영남의대학술지 제16권 제2호
*Yeungnam Univ. J. of Med.*
*Vol. 16. No. 2. 141-154. Dec. 1999.*

□ 종설

# 조기 진통의 처치

영남대학교 의과대학 산부인과학교실
박 윤 기

# Management of Preterm Labor

Yoon Ki Park

*Department of Obstetrics and Gynecology*
*College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea*

**- Abstract -**

Premature birth is the single largest cause of perinatal mortality and morbidity nonanomalous infants in developing countries. Advances in neonatal care have lead to increas survival and reduced short and long term morbidity for preterm infants, but the rate of preter birth has actually increased. This review provides recent multifactorial approaches to treatme and prevention of preterm birth.

**Key Words**: Premature birth, Preterm, Perinatal mortality and morbidity

## 서 론

조산은 신생아 사망과 이환의 대부분을 차지하며 산과 영역 특히 주산기 분야에서 주된 관심이 되고 있으나 아직까지 해결되지 않은 분야이다. 지난 수십년 동안 산과학의 발달과 집중적 신생아 치료 관리의 개선으로 조산아 생존율의 향상과 단기 및 장기 이환율의 감소가 있었으나, 조산의 발생 빈도는 최근까지 증가되는 추세이다(National center, 1993).

조산의 병인론은 확실히 알려져 있지 않으나 조산의 대부분은 조기양막파수나 조기 자연진통이 진행되어 오며 그밖에 융모양막염, 모체 질환, 산전출혈, 태아곤란증과 같은 조기분만의 적응증과 자궁수축억제제로 조기진통 치료의 실패로 온다.

조기진통의 위험을 조기에 예측하기 위한 여러 가지 검사법으로 조산위험예측점수제, 자궁활동 시, 자궁경관의 초음파 검사, 생화학적 지표와 자궁경관, 질내 태아 fibronectin을 이용하고 있으며 다양한 결과를 보인다.

지금까지 조기진통의 치료에 대한 많은 연구가 있었으나 논란이 많고 아직 확실한 효과가 인정되는 치료 방법이 없는 실정이다. 따라서 현재 조기진통의 치료에 임상적으로 사용되고 있는 처치법들과 더불어 논란이 되는 문제점들 및 연구되고 있는 분야를 알아보고자 한다.

책임저자 · 박윤기, 대구시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의과대학 산부인과학교실 TEL (053) 620-3434 FAX. (053) 654-06

## 조기 진통의 산전 처치

### 일반적 처치 원칙

조기진통이 진단되면 치료의 궁극적인 목표는 조산 합병증 없이 만삭에서 분만하는 것이다. 자궁수축 제제로 조산을 줄이지는 못했지만 이 치료의 즉각적 목적은 조기진통의 원인치료와 corticosteroid 치를 할 수 있도록 분만을 충분히 지연시키는데 있 또 상급 의료센터로 전원하여 미숙아로 인한 신아 이환과 사망률을 줄이고 신생아 예후를 더욱 선시킬 수 있다

### 산전 glucocorticoid 투여

#### 1. 생리적인 효과

산전 steroid 치료는 계면활성물질의 주요 성분 phosphatidylcholine의 합성에 중요한 효소의 성에 직접 작용하여 계면활성물질의 생산을 촉진 키고, 신생아 폐 용적의 증가, 계면활성물질의 활 도를 증가시키는 단백의 생산을 촉진시켜 신생아 흡기능을 원활하게 한다.

#### 2. 산전 치료적 효과

최근의 meta-analysis(Crowley 등, 1995)에 산전 steroid의 치료 효과로 신생아 호흡곤란증 감소, 신생아 예후의 개선을 보고하였으며, 다른 구(Garite 등, 1992; Eronen 등, 1993; Kari , 1994)에서도 임신 24-28주에서 산전 steroid 료로 호흡곤란증의 감소는 없었으나 심한 정도의 소는 있었다고 하였다.

산전 steroid 치료는 뇌실 내 출혈의 빈도를 상당 줄인다고 하나(Crowley 등, 1995; Shankaran , 1995; Wright 등, 1995), 1000g 이하의 신생아 서 산전 steroid 치료와 신생아 뇌실 내 출혈과 관 가 없다는 보고(Chapman 등, 1999)도 있다. 신아 예후를 개선시키는 또 다른 효과로 괴사성 장염 감소, 동맥관개존증의 빈도를 감소시키고 Apgar ore를 개선시킨다(Gardner 등, 1995).

무엇보다 산전 steroid 치료의 가장 중요한 이점 주산기 사망률의 감소이며 신생아 사망률을 40% 도 감소시킨다(Crowley, 1995).

#### 3. 임상적 적용

최근 미국의 NICHD(NIH, 1995)와 미국산부인 과학회(ACOG, 1994)에서는 임신 32주전에 분만 이 임박한 산모에서는 신생아 사망률과 호흡곤란증 및 뇌실 내 출혈의 빈도를 줄이기 위해 양막파수에 관계없이 산전 steroid 치료를 권장하였다. 임신 32-34주에서는 NICHD와 ACOG 모두 7일 내에 분만할 가능성이 있는 양막이 건재한 산모에게 산전 steroid 치료를 권고하였으나 임신 32주 이후 파수가 된 경우의 사용에서 얻는 이점은 논란이 있다. 일반적으로 산전 steroid 치료는 임신 24-34주 사이에 광범위하게 효과가 있으며 투여 후 24시간 이내에는 약간의 효과가 있고, 24시간 후부터 7일 이내에는 효과가 최대이며 7일 이후에는 효과가 없으므로 1주일마다 재 투여를 하여야 한다고 하였다. 또 고혈압, 당뇨, 다태임신, 태아발육제한, 태아 수종 등의 합병증이 있는 임신에서 산전 steroid 사용의 효과는 아직 불충분하지만 부작용의 증가가 없다면 사용하는 것이 합당하다고 하였다(NIH, 1995).

NICHD의 연구 결과에 따른 일반적인 산전 steroid 투여 방법은 임신 24주에서 34주 사이에 조산의 위험성이 있는 임신부에게 dexamethasone 5 mg을 12시간마다 총 4회 근주하고 만일 1주일 내에 조산하지 않는 경우 1주일 간격으로 반복 투여한다. 다른 제제로 betamethasone 12mg을 24시간 간격으로 2번 근주하기도 한다.

