

TOKOLİZ: NE KADAR FAYDALI?

Doç. Dr. Ali Ergün

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
aergun@gata.edu.tr

Amaç ve Kapsam

Preterm doğum, hem survi hem de yaşam kalitesi açısından kötü infant sonuçları ortaya koyan önemli bir faktördür. Preterm doğum 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanmasına rağmen, mortalite ve morbidite genellikle 34. haftadan önce doğan infantlarda görülmektedir. Preterm eylemin oluşumunun önlenmesi ve tedavisi önem arz eder.¹ Preterm doğum eylemi içerisinde bulunan kadınların, çoğuna tokolitik tedavi uygulanması uygun olmayabilir. Preterm eylem çok ileri safhada olabilir bunun yanı sıra, gebelik sürecinin geciktirilmesi intrauterin infeksiyon ve abruptio plasenta gelişiminde rol oynayabilir.

Uterin kontraksiyonları baskılamada bir çok ajan ortaya konulmuştur. Asıl olarak kullanılan ilaçlar arasında beta agonistler, kalsiyum kanal blokörleri, PG sentetaz inhibitörleri, nitrik oksit donörleri ve oksitosin reseptör antagonistleridir. Bu ajanların klinik kullanımınlarına ait güvenilirlikleri hakkında bilgimiz azdır. Günümüzde bir beta agonist olan Ritodrin HCl genel olarak en yaygın kullanılan tokolitik ajandır. Magnesium sülfat ABD’de tokoliz için popüler olarak kullanılan ilaç olmasına rağmen, İngiltere’ de nadir olarak kullanılmaktadır.

Tokoliz, ayrıca intrapartum fetal distressin, bozulmuş fetal gelişimin menanjmanı ve termde eksternal sefalik versiyonu kolaylaştırmak için kullanılmaktadır. Bizim amacımız ise, preterm eylem için tokolitik ajanların etkinliği hakkında ki mevcut kanıtları özetlemek ve bu kanıtların klinik uygulamalara adaptasyonu için yol göstermektir.

Bu guideline da kullanılan kanıt tipleri, ABD Agency for Health Care Research and Quality’ den alınmış olup öneriler, mümkün olduğunca bunu destekleyen kanıtlara dayandırılmış veya ilişkilendirilmiştir. Kanıtların yetersiz olduğu alanlar, vurgulanmıştır.

Preterm eylem sürecinde tokoliz uygulanması uygulanmamasından daha iyi midir?

Sonuçları iyileştirdiğine dair açık bir kanıt olmadıkça, tokolitik ilaçları kullanmak kabul edilebilir değildir. Bununla birlikte, in utero transfer ve kortikosteroid tedavisinin tamamlanması için bir kaç gün zaman kazanılması için tokolitik tedavi düşünülebilir.

17 çalışmayı birleştiren bir sistematik review’da tokoliz tedavisi uygulanan ve tedavi uygulanmayan 2284 hasta karşılaştırıldı.² Çalışmaların çoğunda, kontraksiyonlar dursa bile tedaviye devam edilmiştir. Bazı çalışmalar, membran rüptürü olan olguları içine almazken, bazı çalışmalar dahil etmiştir. En sık incelenmiş olan ajan bugün için ritodrinidir. Ritodrin asıl olarak beta-2 reseptör agonist etkisine sahiptir. Bu etki, uterus, arteriol ve bronşlardaki kasları gevşetir. Bu çalışmada değerlendirilen diğer tokolitik ajanlar, İsoxuprine, Terbutalin, Magnesium sülfat, Indometasin ve Atosibandır. Tüm tokolitikler ilk 24 saat (OR 0.47; 95 % CI 0.29-0.77), 48 saat (OR 0.57 95 % CI 0.38-0.83) ve 7 gün (OR 0.60; 95 % CI 0.38-0.95) içinde, doğum olasılığında azalma ile ilişkilidir. Beta agonistler, indometasin ve atosiban için bu etkiler istatistiksel olarak anlamlı iken, magnesium sülfat için anlamlı değildir. Bununla birlikte, 30 haftadan önce (OR 1.33; 95 % CI 0.53-3.33), 32 haftadan önce (OR 0.81; 95 % CI 0.61-1.07) veya 37 haftadan önce (OR 0.17; 95% CI 0.02-1.62) doğum oranını azaltmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanılmamıştır. (Kanıt düzeyi Ia)

