

□ 논 례 □

Tocolytics에 의해 유발된 폐부종 1예

단국대학교 의과대학 내과학교실, 진단방사선과학교실*, 흉부외과학교실**

이대준, 김창인, 지영구, 이계영, 김건열, 최영희*, 서필원**

=Abstract=

A case of Tocolytics Induced Pulmonary Edema

**Dae-Jun Lee, M.D., Chang-In Kim, M.D., Young-Goo Jee, M.D.,
Kye-Young Lee, M.D., Keun-Yeol Kim, M.D.,
Young-Hi Choi, M.D.*, Pil-Weon Seo M.D.****

Department of Internal Medicine, Department of Radiology, Department of Chest Surgery**,
College of Medicine, Dankook University, Chunan, Korea*

Tocolytics are agents widely used in the treatment of premature labor to inhibit uterine contractions. Ritodrine is most commonly used tocolytic agent and acts by increasing intracellular cyclic adenosine monophosphate, which decreases the activity of myosin light-chain kinase, the rate-limiting enzyme in the signal network leading to contraction. Physiologic effects associated with the use of ritodrine are due to their effect on beta-1 as well as beta-2 receptors. Some of maternal complications of therapy are tachycardia, hyperglycemia, hypokalemia, lactic acidosis, myocardial ischemia, and pulmonary edema. Tocolytics induced pulmonary edema is a serious complication that can lead to maternal death, although infrequent. The incidence varies from 0.5% to 5% of those receiving these agents. Predisposing factors include the concomitant use of corticosteroid, twin gestation, fluid overload(particularly with saline), and anemia. Several mechanisms have been postulated, but the pathogenesis is uncertain. It is suggested that both types of mechanism, hydrostatic and permeability induced, might be involved. The association of tocolytic therapy with pulmonary edema appears to be unique to the pregnant state, because this complication has never been reported in asthmatic patients exposed to high dosages.

We report a case of tocolytic induced pulmonary edema developed in 24 hours after delivery.

Key words : Tocolytics, Ritodrine, Pulmonary edema

서 론

Tocolytics(진통 용해제)란 조기진통이 발생한 임신부에서 자궁수축을 지연시켜 미숙아 분만을 예방하는 산과영역에서 흔히 사용되는 약제이다^{1,4)}. 종류별로는 beta-adrenergic agonist, calcium channel blocker, indomethacin, alcohol, MgSO₄등이 있으며 beta-adrenergic agonist가 최근까지 많이 사용되어 오고있다²⁾. 1960년 대에는 isoxsuprine이 tocolytics로 널리 사용되어 왔으나 점차 beta-2 수용체에 선택적으로 작용하는 약제인 fenoterol, hexoprenaline, ritodrine, salbutamol, terbutaline등으로 대체되었고 그중 ritodrine이 최근까지 가장 많이 사용되어 오고 있다³⁾. Ritodrine을 포함한 beta adrenergic agent가 산모에게 일으킬수 있는 부작용으로는 빈맥, 저혈압, 불안, 흉부 압박감 또는 흉통, 심전도상 ST-T 분절 하강, 고혈당증, 고인슐린혈증, 저칼륨혈증, 산혈증, 폐부종, 심근 허혈과 경색, 심부전을 들 수 있다⁴⁾. 이중 폐부종은 드물게 발생하지만 심한 경우 치명적일 수도 있는 심각한 부작용으로서 주로 다산부, 감염과 동반된 경우, 심질환이 있는 경우, steroid를 같이 사용한 경우에 잘 발생한다고 알려져 있다. 그 발생기전은 확실히 밝혀진 바 없으나 정수압성 폐부종과 투과성 폐부종이 모두 관여하는 것으로 알려져 있다.

저자들은 조기진통이 발생한 30세 경산부에서 tocolytics인 ritodrine과 steroid 사용으로 임신 36주에 정상 분만하였으나, 분만후 24시간 내에 급속히 진행되는 폐부종이 발생한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바 이다.

증 례

환 자 : 김 O 란, 여자 30세

주 소 : 분만후 급속히 진행되는 호흡 곤란

현병력 : 30세 여자 환자가 분만후 급속히 진행되는 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 환자는 임신 33주에 조기진통이 있어서 산부인과에 입원하여 조기진통을 지연시키기 위해 10일간 tocolytics인 ritodrine을 정맥내 주사함과 동시에 태아의 폐성숙을 위해서 3일간 steroid인 dexamethasone을 근육 주사로 사용하였고, 그후 10일간은 경구로 ritodrine을 투여하여 임신 36주째 정상 분만하였다. 분만일 다음날 퇴원했으나 퇴원당일부터 기침과 흰 거품 섞인 가래가 생기면서 점차 급속히 진행되는 호흡곤란이 발생하여 응급실을 통해 입원하였다.