#### 4. 위험성

주요 단기적 위험으로는 임신부와 태아 모두에서 감염에 대한 저항의 감소이다. 두개의 집단적 연구(Liggins, 1976; Collaborative group, 1981과 1993)에서 신생아나 모체 감염의 빈도의 증가는 없었다고 하였다. 그러나 양막파수가 된 경우에서는 감염의 위험도가 약간 증가한다.

다른 위험으로 특히 인슐린 의존 당뇨병 임신부에서 당 부하장애가 올 수 있고 결체조직 질환이 있는 임신부에서 장기간 steroid 사용은 양막의 약화로 조기양막파수를 일으킬 수 있다고 하나 호흡곤란증후군 예방을 위한 용량에서는 보고된 바 없다.

산전 steroid 치료의 태아에 대한 장기적인 신경

Table 1. Supplemental antibiotic treatment in women with preterm labor*

| | Outcome | |
|---|---|---|
| | Antibiotic Rx (n = 131) | Placebo (n = 144) |
| Delivery < 37 weeks | 53% | 52% |
| Entry to delivery (days) | 35 | 32 |
| Mean birth weight | 2635g | 2883g |
| Preterm PROM | 19% | 15% |
| Amnionitis | 2% | 5% |

* Prospective, randomized trial by NICHD. Ampicillin+erythromycin vs. placebo
PROM: premature rupture of membrane

Table 2. Potential maternal complications of tocolytic agents

| β-adrenergic agent | Magnesium | Indomethacin | Nifedipine |
|---|---|---|---|
| Hyperglycemia | Pulmonary edema | Hepatitis | Transient hypotension |
| Hypokalemia | Respiratory depression | GI bleeding | |
| Hypotension | Cardiac arrest | Renal failure | |
| Arrhythmia | Muscular paralysis | | |
| Myocardial ischemia | Profound hypotension | | |
| Maternal death | | | |
| Pulmonary edema | | | |

발달 영역에서 부작용이나 위험의 증거는 없었다(NIH, 1995).

### 조기진통에서 항생제 치료

조기진통에서 항생제 사용은 첫째 신생아 group B streptococcus 감염의 예방에는 확실히 효과가 있으며, 둘째 자연발생 조기진통의 병인에 관련되는 광범위 미생물의 치료로 임신기간을 연장시키는데 있다. 조산의 고 위험 임신부에서 세균성 질증(bacterial vaginosis)의 빈도가 증가하며 metronidazole이나 erythromycin과 같은 항생제를 투여한 경우에 조산 발생이 감소된다고 하나(Hauth 등, 1995a), 국소 치료제인 질내 clindamycin cream은 조산 예방에 효과가 없었다(Joesef 등, 1995).

여러 연구 결과(Romero 등, 1993; Vermont-Oxoford, 1993), 조기진통에서 임질과 같은 특수한 균의 치료나 group B streptococcus 감염의 예방적 치료 이외의 보조적인 항생제 치료는 현재 사용하지 않는다(표 1).

### 태아 이환을 줄이기 위한 다른 산전 치료

태아 폐 성숙을 위해 모체의 thyrotropinreleasing hormone의 사용은 최근 효과가 없다고 하였으며(Crowther 등, 1995) 또 뇌실 내 출혈을 줄이기 위한 phenobarbital이나 vitamin K의 사용도 더 이상 효과가 증명되지 않고 있다(Thorp 등, 1995).

### 예방적 자궁경부 봉축술 (cerclage)

예방 목적의 자궁경부 봉축술은 조산 예방과 쌍태아에서는 효과가 없음이 보고되었다(Dor 등, 1982) 조기진통의 고 위험 임신부에서 자궁경관봉축술은 전혀 효과가 없다고 하며(Rush 등, 1984), Medica Research Council의 연구(MRC, 1993) 결과에서는 자궁경부 봉축술이 임신 33주 이전의 조산을 감소시키나 신생아 사망률을 감소시키지는 못하였다고 하였다.

## 조기 진통을 억제하는 치료 방법

미국 산부인과 학회의 보고(ACOG, 1995)에 의

하면 조기진통을 억제하기 위해 수많은 약물과 다른 처치법들이 사용되었지만 아직 완벽한 효과가 있는 방법은 없는 상태이며 자궁수축억제제의 합병증이 문제가 된다고 하였다(표 2).

### 안정과 활동의 제한 및 수액공급

조기 진통이 있을 때 가장 흔히 사용하는 치료는 안정이다. 임신부 신체 활동이나 직업적 피로가 조기진통 위험과 관련이 있다는 보고도 있으나(Colie 등, 1993; Luke 등, 1995) 안정이 조산의 예방에 효과가 없다는 보고도 있다(Goldenberg 등, 1994). 마찬가지로 정맥내 수액공급도 좋은 효과가 없었다(Guinn 등, 1997).

### 자궁수축억제제

자궁수축억제제의 선택에는 효능, 위험성, 부작용 및 환자에 따라 사용의 적당성을 고려해야 한다. 조기진통의 초기 치료 후에 후속조치로 경구용 수축억제제의 사용은 임신지연을 시키는데 효과가 없다는 연구보고(Macones 등, 1995; Keirse 등, 1989)로 현재 논란이 되고 있다.

#### 1. β-mimetics tocolytics

#### 작용기전

평활근 세포막에 위치한 adrenergic 수용체에 β-adrenergic agonist가 작용하면 세포막에 있는 adenyl cyclase가 활성화되어 ATP를 cyclic AMP로 전환시킨다. Cyclic AMP는 세포내 칼슘이온의 농도를 감소시키고 수축 단백질의 활성화를 막아주어 자궁수축을 방지한다. 따라서 β-adrenergic 수용체에만 선택적으로 작용하여 자궁수축을 억제하고 다른 장기의 수용체에는 영향이 적은 약제가 가장 이상적이나 아직 이런 이상적인 약물은 개발되지 못한 상태이며 현재 사용 중인 약물은 FDA에서 인정하는 유일한 ritodrine과 terbutaline 뿐이다.

#### 효 능

β-mimetics의 효능이 분만을 적어도 48시간 이상 지연시킨다는데 여전히 논란이 있고 또 현재 증명되지 않았지만 단기간의 자궁수축억제제 투여는 산모의 상급의료기관으로의 전원과 steroid 투여 및 group B streptococcal 감염 예방 항생제 사용을 할 수 있을 정도로 충분히 분만을 지연시키는데 효과가 있다는 의견에 일치하고 있다.