Tokoliz işlemi, perinatal ölüm (OR 1.22 95% CI 0.84-1.78) respiratuar distress sendromu (OR 0.82; 95 % CI 0.61-1.07) ve intraventriküler hemoraji (OR 0.73; 95 % CI 0.46-1.15) gibi erken doğum ile ilişkili neonatal morbidite nedenleri ile ilişkili bulunmamıştır. (Kanıt düzeyi Ia)

Bu review'a kadar, plasebo ile gliseril trinitratı karşılaştıran, 33 olguluk bir çalışma rapor edilmiş olup kesin bir sonuç için çok küçük bir grup çalışması olarak yorumlanmıştır.³ Diğer bir çalışmada, 501 kadın hasta üzerinde atosiban ile plasebo karşılaştırılmaktadır.⁴ Bu çalışma da atosiban ve (5 / 295 (1.7 %) plasebo (RR 2.66; 95% CI 0.96-7.37) kullanımına ait infant ölümleri ve canlı doğum oranları rapor edilmektedir. Bu çalışmalardaki bilgilerin tümü, daha önce tartışılan sistematik reviewlar den alınmaktadır. Kalsiyum kanal blokörleri ile ilgili plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır. (Kanıt düzeyi Ib)

Bu yayınlar göstermiştir ki, tokolitik ajanlar, tedavinin başlamasından sonra 7 gün içinde meydana gelen doğum oranını azaltmaktadır. Bu perinatal morbidite ve mortaliteyi net olarak ortaya koymaz. Bu etkileri güvenilir bir şekilde ortaya koymak için, geniş yüksek kaliteli randomize bir çalışma gerekmektedir. Perinatal sonuçlar üzerinde bu major etkilerin yetersizliğini ortaya koyabilen 3 makul açıklama vardır. Bunlardan birincisi, çalışmaların ileri gestasyonel yaşa sahip kadınlar üzerinde yapılmış olabileceği ve bunun bebek için sınırlı yarar sağladığıdır. İkincisi, transfer için zaman kazanma ve kortikosteroid tedavisinin etkinliği için yeterli zaman geçmemiş olabileceği, ve son olarak da üçüncüsü, tokolitiklerin, gebeliğin uzatılması durumunda bebeğe zarar verebilecek direk ve/veya indirek yan etkilere sahip olabilecekleridir.

Preterm eylemi takiben fetal iyilik sonuçlarını artırdığına dair açık kanıtların yokluğunda, tokolitik ilaçların kullanımı kabul edilebilir gözükmemektedir.⁵ İleri derecede preterm olan, postpartum neonatal yoğun bakım ünitesine transportu gerekecek ve fetal akciğer maturasyonunu tamamlayabilmesi için gerekli sürenin doldurulabilmesi, amacıyla tokolitik ilaçlar kullanılmalıdır.

Tokolitik İlaçların Seçimi

Eğer bir tokolitik ilaç kullanılacaksa, ritodrine uzun kullanım açısından iyi bir tercih değildir. Bu açıdan bakıldığında atosiban veya nifedipin daha iyi bir seçenek olarak görülmekte ve yan etkileri daha az olarak karşımıza çıkmaktadır. Atosibanın İngiltere'de kullanım izni almış olmasına karşın Nifedipine henüz alamamıştır.

Bir tokolitik kullanılmaya karar verilmişse en iyi seçenek ne olmalıdır? Ritodrine önceden yaygın olarak kullanılan ve her türlü etkisi bilinen bir ilaçtır. Tüm beta-agonist etkileri bulunmaktadır. Bundan dolayı pek önerilmemekte ve sıklıkla yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda daha az yan etkileri olan daha etkili, güvenli, eşit miktarda etki gösteren birçok ilaç ortaya çıkmıştır.

Beta-agonist kullanan hastalarda kullanmayanlara göre veya plasebo grubuna göre çarpıntı (%48-%5), tremor (%39-%4), bulantı (%20-%12), baş ağrısı (%23-%6), göğüs ağrısı (%10-%1) gibi yan etkiler daha sık görülmektedir.² Nadir ancak ciddi ve potansiyel olarak hayatı tehdit edici yan etki olarak maternal ölüm bile bildirilmiştir. Genelde agresif hidrasyon nedeniyle ortaya çıkan pulmoner ödem en iyi bilinen komplikasyonudur. Literatürde 852 hastadan birinde pulmoner ödem geliştiği bildirilmiştir.² Diğer tokolitik ajanlar için (Magnezyum sülfat, indometazin ve atosiban) yan etki oranları daha az olup ve daha az sıklıkta gözlenmektedir.(2) Örneğin Magnezyum sülfat ve İndometazin kullanımında yan etki nedenli tedavinin kesilmesi gerekmemiştir. Atosiban da ise yan etki olarak bulantı ortaya çıkmıştır (%11-%5).(4) Bu çalışmada kusma, baş ağrısı, göğüs ağrısı gibi yan etkilerde artış gözlenmemiştir.⁴