과거력 : 특이사항 없음.

분만력 : 4회의 임신횟수와 1명의 자녀를 7년전 정상분만 하였음.

가족력 : 특이사항 없음.

사회력 : 가정 주부, 기타 특이사항 없음.

이학적 소견 : 입원 당시 빈호흡 및 호흡곤란이 뚜렷하였으며, 활력증후는 혈압 110/70mmHg, 맥박수 100/min, 호흡수 28/min, 체온 36.5℃ 였으며, 의식은 명료 하였고 두경부 소견은 정상이었다. 흉부에서 시진 및 촉진상 이상 소견 없었고, 폐청진상 양측 폐야에서 거친 호흡음 및 수포음이 뚜렷이 청진되었고 심음은 심첨부에서는 이완기 잡음이 미세하게 들렸다. 복부 진찰 소견상은 정상 소견이었고 사지에 부종은 없었다.

검사실 소견 : 말초혈액검사상 혈색소치는 12.7g/dl, 헤마토크리트 36.7%, 백혈구 9,100/mm³, 혈소판수는 297,000/mm³, 적혈구 침강 속도는 20mm/hr이었고, 혈청 생화학 검사소견은 총단백 5.3 g/dl, 알부민 3.1 g/dl, 총콜레스테롤 189 mg/dl, AST 27 IU/L, ALT 28 IU/L, 칼슘 8.4 mg/dl, 무기인 4.18 mg/dl, alkaline phosphatase 125 IU/L, 총빌리루빈은 0.34 mg/dl, BUN 7.8 mg/dl, creatinine 0.74 mg/dl 였다. prothrombin time/activated partial

thromboplastin time은 각각 11.0초, 29.4초로 정상 범위를 나타내었고, 혈청 전해질 검사상 sodium 142mEq/L, potassium 4.5 mEq/L, chloride 106mEq/L, CO₂ content 30 mEq/L로 정상 범위를 나타내었고, 소변검사 및 대변 검사도 정상이었다. 동맥혈 분석상 내원 당시 pH 7.340, pCO₂ 38.3mmHg, pO₂ 52.1mmHg, HCO₃ 23 mmol/L, 산소 포화도는 83.6% 였으며 산소 5L/min을 경비 흡입하고 pH 7.430, pCO₂ 31.9mmHg, pO₂ 87.5mmHg, HCO₃ 20.7 mmol/L, 산소 포화도는 96.7%로 증가 되었지만 호흡곤란은 계속 호소 하였다. ANA(antinuclear antibody), anti-ds-DNA antibody, cold agglutinin, mycoplasma antibody등 혈청학적 검사는 음성이었으며, 혈청 면역글로불린도 IgG/IgA/IgM/IgD/IgE 각각 1,040/154/226/2.02/57.4 mg/dl로 모두 정상 범위를 보였고, complement C3/C4/CH50도 각각 72.8/ 26.6/21 mg/dl로 정상이었다. 객담도말검사상 항산균은 3회 모두 음성이었고 객담세균 배양도 음성이었다. 심전도상 빈맥을 보였고 ST-T 분절의 변화는 없었다. 심장 초음파 검사상 박출제수(Ejection Fraction)는 63%였으며 승모판은 두꺼워져 있었고 승모판 면적은 1.5cm² 였으며 EP slope이 감소되었고 좌심방의 크기는 50mm 정도였다. 폐기능 검사는 시행하지 못하였다.

방사선 소견 : 내원시의 단순 흉부 촬영소견은 경도의 심비대와 양측 폐문에서 폐하엽에 걸쳐 미만성으로 음영이 증가하고 혈관경계가 불분명해져 폐포성 폐부종의 소견이었다(Fig 1). 고해상 흉부 CT상 양측에 늑막액이 보이고 양측 상엽에는 폐 변연부 여기저기 반상으로(patchy) 간유리모양 혼탁과 경화성 병변을 보이는 투과성 폐부종 소견과 양측 하엽을 따라 기관지혈관속주위 공간에서 간유리모양 혼탁과 경화성 병변을 보이는 정수압적 폐부종 소견이 혼재되어 있었다(Fig 2).