##### a) Ritodrine

최근 임신 24주에서 34주 사이에서 ritodrine의 효과와 안정성에 대한 연구(Leveno 등, 1986)에서 ritodrine의 조기진통억제 효과는 분만을 24시간 정도 지연시키지만 궁극적으로 임신의 결과를 향상시키지는 못하였다고 하였고 마찬가지로 Canadian group의 연구(1992)에서도 이와 유사한 결과를 보고하였다. Ritordrine의 일시적인 자궁수축억제 효과 및 궁극적인 치료 실패는 β-adrenergic 수용체의 속성내성(tachyphylaxis)과 탈감작 현상으로 설명된다(Haudorff 등, 1990). 현재 경구용 ritodrine의 효과는 입증되지 않고 있는 상태(Schiff 등, 1993)이며 비 경구용으로만 사용되고 있다.

Ritodrine의 주입속도와 농도를 증가시킬 때 부작용이 흔히 오므로 부작용이 적으면서 같은 효과를 낼 수 있는 비 경구용 ritodrine protocol이 제안되었다(Caritis 등, 1983).

다른 방법으로 5-10mg의 ritodrine을 한번 근

**Carites Intravenous Ritodrine Protocol**

Begin infusion at 50μg/min.
Increase by 50μg/min every 20minutes.
Maximum dose 350μg/min.
If contraction are less frequent than every 10minutes, wait another 20minutes before increasing dose.
Once labor stopped, maintain infusion rate for 1hour; then reduce every 20minutes to the lowest rate that inhibits contractions adequately.
Continue the maintenance rate for 12hours.
Potassium replacement is unnecessary on routine basis

Table 3. Contraindications to β-mimetic tocolytics

| Absolute | Relative |
|---|---|
| Maternal cardiac disease | Diabetes |
| Eclampsia, severe preeclampsia or other significant hypertensive disease | Hypertension |
| Significant antepartum hemorrhage | History of severe migraine headache |
| Uncontrolled diabetes mellitus | Febrile patient |
| Maternal hyperthyroidism | Increased risk of pulmonary edema |

**Protocol for Magnesium sulfate Tocolysis**

Administer loading dose of 6g $MgSO_4$ in 10-20% solution over 15min.
(60ml of 10% $MgSO_4$ in D5 0.9 normal saline)
Maintenance dose of 2g/hr(40g of $MgSO_4$ added to 1L D5 0.9 normal saline or Ringers lactate at 50ml/hr
Increase $MgSO_4$ by 1 g/hr until the patient has no more than one contraction per 10min. or maximum dose of 4-5g/hr is reached
Limit IV fluid to 125cc/hr. Follow fluid status closely with an indwelling urinary catheter if needed
Maintain $MgSO_4$ tocolysis for 12-24hours once successful
Decrease $MgSO_4$ therapy by 1g/hr every 30min. when ending therapy. Stop when 2g/hr is reached
If contraction recur, reevaluate patient to assess need for further tocolytic therapy. Consider an underlying cause of the preterm labor that has not been diagnosed, such as amnionitis or occult abruption. An amniocentesis should be considered. Also, reconsider the accuracy of the original diagnosis of preterm labor.
While on $MgSO_4$, check
Deep tendon reflexes and vital signs hourly
Intake and output every 2-4hours
Mg levels only if using doses above 4g/hr or if clinical concern about toxicity

육 주사하여 임상적으로 심혈관계에 별다른 영향을 미치지 않고 진통억제효과를 얻을 수 있는데 이 방법은 다른 상급 의료센터로 전원해야 할 조기진통 임신부에 사용할 수 있다(Caritis 등, 1990).

b) Terbutaline

Terbutaline도 조기진통억제제로 흔히 사용되고 있으나 최근 terbutaline pump를 사용한 결과 임신부 사망과 신생아 심근 괴사와 같은 심한 부작용이 보고되어(Hudgens과 Conradi, 1993), ACOG(1995)에서도 그 효능을 확신하지 않고 있다.

Terbutaline은 자궁수축억제제로 적응증에 대한 제조회사의 protocol이 아직 없는 실정이나 현재 주로 피하주사로 250㎍을 3시간마다 투여하고 있으며(Stubblefield 등, 1982), 정주를 할 경우에는(Caritis 등, 1984) 2.5㎍/min에서 시작하여 ritodrine 사용 때처럼 매 20분마다 2.5㎍/min 증량시켜 최고 17.5-20㎍/min까지 올릴 수 있다. 최근 경구용 terbutaline은 효과가 없다고 보고되었다(How 등, 1993; Lewis 등, 1996).

정주용 β-mimetic tocolysis의 부작용과 합병증 및 금기증

Ritodrine의 정맥 투여의 부작용은 대부분은 경한 부작용이지만 모성빈맥, 저혈압, 불안, 흉통, 심전도에서 S-T segment의 저하, 폐부종, 사망이 있으며, 대사성 부작용으로 고혈당, 고인슐린 혈증, 저칼륨 혈증, 젖산 또는 케토산증이 올 수 있다(Hill 등, 1995). 그러므로 다음과 같은 금기증을 고려해야 한다(표 3).

2. Magnesium sulfate

효 능

Magnesium sulfate는 칼슘의 길항제로 자궁수축억제제로의 효능은 비교적 연구가 적은 편이다. 정맥으로 4g의 부하용량을 주고 시간당 2g의 양으로 지속적으로 투여하면 진통을 억제한다고 하였으나(Steere와 Petrie, 1977), 진통억제에 대한 효과가 없다는 보고도 있다(Cotton 등, 1984). β-mimetics와 비교한 연구(Elliott, 1983)에서 자궁수축억제 효과의 차이는 없었으나 억제력이 약해서 효능을 확신 할 수 없다고 하였다. 임신 24-34주 사이의 조기진통의 치료에서 치료를 하지 않은 군과 비교해서 임신지속기간, 출생체중, 신생아 이환율 및 사망률에서 차이가 없었다고 한다(Cox 등, 1990). 일반적으로 magnesium 치료로 분만이 다소 지연된다고 하지만 자궁수축억제제로 효과는 높지 않다. 그러나 안전성 때문에 조기진통이 조기에 진단되거나 확실치 않은 경우나 다른 약제가 금기인 경우에 특히 유용하게 선택된다.