Atosiban 733 olguluk 3 farklı Beta-agonist (Ritodrine, sarbutamol, terbutalin) ile çok merkezli büyük bir çalışmada karşılaştırılmış (6-8) beta-agonistler ile atosiban arasında doğumun geciktirilmesi açısından önemli bir fark gözlenmemiştir. 48 saatlik doğumun geciktirilmesi atosibanda 317/361 (%88) iken diğer beta agonistlerde 330/372 (%89) bulunmuş, atosibanda 7 günlük gecikme oranı 287/361 (%80) iken beta agonistlerde 288/372 (%77) olmuştur.⁶ Bu araştırmada doğum haftaları rapor edilmemiş olup, perinatal mortalite oranının oldukça az olduğu tahmin edilmektedir. Atosiban diğer beta-agonistlere göre oldukça az maternal yan etkilere sahiptir. Yan etki oranları sırasıyla göğüs ağrısı %1 vs %5, çarpıntı %2 vs %16, taşikardi %6 vs %76, hipotansiyon %3 vs %6, dispne %0.3 vs %7, bulantı %12 vs %16, kusma %7 vs %22 ve baş ağrısı %10 vs %19 şeklinde rapor edilmiştir.⁶ Pulmoner ödem tablosu atosiban grubunda 1 olguda gözlenirken (daha öncesinde 7 gün süreyle sarbutamol kullanan hasta), beta-agonist grubunda 2 olguda saptanılmıştır. (Kanıt düzeyi Ia)

Atosiban, nifedipine, gliseril trinitrat ve indometazin ile ritodrin randomize olarak karşılaştırılmıştır. Beta-Agonistler ile nifedipini karşılaştıran iki sistematik review'de benzer sonuçlar elde edilmiştir. (9 çalışma, 607 kadın⁹, 9 çalışma 679 kadın.¹⁰ Her iki çalışmada, neonatal mortalite açısından incelendiğinde yetersiz verilere sahiptirler. Nifedipin doğumun 48 saatten fazla geciktirilmesi açısından daha iyi bir seçim olarak görülmektedir. (RR 1.13; %95 CI 1.01-1.26).¹⁰ Ayrıca diğer beta agonistlere, özellikle de ritodrine göre daha az maternal yan etkilerinin olması, respiratuar distres açısından daha az risk taşıması nifedipinin tercih edilme nedenleridir. Yan etki profili kişisel çalışmalara göre değişmektedir. Bir çalışmada %0 vs %7, diğerinde %16 vs %45 şeklinde farklılıklar bulunmuştur.⁹ Yakın zamanda yayınlanan Cochrane sistematik reviewde (11 çalışma, 870 kadın) kalsiyum kanal blokerleri ile diğer tokolitik ajanlar özellikle beta agonistler karşılaştırılmıştır.¹¹ Bu çalışma göstermiştir ki; kalsiyum kanal blokerleri 48 saat (RR 0.73; %95 CI 0.54-0.98) ve 7 gün (RR 0.76; %95 CI 0.59-0.99) içinde doğum yapan kadınların sayısında azalma ve doğum eyleminin geciktirilmesi ile ilişkilidir. Buna karşın 34 (RR 0.84; %95 CI 0.70-1.02) ve 37. gebelik haftalarından (RR 0.91; %95 CI 0.79-1.06) önceki doğum oranlarına bu ilişkinin yansıması istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yine bu çalışma da kalsiyum kanal blokerlerinin perinatal ölüm (RR 1.39; %95 CI 0.60-3.24) üzerinde belirgin etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Alternatif ajanlarla karşılaştırıldığında kalsiyum kanal blokerlerinin neonatal respiratuar distress sendromu (RR 0.64 CI 0.45-0.91) ve neonatal sarılık (RR 1.39; %95 CI 0.60-3.24) risklerini arttırdığı gözlenmiştir. Nifedipin uygulamasını takiben fetal ya da plasental dolaşım üzerinde teorik olarak yan etki riski olduğu gösterilmiştir.¹² Bu bilgilerin klinik verilerle doğrulanmamış olmasına rağmen, ilacın güvenilirliğine yönelik kısa ve uzun dönem sonuçlar gerekmektedir. (Kanıt düzeyi Ia)