치료및 경과 : 이학적 소견상 내원 당시 심첨부

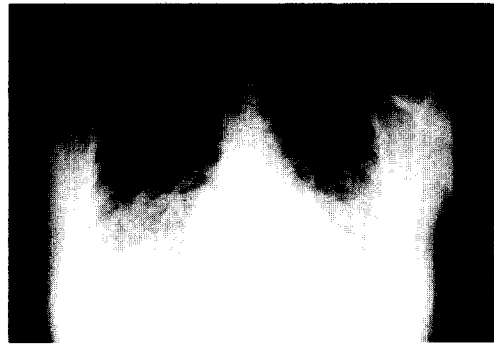


Fig 1. Plain chest radiograph shows diffuse haziness at both lower lung zone, multiple patch mottled haziness at both upper lung zone and parahilar and perivascular haziness, which suggesting pulmonary edema.

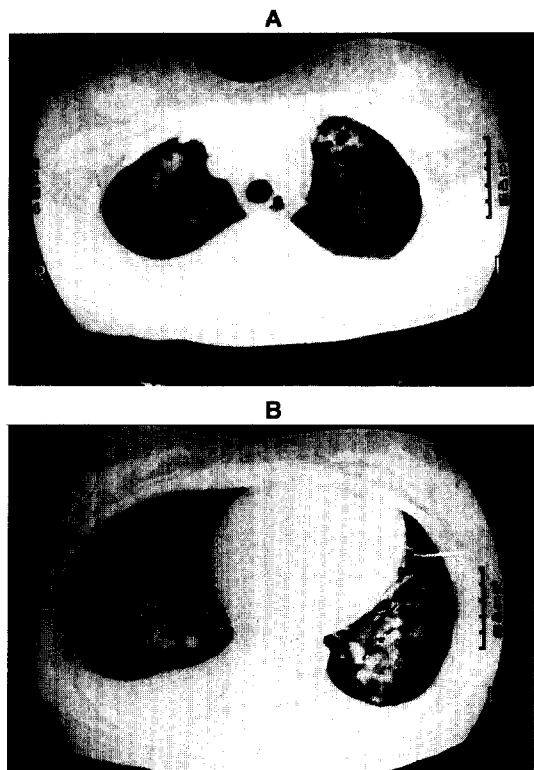


Fig 2. Thin-sectioned CT scans show bilateral pleural effusion, peripheral patchy haziness in upper lung zone(A) and consolidation along with ground-glass opacity at central and peribronchovascular areas(B) in lower lung zone.

에서 잡음이 들려 입원 1일째 심장초음파 검사를 시행했고 승모판 협착증이 중등도로 있음을 발견하였으나, 박출계수(Ejection Fraction)은 63%로 좌심실 기능부전은 없었다. 치료방법으로 산소투여와 aminophylline 등의 폐부종에 대한 보조적인 치료와 투과성 항진에 의한 폐부종을 겨냥하여 solumedrol 정맥내 주입으로 치료를 시작 했으며 이노제는 사용하지 않았다. 입력량과 배출량은 입원 1일째 2500/2100ml(입력량/배출량), 2일째 1380/1450ml, 3일째 1140/1500ml로 입원 2일째 부터 배출량이 많았으며 그후 정상적인 비율을 보였고, 체중도 내원시 60kg에서 입원 3일째 58.7kg으로 감소하였다. 환자는 입원 2일째부터 호흡곤란이 호전되기 시작하여 입원 4일째 부터 기침과 객담도 현저히 줄어들고 산소 없이도 호흡곤란을 호소치 않아 aminophylline은 입원 5일째 끊었다. 입원 5일째 단순 흉부촬영상 양측 폐부종 소견이 감소하였으며 심장의 크기도 약간 감소되었고(Fig 3), 고해상도 흉부 CT상 늑막액의 현저한 감소와 경화성 병변이 많이 사라진 소견을 보여 (Fig 4) 입원 7일째 퇴원하였다. 퇴원시 solumedrol 대신에 prednisolone 경구용으로 대치하여 2주에 걸쳐 서서히 감량하였으며, 보름후 외래 방문시 호흡계 증상은 전혀 없었으며 흉부 단순 촬영상 정상적인 폐소견과 심장의 크기가 감소한 소견을 보였다.



Fig 3. Follow up radiograph shows decreased cardiac size and improved pulmonary edema.