용 량

치료적 용량과 혈중치는 정립되지 않았으나 경험적으로 자간전증에서 정맥주사로 사용하는 방법과 유사하다. 4-6g의 부하용량을 20분에 걸쳐 주고 시간당 2-4g을 투여하고 자궁수축이 없어지면 시간당 1-2g으로 줄인다(Elliott 등, 1983). 혈중 magnesium 만으로 수축억제를 평가할 수 없고 임상적 효능과 모체의 독성을 고려하여 약의 용량을 조절한다. 빈뇨나 혈중 creatinine치가 0.9mg/dL이상인 경우 사용에 주의해야 하고 근 무력증 환자에서는 사용할 수 없다.

부작용

다른 약제에 비해 모체의 부작용은 비교적 적다. 홍조, 오심, 구토, 두통, 근육의 허약, 호흡곤란, 폐부종까지 올 수 있다. β-mimetics와 병용할 경우에 부작용의 빈도는 증가한다(Wilkins 등, 1988). Magnesium이 태반을 통과해서 모체 혈중치와 비슷하게 되지만 심한 신생아 부작용은 흔치 않다.

Magnesium의 산전 치료가 신생아 예후의 개선과 관련된다. 자간전증이나 조기진통에서 magnesium 치료를 받은 산모의 신생아에서 출생 후 7년간의 추적검사에서 뇌성마비의 빈도가 낮았다고 하였고(Nelson과 Grether 등, 1995), 또 임신 24-28주 사이에서 출생한 1000g 이하의 미숙아에서 1년 간의 추적검사에서 산전 magnesium에 노출되지 않은 군에 비해 뇌성마비의 빈도가 현저히 낮았다고 하였으며(Hauth 등, 1995b), 1000g 이하의 심한 미숙아에서 생존율이 증가하고 뇌실내 출혈이 감소하였다(Bottoms 등, 1994).

3. Prostaglandin synthetase inhibitors

Aspirin, salicylates, indomethacin, naproxen, sulindac 등의 약물은 prostaglandin synthetase inhibitor로 arachidonic acid가 prostaglandin으로의 전환 과정을 억제하여 자궁수축물질인 prostaglandin의 생성을 막아서 조기진통을 억제한다. 그러나 동맥관의 폐쇄, 괴사성 장염, 두개내 출혈 등의 태아에 미치는 부작용(Norton 등, 1993)으로 진통억제제로 널리 사용되지는 않고 있다. Indomethacin이 대표적인 약제로 장기간 복용하면 빈혈, 신생아 사망, 낭성 신손상 등의 신생아 합병증(Van der Heijden 등, 1994)과 임신부의 출혈시간의 변화(Lunt 등, 1994)를 초래한다.

효 능

조기진통에서 48시간 이상 분만을 지연시키는데 indomethacin 사용이 위약 사용군에 비해 효과가 있었다(Niebyl 등, 1980; Zuckerman 등, 1984). 최근의 연구(Panter 등, 1996)에서 β-agonist와 indomethacin의 효과 비교에서 indomethacin이 48시간까지 분만을 연장하는 효과는 더 좋았고 ritodrine보다 모성 부작용이 적은 반면 신생아 유병율은 증가한다고 하였다(Besinger 등, 1991). 태아의 부작용 때문에 임신 32주전의 조기진통의 치료에 짧은 기간동안 사용이 제한되고 있다. 임신 32주전에 사용하면 태아에 위험성이 적고, 효과가 입증된 유일한 자궁수축억제제이나(Higby 등, 1993) 상용적으로 사용하려면 더 많은 연구가 필요하다.

용 량

경구나 직장으로 잘 흡수되므로 상용량은 먼저 부하용량으로 50mg 경구 또는 50-100mg 직장으로 사용한 후 반응에 따라서 25-50mg을 매 4-6시간

**Protocol for indomethacin tocolysis**

Limit use to preterm labor before 32 weeks' gestation in subjects with normal amniotic fluid volume.
Loading dose of 100mg rectally or 50mg orally, repeat in 1 hour if no decrease in contractions
Give 25-50mg every 4-6 hours for 48 hours
Check amniotic volume prior to initiation and at 48-72 hours. If oligohydramnios is present, the drug should be discontinued or, in desperate cases, decreased in dosage.
We do not use the drug for longer than 48 consecutive hours, but occasionally repeat a course of treatment after a 5-day drug-free interval. Use of indomethacin for more than 48 hours requires extraordinary circumstances. Ductal flow and tricuspid regurgitation should be evaluated with doppler echocardiography.
Repeat the evaluation at least weekly and discontinue if constriction found. Amniotic fluid volume should be checked twice weekly.
Discontinue therapy promptly if delivery seems imminent.
Fetal contraindications to use of indomethacin include growth retardation, renal anomalies, chorioamnionits, oligohydrmanios, ductal dependent cardiac defects, and twin-twin transfusion syndrome.

마다 경구 투여한다. 치료는 양수과소증과 신생아 폐 고혈압의 부작용 때문에 보통 2-4일 정도로 제한한다.

부작용

짧은 기간만 사용하면 심한 모체의 부작용은 드문 편이고 경한 위장관 증상을 보이나 보다 심한 경우 위장관 출혈, 혈액 응고계의 변화, 혈소판 감소, 천식 등이 올 수 있다. 신장, 간장 질환, 활동성 소화관 궤양, 고혈압, 천식, 혈액 응고 질환이 있는 경우 금기증이 된다. 태아 및 신생아의 부작용은 보다 심각하며 주요 부작용으로 동맥관의 협착, 양수과소증(Van der Heijden, 1994)과 신생아 폐 고혈압(Moise 등, 1994)이 문제가 된다. 일차성 태아 폐 고혈압은 치명적이며, 24-48시간 사용으로는 잘 오지 않으나 장기간 사용할 때 5-10%에서 발생할 수 있다(Besinger 등, 1991). 이런 합병증은 특히 임신 32주 이후에 사용한 경우나 표준 protocol대로 사용하지 않은 경우에 보고되었다(Norton 등, 1993). 태아 소변 생성과 양수량에 대한 효과 때문에 조기진통이 양수과다증과 관련되어 오는 경우에 indomethacin 치료가 적절하다(Mamopoulos 등, 1990). 또 자궁근종의 변성에 의한 조기진통의 경우 indomethacin에 잘 반응한다.