Son zamanlarda yayınlanan başka bir araştırmada nitrik oksit donörleri (primarily glyceryl trinitrate) ile ritodrine, magnezyum sülfat ve beta-bloker (4 deneme, 433 kadın) gibi diğer tokolitik ajanlar karşılaştırılmıştır.¹³ Bu ajanların mukayesesinin etkinliği hakkında herhangi bir sonuca varmak için yetersiz kanıt bulunmasına rağmen, nitrik oksit donörlerinin daha az maternal yan etki ile ilişkilendirilmiştir. (Kanıt düzeyi Ib)

Indometazin ile beta-agonistleri (ritodrine ve nylidrin) karşılaştıran 209 olgulu üç çalışmanın¹⁴⁻¹⁶ sonucunda, doğumu geciktirme üzerine farklı etkileri olup olmadığı hakkında kesin bir sonuca varılamamış, fakat beta-agonistlere göre indometazinin daha az maternal yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. İndometazin kullanımında düşünceler fetus ve yenidoğanın güvenliği üzerinde odaklanmıştır. Bununla birlikte yüksek doz ve uzun süreli maruziyetle duktusun premature kapanması, serebral ve renal vasokonstriksiyon ve nekrotizan enterekolit riskinin artma riski fetus ve yeni doğan için indometazinin güvenliği konusundaki kaygıyı arttırmıştır.¹⁷⁻¹⁸ Kuzey Amerika'da Glyceryl trinitrate'ı da kapsayan geniş bir plasebo kontrollü çalışma yapılmaktadır. Yinede bu ajanlar daha geniş seriler yapılabilecek kadar klinik uygulama için önerilemez. (Kanıt düzeyi Ib)

Eğer bir tokolitik ajan kullanılmaya karar verilecekse ritodrine günümüzde artık en iyi seçenek olarak görülmemektedir. Atosiban ve nifedipine gibi alternatifler, doğumu birkaç gün geciktirmede benzer etkinliğe sahip olmalarına rağmen daha az oranda ve daha az ciddi maternal yan etkileri olduğu gösterilmiştir. Fetal veya neonatal dönem sonuçlarında önemli avantajlara sahip olup olmadığı henüz ortaya konmamıştır. (Kanıt düzeyi Ia/b)

Atosiban İngiltere'de erken doğum tehdidinin tedavisinde kullanım lisansına sahiptir. Atosiban için önerilen doz üç-basamaklı bir prosedürdür.¹⁹ İlk olarak 1 dakikadan uzun sürede 6.75 mg. bolus dozu, devamında 3 saatlik 18 mg/saat infüzyon ve sonra 45 saate kadar 6 mg/saat uygulanır. Toplam tedavi süresi 48 saati ve toplam doz tercihen 330 mg.'ı geçmemelidir.¹⁹ Nifedipine veya beta-agonistler gibi alternatiflerine göre atosiban oldukça pahalıdır Avrupa da, 19 saatlik ortalama tedavi maliyeti 240£'tur.¹⁹ Ritodrine için aynı süredeki tedavi ücreti 40-80£, nifedipine için ise 17-25£'tur.²⁰ Fiyatlar hakkında tam bir karşılaştırma henüz rapor edilmemiştir fakat bu hesap yapılırken her ilacın uygulama şekli, faydaları ve yan etkileri de göz önüne bulundurulmalıdır.

Nifedipine oral kullanım avantajına sahip ve ucuz bir preparattır. Bununla birlikte İngiltere'de tokolitik ajan olarak lisanslı değil yani kullanımındaki sorumluluk ilacı reçete eden hekime aittir. Nifedipinin uygun tedavi rejimi hakkında ortak bir karar bulunmamaktadır. Optimal doz henüz tanımlanmamış olup, uygulama şekli ve günlük gerekli dozu değişkenlik gösterebilmektedir. En geniş çalışmadaki dozaj, kontraksiyonlar geçene kadar ilk saat 15 dakika bir 10 mg. dilaltı sonrasında, uterin aktiviteye göre 60-160 mg/gün yavaş salımlı nifedipin şeklindedir.²¹

Erken Doğum Tehdidi Sonrasında İdame Tedavi Protokolü Rutin Uygulamalarda İdame Tokoliz Tedavisi Önerilmemektedir.

