmıyoruz. İki saatlik dinlenme ve hidrasyona karşın hala düzenli olarak devam eden kontraksiyonlar bizce preterm eylemin yeteri kadar güçlü bir kanıtıdır.

Kullandığımız tedavi protokolu ile elde ettiğimiz sonuçlar literatürde verilenlerden (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13) genellikle daha iyidir. Örneğin Gonik ve arkadaşları (12) % 67 olguda doğumu 3 haftadan fazla engelleyebilmişlerdir. Bizim sonuçlarımızın literatürdekilerden daha iyi olmasının birkaç nedeni olabilir.

1. Olgu seçiminde daha liberal davranıldığı için, belki eylemde olmayan olgular veya sadece dinlenmeyle düzelebilecek olgular araştırma kapsamına alınmıştır.
2. Kullandığımız ortalama dozlar literatürde kullanılanlardan genellikle % 30-40 daha yüksektir (10, 11, 12, 13).
3. Taşikardiyi engellemek için kullandığımız verapamilin ritodrinin tokolitik etkisine katkısı olabilir.
4. İnfüzyon tedavisi literatürden daha uzun süre kullanılmıştır (10, 11, 14).
5. Bazı araştırmalarda 34 üncü gebelik haftasının üzerinde tokolitik tedavi yapılmamaktadır. Bizim neonatoloji kliniğimizin koşulları gereği biz bu süreyi 36 ıncı gebelik haftasına kadar uzatmanın doğru olduğuna inanıyoruz.

Tokolize başlamak için servikal değişikliklerin başlamasını beklememiz, olgu seçiminde liberal davrandığımız şeklinde yorumlanabilir. Ama servikal değişikliği olmadığı halde uzun süreli infüzyon tedavisi uyguladığımız olguların % 87.5 inde, tokolizin kesilmesinden sonraki 72 saat içinde spontan doğumun olması, bu konudaki haklılığımızı göstermektedir.

Ritodrin tokolitik kullanımda terapötik düzeylere ulaşıldığında ciddi kardiovasküler yan etkileri olan bir ilaçtır (10, 15). Bu nedenle terapötik dozlara çıkmak ve bu dozlarda kalmak her zaman mümkün olmamaktadır. Ritodrin ile birlikte verapamil'in kullanılması bize bunu

sağlamaktadır. Ayrıca kalsiyum kanal blokörlerinin tokolitik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Gerçi verapamil bu amaçla tercih edilen ilaçlardan biri değildir ama ritodrin ile birlikte kullanımı sinerjistik bir etki yaratabilir.

Bizim kullandığımız protokolda infüzyon süreleri literatürdeki çalışmalara göre daha uzun tutulmuştur (10, 11, 14). Literatürde genellikle kontraksiyonlar durduktan 6-24 saat sonra doz azaltılmasına gidilmekte ve doz azaltması hızlı yapılmaktadır. Buda literatürde başarı şansını azaltan nedenlerden biri olabilir.

Tokolitik tedaviyi 36 ıncı gebelik haftasına kadar yapmamızın perinatal mortalite ve morbidite üzerine etkisi olması doğaldır. Fakat tokoliz başarısına etkili olduğunu kabul etmek doğru değildir düşüncesindeyiz.

Araştırma grubumuzdaki yenidoğan bebeklerde, ritodrin kullanımı sonucu görülen metabolik komplikasyonlara rastlanmamıştır. Kliniğimizde yenidoğan bebekler, doğum sonu en kısa sürede, tercihan anne sütü ile beslendiği için bu komplikasyon görülmemiş olabilir.

Sonuç olarak preterm eylem olgularında ritodrin kullanırken karşılaşılan özellikle kardiovaskuler yan etkilerin verapamil ile azaltılması tokolitik tedavinin etkinliğini artırmakta ve yan etkilere bağlı kullanım zorluklarını ortadan kaldırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fuchs F.: *Prevention of prematurity*. Am J Obstet Gynecol 126: 809-813, 1976.
2. Rush R.W., Keirse M.J.N.C., Howat P., et al.: *Contribution of preterm delivery to perinatal mortality*. Br MJ 2: 965-969, 1976.
3. Wilcox A.J., Skjaerven R.: *Birth weight and perinatal mortality: the effect of gestational age*. Am J Pub Health 82: 378-382, 1992.
4. Wariyar U., Richmond S., Hey E.: *Pregnancy outcome at 24-31 weeks' gestation: neonatal survivors*. Arch Dis Child 64: 678-686, 1989.
5. Papiernik E.: *Proposal for a programmed prevention policy of preterm birth*. Clin Obstet Gynecol 27: 614-620, 1984.
6. Creasy R.K., Gummer B.A., Liggins G.C.: *A system for predicting spontaneous preterm birth*. Obstet Gynecol 55: 692-697, 1980b.

7. Utter G.O., Dooley S.L., Tamura R.K., Socol M.L.: *Awaiting cervical changes for the diagnosis of preterm labor does not compromise the efficacy of ritodrine tocolysis.* Am J Obstet Gynecol 163: 882-886, 1990.
8. Leveno K.J.: *Single center randomized trial of ritodrine hydrochloride for ptererm labor.* Lancet 1: 1293-1295, 1986.
9. Robert W.E., Morrison J.C., Hamer C., Wieser W.L.: *The incidence of preterm labor and specific risk factors.* Obstet Gynecol 76 (Suppl): 858-898, 1990.
10. Merkatz I.R., Peter J.B., Barden T.B.: *Ritodrine hydrochloride: a betamimetic agent for use in preterm labor.* Obstet Gynecol 56: 7-12, 1980.m
11. Downey L.J., Martin A.J.: *Ritodrine in the treatment of preterm labor: a study of 213 patients.* Br J Obstet Gynecol 90: 1046-1053, 1983.
12. Gonik B., Benedetti T., Creasy R.K., Lee A.F.: *Intramuscular versus intravenous ritodrine hydrochloride for preterm labor management.* Am J Obstet Gynecol 159: 323-328, 1988.
13. Ferguson J.E., Dyson D.C., Schutz T., Stevenson D.K.: *A comparision of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome.* Am J Obstet Gynecol 163: 105-111, 1990.
14. Caritas S.N., lin L.S., Toig G., et al.: *Pharmacodynamics of ritodrine in pregnant women during preterm labor.* Am J Obstet Gynecol 147: 752-756, 1983.
15. Robertson P.A., Herron M., Katz M., Cernsy R.K.: *Maternal morbidity associated with isoxupurine and terbutaline tocolysis.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 11: 317-321, 1981.