4. Calcium channel-blocking drugs

평활근 세포내로 calcium channel entry를 차단하여 세포내 저장소로부터 칼슘의 유리를 감소시키고 세포내 칼슘을 직접 감소시켜 근육수축을 억제한다

Calcium blocker중에서 nifedifine이 같은 다른 약제들보다 선택적으로 자궁수축을 억제한다. 경구나 설하(sublingual)로 쉽게 흡수되어 15-90분에서 최고 농도에 도달한다(Ferguson 등, 1989).

효 능

첫 임상시험(Ulmsten 등, 1980)에서 nifedipine 투여로 분만을 적어도 3일 이상 지연시키며 부작용도 없었다고 하였다. 그 이후의 연구 결과(Childress와 Katz, 1994)에서 보면 nifedipine이 ritodrine보다 태아에 영향을 주지 않고 적은 부작용으로 자궁수축을 억제하는데 효과적이었다. 이를 토대로 많은 의료센터에서 일차 자궁수축억제제로 nifedifine을 사용하기 시작했다. 그러나 nifedipine의 평활근 이완작용은 자궁뿐 아니라 다른 혈관에도 작용하므로 모체와 태아에 미치는 영향의 연구가 더 필요한 실정이다.

**Protocol for Nifedipine Tocolytics**

Nifedipine is usually given as a 10 to 20mg dose every 6hours orally.
Patients in active preterm labor may be given a loading dose of 10mg sublingually every 20minutes for up to 3doses, followed by oral administration every 6hours

부작용

모체의 심 혈관계 부작용은 $\beta$-mimetics와 유사하나 정도는 경한 편이다. 그러나 혈당은 약간 올라

Table 4. Morbidity and survival to 120 days of life according to gestational age

| | Obstetric estimate of GA | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Weeks | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 |
| Number | 42 | 72 | 97 | 121 | 127 | 110 |
| Intrapartum death (%) | 19 | 14 | 11 | 2 | 1 | 0 |
| Survived to 120 days (%) | 3 | 18 | 30 | 48 | 70 | 75 |
| Major morbidity at 120 days (%) | 100 | 73 | 62 | 68 | 51 | 48 |

Table 5. Prospective random trials of patients in preterm PROM

| Author | Treatment | Protocol effect |
|---|---|---|
| Dunlop | Cephalexin PO | No effect on NN sepsis |
| Amon | Amp IV then PO | Prolonged latency, decreased NN sepsis |
| Johnston | Mezlo IV, then PO Amp | Prolonged latency, decreased NN sepsis |
| McGregor | Erythromycin PO | Prolonged latency, NN sepsis same |
| Mercer | Erythromycin PO | Prolonged latency, NN sepsis same |
| Christmas | Amp/Gent/Clin IV, then PO Augmentin | Prolonged latency, decreased NN sepsis |
| Lockwood | Piperacillin IV | Prolonged latency, NN sepsis same |
| Owen | Amp or Erythromycin | Prolonged latency, NN sepsis same |
| Blanco | Ceftizoxime IV | No effect on latency or NN sepsis |
| Mercer | Amp+Erythromycin IV/PO | Prolonged latency, and reduced NN morbidity including sepsis |

PROM premature rupture of membrane, NN· neonatal
Amp ampicillin, Mezlo· mezlocillin, Gent: gentamycin, Clin: clindamycin
PO: per oral, IV intravenous

가지만 혈중 칼륨의 감소는 없고 두통, 홍조, 현기증, 오심이 있다. Magnesium sulfate와 같이 사용하면 골격근 장애와 태반관류의 감소를 일으키므로 같이 사용은 피하도록 한다.

### 5. 새로운 자궁수축억제제

현재 연구되고 있는 자궁수축억제제들로는 oxytocin antagonist인 atosiban과 nitric oxide donor인 glycerol trinitrate가 있다. Atosiban은 oxytosin-vasopressin 수용체에 경쟁적 억제 작용을 하여 옥시토신에 의한 자궁수축을 억제하는 것으로 알려져 있다. Atosiban에 대한 예비 연구(Goodwin 등, 1994)에서 모체 및 태아에 적은 부작용으로 자궁수축을 억제하는 단기간 효능이 있었다. Nitric oxide는 강력한 내인성 평활근 이완제로 혈관, 위장 및 자궁에 작용한다. Nitroglycerin patch가 자궁수축억제제로 이용될 수 있다고 하나 심한 두통과 저혈압을 일으킨다(Lees 등, 1994).

### 6. 자궁수축억제제의 병용요법

최근까지 병용요법군과 위약 투여군을 비교한 연구는 없다. 1000명의 조기진통 임신부에서 terbutaline과 magnesium sulfate의 장기간 병용투여를 한 결과 평균 치료 기간은 61일이었으며, 2-4%에서 폐 부종이 발생하여 치료의 효과와 안정이 문제되었다(Kosasa 등, 1994).

Ritodrine 단독과 ritodrine과 magnesium을 같이 사용한 군을 비교한 결과 병용군에서 임신기간 연장의 개선은 있었으나 심 혈관계의 부작용이 많았다(Hatjis 등, 1987). 전술한 바와 같이 magnesium과 calcium channel blocker를 같이 사용하면 골격근 장애를 일으킬 수 있다.

## 조기 진통의 분만 중 처치와 조산아의 분만

### 제태연령에 따른 신생아 사망과 이환

신생아 예후에 가장 중요한 결정요소중의 하나는 태아 생존 가능성에 대한 산과 의사의 평가로 흔히 미숙아의 실제적인 생존 가능성을 낮게 평가하고 있다(Haywood 등, 1994). 신생아를 살리기 위한 적극적인 태도는 전체 생존율의 증가와 관련되나 불행히도 또한 심한 신경발달장애의 증가와 동반된다(Bottoms 등, 1994). 산과 의사가 제태연령의 측정을 잘 하는 것이 중요하다(표 4).

### 조기 분만진통의 처치

미숙아일 때 집중적인 모체 및 태아 감시는 신생아 예후의 개선과 관련된다(Larson 등, 1989; Bowes 등, 1980). 분만 진통 중에는 가능하다면 지속적인 전자태아감시장치를 사용하여 태아 심박수와 자궁수축의 이상을 잘 관찰하여야 한다. 분만진통 중 산혈증이 신생아 합병증의 발생에 중요한 역할을 하고, 조산아에서 보다 심한 호흡곤란증과 관련 있다고 하였다(Low 등, 1995).