Sistemik olarak taranan çalışmalardan elde edilen verilerde, oral beta ajanist ve oral magnezyum tedavisinin veya herhangi bir idame tedavisinin (1590 hasta) erken doğumu veya beraberindeki komplikasyonları önleyeceğine dair kanıt elde edilememiştir.^{22,23,24} 513 olguluk bir çalışmada subkutan atosiban ile plasebo karşılaştırılmış²⁵ ve atosibanın bir sonraki gelişebilecek erken doğum tehdidi epizodunu önleyebileceği gösterilmiştir. Ancak konu hakkında kesin karara varabilmek için yeterli kanıt elde edilememiştir.

İdame tokoliz tedavisinin erken doğum tehdidinde değerli olup olmadığı hakkında kesin bir karara varabilmek için elimizde yeterli kanıt yoktur. Dolayısıyla rutin kullanımda idame tedavinin tavsiye edilmesi uygun bir yaklaşım olmayacaktır. (Kanıt düzeyi Ia)

ÖZET

Tokolitik tedavi kullanımının erken doğum ve sonuçları hakkında kesin kanıtları mevcut olmadığından bu ajanları kullanmamak uygun olacaktır. Erken doğum tehdidindeki bir hastada tokolitik tedavinin amacı, hastanın ilaç başladıktan sonraki yedi gün içerisinde doğum eyleminin gerçekleşmesinin engellenmesidir. Perinatal veya yenidoğan mortalitesi üzerine veya ciddi neonatal morbitide üzerine etkileri konusunda karara varabilmek için elimizde yeterli veri henüz bulunmamaktadır. Seçilmiş hastalarda, neonatal yoğun bakım ünitesi olan bir yere transfer edebilmek veya kortikosteroid etki süresini tamamlayabilmek için tokolitik tedavi kullanmak akla yatkın gözükmemektedir. Ancak tokolitik tedavilerin bu faydası henüz randomize çalışmalar ile kanıtlanmamış ve resmi olarak rutin uygulamaya girmemiştir.

Eğer tokolitik tedavi kullanılacak ise, artık en uygun seçenek ritodrin değildir. Atosiban veya nifedipin gibi, doğumu yedi güne kadar engelleyebilecek etkileri olan ritodrin ile karşılaştırılabilir ve yan etkileri daha az olan ilaçlar denenebilir. Atosiban tokolitik bir ajan olarak lisanslandırılmış olup yüksek maliyete sahiptir. Nifedipin tokolitik ajan olarak onay almamış olup ve ideal doz ve formülasyonu belirlenmemiştir. Her iki ajan içinde neonatal mortalite, morbitide ve çocuk üzerine olan uzun dönem etkileri açısından ve güvenilirliklerinin değerlendirilebilmesi için daha ileri kanıtlar gerekmektedir.

Sonuç olarak bebeğin tokolizden elde edeceği faydanın kısıtlılığı ve annenin görebileceği zararlar aileye ayrıntılı olarak anlatılmalı, tedavinin düzenlenmesi aşamasında mutlaka ebeveynlerin rızaları alınarak karar verilmelidir.

Referanslar

1. Enkin M, Keirse MJNC, Neilson J, Crowther C, Duley LMM, Hodnett E, et al. Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.
2. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869–77.
3. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:736–9.
4. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1173–83.
5. Hannah ME. Search for best tocolytic for preterm labour. *Lancet* 2000;356:699–700.
6. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG* 2001;108:133–42.
7. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1191–9.
8. French/Australian Atosiban Investigators Group. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98:177–85.
9. Oei SG, Mol BW, de Kleine MJ, Brolmann HA. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:783–8.
10. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97:840–7.
11. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3).
12. Harake B, Gilbert RD, Ashwal S, Power GG. Nifedipine: effects on fetal and maternal haemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1003–8.

13. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3).
14. Morales WJ, Smith SG, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labor: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989;74:567-72.
15. Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TR. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:981-6.
16. Kurki T, Eronen M, Lumme R, Ylikorkala O. A randomized double-dummy comparison between indomethacin and nylidrin in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 1991;78:1093-7.
17. Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Ylikorkala O, Hallman M. The effects of indomethacin and a beta-sympathomimetic agent on the fetal ductus arteriosus during treatment of premature labor: a randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:141-6.
18. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993;329:1602-7.
19. Formulary pack. Ferring Pharmaceuticals Ltd, June 2000.
20. British National Formulary website: <http://bnf.vhn.net/home>. Last accessed 27 August 2001.
21. 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;90:230-4.
22. Macones GA, Berlin M, Berlin JA. Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in preterm labor: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:313-7.
23. Crowther CA, Moore V. Magnesium for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1).
24. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:484-90.
25. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1184-90.