조산아를 분만할 때 group B streptococcal 감염을 예방하기 위한 항균제 투여에 대한 많은 논란이 있었으나 1996년 CDC와 미국 산부인과 학회에서는 임신 37주 이전에 분만진통이 있는 임신부에게 예방 목적으로 ampicillin 2g을 분만 때까지 6시간마다 정맥주사 할 것을 권장하였다.

### 분만 중 처치

조산에서 분만진통의 경과는 흔히 만삭임신보다 훨씬 짧다. 특히 중요한 것은 활성기가 빠르고, 분만 제 2기가 짧다. 따라서 아두의 조절 없이 급속분만 되지 않게 해야 한다. 질 입구가 이완되지 않은 경우에 아두가 회음부에 도달하면 충분한 회음절개를 하고, 특히 심한 저 체중아인 경우 조기 회음절개를 하여 아두의 손상을 적게 한다

### 마취와 진통제

경막외 마취는 골반상과 회음부 근육을 이완시키는 이점이 있고 연한 미숙아 아두의 저항을 최소화 해 주나 경막외 마취로 가끔 동반되는 저 혈압을 피하도록 해야 한다. 자궁경부마취(paracervical block)는 마취약제가 태반으로 들어가 심근 억제를 일으키거나 국소적으로 자궁혈관 수축으로 오는 자궁태반관류 부전으로 태아 서맥의 위험 때문에 바람직하지 않다. 비 경구적으로 마약성 진통제의 사용은 진통 초에도 일어날 수 있는 호흡억제와 분만진행의 불확실성 때문에 전반적으로 최소화하여야 한다.

### 분 만

조산아의 분만진통 중 처치의 주요한 목표는 질식과 분만손상의 방지이다. 임신 32주 이하에서 출생아의 1분 Apgar score가 4이상일 때 생존율은 95%, 3이하인 경우는 56%이었다. 따라서 출생 시 태아의 첫 상태가 태아 생존에 영향을 준다고 한다(Myers 등, 1985).

조산아에서 뇌실 내 출혈이 많이 발생한다고 보고(Bejar 등, 1980)한 이래 제왕절개분만이 이런 손상을 방지해줄 것으로 생각하였다. 그러나 다른 연구(Malloy 등, 1989)에서는 1500g 이하의 조산아의 분만에서 제왕절개분만이 신생아 사망률과 두개강 내 출혈을 낮추지 못한다고 하였다.

둔위 조산아에서는 후속아두 분만의 어려움과 다른 합병증을 막기 위해 제왕절개를 한다. 1500g 이하의 둔위 조산아에서 사망률은 제왕절개분만에서 질식분만보다 훨씬 낮았다(Main 등, 1993)고 하였으나 다른 연구(Westgran 등, 1985; Malloy 등, 1989)에서는 여러 가지 인자를 고려할 때 큰 차이가 없었다는 보고도 있다.

자궁절개는 기본적으로 자궁하부 종절개나 고전적 절개를 권장하나 자궁하절부가 잘 발달되어 있고 태아가 자궁 아래 쪽 1/3에 위치하면 횡절개도 가능하다.

## 조기 진통의 이차적 관리

조기진통의 이차적 관리는 조산의 위험이 있는 산모들을 확인하는 것이다. 이런 임신부들은 진단적 검사와 예방적 치료와 같은 중재적요법의 대상이 된다. 자연 조기진통의 이차적 관리 방침은 고 위험 임신을 선별하는 조산위험예측점수제 (risk scoring system)

(Creasy 등, 1980; Papiernik 등, 1985), 조기진단프로그램과, 예방적 투약, 활동의 감소, 자궁경부봉축술과 같은 치료적 중재를 포함한다. 그러므로 고 위험 임신부에 조기진통의 증상에 대한 교육, 미숙아 위험의 생 물리학적 평가로 자궁활동성의 검사(Moore 등, 1994), 자궁경관의 초음파 검사(Iams 등, 1996), 질내 미생물 검사, 생화학적 지표(McGregor 등, 1995)와 자궁경부나 질내 태아 fibronectin검사(Goldenberg 등, 1996)와 같은 진단적 감시로 조산의 위험인자를 조기 발견하여 여러 가지 중재적 방법으로 임상적 문제로 발전하지 않도록 적극적인 치료를 하는 자세가 중요하다.

## 요 약

최근 조기진통의 원인, 진단 및 치료에 대한 광범위한 연구와 집중적 신생아 관리로 신생아 사망률의 감소가 있었으나 조산의 빈도의 감소는 없다. 현재 사용하고 있는 조기진통의 3차적 치료인 자궁수축억제제, glucocorticoids와 항생제는 조기진통의 치료에 효과가 있으나 미숙아로 오는 신생아 이환과 사망을 상당히 줄일 수 있을 만큼의 효과는 없다. 그러므로 효과적인 조산의 이차적 관리가 중요하다. 따라서 여러 가지 조기진통 위험의 진단적 감시를 사용, 조산의 위험인자를 조기 발견하여 여러 가지 중재적 방법으로 적극적인 치료로 조기진통 예방에 노력해야 한다.

조기진통과 조산에 관련된 여러 문제들은 앞으로도 지속적으로 연구되어 할 전문 분야이며 국가적 지원으로 조산 방지를 위한 예방 프로그램의 개발도 고려되어야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm labor. Technical Bulletin no 206, June 1995.

American College of Obstetrician and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Clinical Opinion 147. Antenatal corticosteroids therapy for fetal maturation. December 1994.

Bejar R, Curbelo V, Coen RW, Leopold G, James H, Gluck L Diagnosis and follow-up of intraventricular and intracerebral hemorrhages by ultrasound studies of infants brain through the fontanelles and sutures. Pediatrics 66: 661-673, 1980.

Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TR: A randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the longterm treatment of preterm labor Am J Obstet Gynecol 164: 981-986, 1991.

Bottoms S, Paul R, Iams J: Obstetrician's attitude and neonatal survival of extremely low birth weight infants. Am J Obstet Gynecol 170: 296-304, 1994.

Bowes W, Gabbe S, Bowes C. Fetal heart rate monitoring in premature infants weighing 1, 500 gm or less. Am J Obstet Gynecol 137 791-796, 1980.

Canadian preterm labor investigation group. Treatment of preterm labor with the beta-agonist ritodrine. N Engl J Med 327: 308-312, 1992.

Caritis SN, Lin LS, Toig G: Pharmacodynamics of ritodrine in pregnant women during preterm labor. Am J Obstet Gynecol 147: 752-759, 1983.

Caritis SN, Toig G, Heddinger LA, Ashmead G: A double-blind study comparing ritodrine and terbutaline in the treatment of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 150: 7-14, 1984.

Caritis SN, Venkataramanan R, Cotroneo M, Wong LK: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ritodrine after intramuscular administration to pregnant women. Am J Obstet Gynecol 162: 1215-1219, 1990.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. MMWR 45(RR-7): 1-24, 1996.

Chapman SJ, Hauth JC, Bottoms SF, Iams JD, Sibai B, Thom E, Moawad AH, et al.,

Benefits of maternal corticosteroid therapy in infants weighing ≤1000 grams at birth after preterm rupture of the amnion. Am J Obstet Gynecol 80: 677-82, 1999.

Childress CH, Katz VL: Nifidipine and its indications in obstetrics and gynecology. Obstet Gynecol 83: 616-624, 1994.

Colie CF: Preterm labor and delivery in working women. Semin Perinatal 17: 37-44, 1993.

Collaborative group on preterm prevention. Multicenter randomized, controlled trial of a preterm birth prevention program. Am J Obstet Gynecol 169: 352-366, 1993.

Collaborative group on antenatal steroid therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol 141: 276-287, 1981.

Cotton DB, StrasnerHT, Hill LM, Schifrin BS, Paul RH: Comparison of magnesium sulfate, terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor: a randomized study. J Reprod Med 29: 92-97, 1984.

Cox SM, Sherman LM, Leveno KJ: Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. Am J Obstet Gynecol 163: 767-72, 1990.

Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC: System for predicting spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol 55: 692-695, 1980.

Crowley PA: Antenatal corticosteroid therapy. A meta-analysis of the randomized trials. Am J Obstet Gynecol 173: 322-335, 1995.

Crowther CA, Hiller JE, Haslam RR, Robinson JS: Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone for prevention of neonatal respiratory disease. Lancet 345: 877-882, 1995.

Dor J, Shalev J, Mashiach S, Serr DM: Elective cervical suture of twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced ovulation. Gynecol Obstet Invest 13: 55-60, 1982.

Elliott J: Magnesium sulfate as a tocolytic agent. Am J Obstet Gynecol 147: 277-284, 1983.

Eronen M, Kari A, Pesonen E, Hallman M: The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus: a randomized double-blind study. Am J Dis Child 147: 187-192, 1993.

Ferguson JE, Schutz T, Pershe R, Stevenson DK, Blaschke T: Nifedifine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis. Am J Obstet Gynecol 161: 1485-1490, 1989.

Gardner MO, Goldenberg RL, Gaudier FL, Dubard MB, Nelson KG, Hauth JC: Predicting low Apgar score of infants weighing less than 1000 grams: the effect of corticosteroids. Obstet Gynecol 85: 170-174, 1995.

Garite TJ, Rumney PJ, Briggs GG, Harding JA, Nageotte MP, Towers CV, Freeman RK. A randomized placebocontrolled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol 166. 646-651, 1992.

Goodwin TM, Paul R, Silver HM, Spellacy W, Parsons M, Chez R, Hayashi R, et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. Am J Obstet Gynecol 170: 474-478, 1994.

Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J: Bed rest in pregnancy. Obstet Gynecol 84: 131-136, 1994.

Goldenberg RL, Iams J, Mercer BM. The preterm prediction study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis and peripartum infection. Obstet Gynecol 87: 656-660, 1996.

Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, Brumfield C, Hauth JC: Management options in women with preterm uterine contractions: a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 177: 814-8, 1997.

Hatjis CG, Swain M, Nelson LH: Efficacy of combined administration of magnesium sulfate and ritodrine in the treatment of premature labor. Obstet Gynecol 69: 317-322, 1987.

Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL: Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and

erythromycin in women with bacterial vaginosis. N Eng J Med 333: 1732-1736, 1995a.

Hauth JC, Goldenberg RL, Nelson KG. Reduction of cerebral palsy with maternal $MgSO_4$ treatment in newborns weighing 500-1000 g. Am J Obstet Gynecol 172: 419-424, 1995b.

Hauthdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ: Turning off the signal: desensitization of $\beta$-adrenergic receptor function. FASEB J 4: 2881-2889, 1990.

Haywood JL, Goldenberg RL, Bronstein J, Nelson KG, Carlo WA. Comparison of perceived and actual rates of survival and freedom from handicap in premature infants. Am J Obstet Gynecol 171: 432-439, 1994.

Higby K, Xenakis EM, Paverstein CJ: Do tocolytic agents stop preterm labor ? A critical and comprehensive review of safety and efficacy. Am J Obstet Gynecol 168: 1247-1256, 1993.

Hill WC: Risks and complications of tocolysis. Clin Obstet Gynecol 38: 725-745, 1995.

How HY, Hughes SA, Vogel RL, Gall SA, Spinnato JA: Oral terbutlaine in the outpatient management of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 169: 170-175, 1993.

Hudgens DR, Conradi SE: Sudden death associated with terbutaline sulfate administration. Am J Obstet Gynecol 169: 120-121, 1993.

Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, et al.: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. N Engl J Med 334. 567-572, 1996.

Joesoef, MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, Sumampo M, Linnan M, Norojono W: Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effect on preterm delivery and low birth weight. Am J Obstet Gynecol 173: 1527-1531, 1995.

Kari MA, Hallman M. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant randomized placebo 0controlled multicenter study et al. Pediatrics 93: 730-736, 1994.

Keirse MJNC, Grant A, King JF. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxoford University Press, New York, 1989, p 694.

Kosasa TS, Busse R, Wahl N, Hirata G, Nakayama RT, Hale RW: Long term tocolysis with combined intravenous terbutaline and magnesium sulfate: a 10-year study of 1000 patients. Obstet Gynecol. 84: 369-373, 1994.

Larson EB, van Belle G, Shy KK, Luthy DA, Strickland D, Hughes JP: Fetal monitoring and predictions by clinicians: observations during a randomized clinical trial in very low birth weight infants. Obstet Gynecol 74: 584-589, 1989.

Lees C, Campbell S, Jauniaux E, Brown R, Ramsay B, Gibb D, Moncada S, et al.: Arrest of preterm labor and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. Lancet 343. 1325-1326, 1994.

Leveno KJ, Klein VR, Guzick DS, Young DR, Hankin DV. Single center randomized trial of ritodrine hydrochloride for preterm labor. Lancet 331: 1293-296, 1986.

Lewis R, Mercer B, Salama M, Walsh M, Sibai B. Oral terbutaline after parenteral tocolysis. A randomized, doubleblind placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1754: 834-837, 1996.

Liggins GC: The prevention of RDS by maternal betamethasone administration. Lung maturation and the prevention of hyaline membrane disease. Report of the 17th Ross conference on pediatric research. Ross laboratories, Columbus Ohio, Moore TD(ed). 1976, p 97.

Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ: Newborn complication after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the preterm fetus. Am J Obstet Gynecol 172: 805-810, 1995.

Luke B, Mamella N, Keith L, Munoz F, Minogue J, Oaoiernik E, Johnson TR. The association between occupational factors and preterm birth: a Unites States nurses study. Am J Obstet Gynecol 173: 849-8622, 1995.

Lunt CC, Satin AJ, Barth WH, Hankins GDV: The effect of indomethacin tocolysis on

maternal coagulation status. Obstet Gynecol 84: 820-822, 1994.

Macones GA, Berlin M, Berlin JA: Efficacy of oral β-agonist maintenance therapy in preterm labor: a meta-analysis. Obstet Gynecol 85: 313-317, 1995.

Main E, Maurer, M: Cesarean section versus vaginal delivery for the breech fetus weighing less than 1500 gr. Am J Obstet Gynecol 146: 580-586, 1993.

Malloy MH, Rhoads GG, Schramm W, Land G: Increasing cesarean section rates in very low birth weight infants effect on outcome. JAMA 262: 1475-1478, 1989.

Mamopoulos M, Assimakopoulos E, Reece EA, Andreou A, Zheng SJ, Mantalenakis S: Maternal indomethacin therapy in the treatment of polyhydrmnios. Am J Obstet Gynecol 162: 1225-1229, 1990.

McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, Goodwin TM, Artal R, Hastings C, Dullien V: Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. Am J Obstet Gynecol 173: 1337-1342, 1995.

Medical Research Council/Troyal College of Obstetricians and Gynecologists working party on cervical cerclage. Final reporting of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynecologists multicenter randomized trial of cervical cerclage. Br J Obstet Gynecol 100: 516-523, 1993.

Moise K: Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacine use. Am J Obstet Gynecol 168: 1350-1353, 1994.

Moore TR, Iams JD, Creasy RK, Burau KD, Davidson AL: Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. Obstet Gynecol 83: 517-523, 1994.

Myers S, Paton J, Fisher D: Neonatal survival of the tiny infant: the challenge. presented at the annual meeting, society of perinatal obstetricians, 1985.

National center for health statistics. Monthly vital statistics report, advance report of final natality statistics for 1993.

National Institutes of Health Consensus Development Conference, February 28-March 2, 1994. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 173: 246-252, 1995.

Nelson KB, Grether J: Effect of $MgSO_4$ therapy on cerebral palsy rates in infants < 1500 grams. J Pediatr 95: 263-268, 1995.

Niebyl J, Blake D, White R, Kumor KN, Dubin NH, Robinson JC, Egner PG: The inhibition of premature labor with indomethacin. Am J Obstet Gynecol 136: 1014-1019, 1980.

NIH Consensus Development Panel: Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. JAMA 173: 413-418, 1995.

Norton ME, Merill J, Cooper BA, KullerJA, Clyman RI: Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. N Engl J Med 329: 1602-1607, 1993.

Papiernik E, Bouyer J, Dreyfus J, Collin D, Winisdorffer G, Guegen S, Lecomte M, et al.: Prevention of premature births: a perinatal study in Haguenau, France. Pediatrics 76: 154-158, 1985.

Panter K, Tan B, Hannah M: Indomethacin vs β-mimetics for the tocolysis of preterm labor: a meta-analysis of RCTs. Am J Obstet Gynecol 174: 466-472, 1996.

Romero R, Sibai B, Caritis S, Paul R, Deppo R, Rosen M, Klebanoff M, et al.: Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: a multicenter, randomized trial. Am J Obstet Gynecol 169: 764-774, 1993.

Rush RW, Isaacs S, McPherson K, Jones L, Chalmers I, Grant A: A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. Br J Obstet Gynecol 91: 724-730, 1984.

Schiff E, Siram E, Terry S, Dulitzky M, Friedman SA, Sibai BM: Currently recommended oral regimen for ritodrine tocolysis result in extremely low plasma levels. Am J Obstet Gynecol 169: 1059-1064, 1993.

Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J: Relationship between antenatal steroid administration and grade III and IV intracranial hemorrhage in low birth weight infants. Am J Obstet Gynecol 173: 305-312, 1995.

Steer CM, Petrie RH: A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. Am J Obstet Gynecol 129: 1-4, 1977.

Stubblefield P, Heyl P: Treatment of preterm labor with subcutaneous terbutaline. Obstet Gynecol 59: 457-462, 1982.

Thorp JA, Ferrette-Smith D, Gaston LA, Johnson J, Yeast JD, Meyer B: Combined antenatal vitamin K and phenobarbital for preventing intracranial hemorrhage in newborn less than 34 weeks gestation. Obstet Gynecol 86: 1-8, 1995.

Ulmsten U, Anderson KE, Wingerup L: Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. Arch Gynecol 229: 1-5, 1980.

Van der Heijden BJ, Carlus C, Narcy F, Bavoux F, Delezoid AL, Gubler MC: Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. Am J Obstet Gynecol 171: 617-623, 1994.

Vermont-Oxoford trials network. Very low birthweight outcomes for 1990. Pediatrics 91: 540-545, 1993.

Westgren LMR, Songster G, Paul RH: Preterm breech delivery: another retrospective study. Obstet Gynecol 66: 481-484, 1985.

Wilkins IA, Lynch L, Mehale KE, Berkowitz GS, Berkowitz RL: Efficacy and side effects of magnesium sulfate and ritodrine as tocolytic agents. Am J Obstet Gynecol 159: 685-689, 1988.

Wright L, Verter J, Younes N, Stevenson D, Fanaroff AA, Shankaran S, Ehrenkrantz RA, et al.: Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants: the NICHD neonatal research network. Am J Obstet Gynecol 173: 269-274, 1995.

Zuckerman H, Shalev E, Gilad G, Katzuni E: Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. J Perinat Med 12: 19-23, 1984.