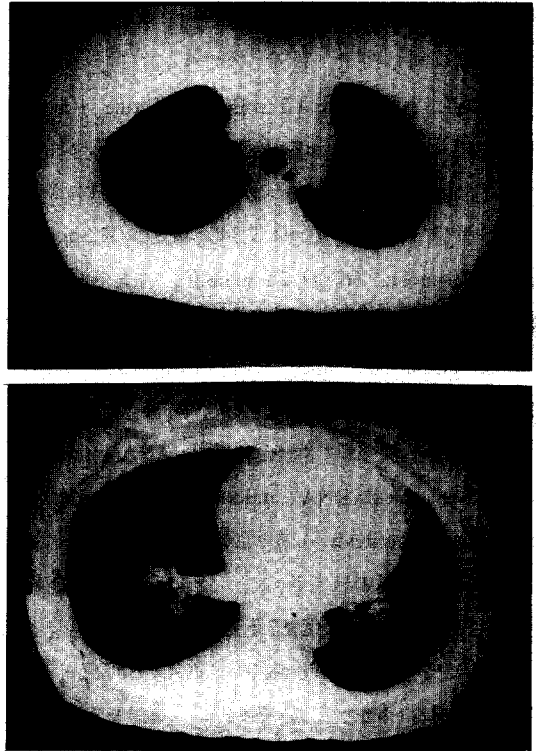


Fig. 4. Follow up thin-section CT scans show resolution of pulmonary edema and decreased amount of bilateral pleural effusion.

고 안

임신시 생기는 폐부종은 원인질환과 관련된 경우가 많은데 류마치스 심질환, 심근염, 자간전증, 심근병증, 포상기태, 갈색세포종(pheochromocytoma) 등에서 드물게 생길 수 있다⁹⁾. 일반적으로 폐부종은 발생기전에 따라 두가지 형태로 구분하여 설명되어지고 있는데 정수압적(hydrostatic) 폐부종과 투과성(permeability) 폐부종이며 이들은 단백농도 차이로 감별할 수 있다. 정수압적 폐부종은 모세혈관내 압력의 증가 또는 폐간질의 압력의 감소등의 기전에 의해 폐혈관내에서 수분이 폐간질로 나가고 그 양이 많아지면 폐포내로 새어나가 폐포성

부종이 일어나고 이때는 혈장보다 폐부종액의 단백질농도는 낮게 측정되는 경우가 많다. 투과성 폐부종은 폐모세혈관이 손상받아 투과성이 증가함으로써 수분의 단백질이 혈관내 공간으로 새어나가 부종을 일으키는 것으로 이때는 혈장과 폐부종액의 단백질농도는 같은 경우가 많다⁶⁾.

Tocolytics로 많이 사용되어지는 **beta-adrenergic agent**는 세포내 cAMP(cyclic adenosine monophosphate)를 증가 시키고 평활근을 이완시켜 자궁수축을 억제하여 조기분만을 방지하는 효과가 있지만, 부작용으로 임신시 폐부종을 일으킬 수 있다는 것이 이미 알려져 있으며^{6,7)}, 1980년대 들어와서는 이에 대한 많은 연구가 이루어 졌다^{8,9)}. 하지만 **beta-adrenergic agent**가 천식환자에서 사용시 폐부종을 일으켰다는 보고는 아직까지 없고⁶⁾, 임신부에 사용할때만 폐부종을 일으키는 경우가 있어 이는 임신이라는 특수한 상황과 연관되어 폐부종이 일어남을 간접시사 하는 소견으로 생각된다. 아직까지 임신시 **beta-adrenergic agent**가 폐부종을 일으키는 기전에 대해서 명확히 밝혀지지는 않았으나 대략 다음과 같이 설명되어 오고 있다^{7,8,10)}. 첫째는 용적증가에 의한 것이다. **beta-adrenergic agent**가 항이뇨호르몬과 **renin**을 증가시키므로 **sodium**(나트륨)의 배설이 감소되어 용적증가를 일으킨다는 것이다. 더구나 혈관을 이완시키는 작용이 있어 저혈압이 유발될 경우 수액공급을 하게됨으로 결국은 용적증가가 더 심해져 폐부종이 쉽게 일어날 수 있다. 또한 태아의 폐성숙을 위해서 **steroid**를 동시에 사용하는 경우 **mineralocorticoid**(광질코르티코이드) 효과에 의해서 **sodium**의 정체가 더 심해져 폐부종이 좀 더 쉽게 유발될 수 있으며, 혈중 용적이 증가됨에 따라 상대적으로 헤마토크리트가 감소하여 혈액수혈을 받는 경우에도 폐부종이 쉽게 조장될 수 있다^{5,9)}. 그러나 **Nirmrod** 등은 이러한 환자에서 폐동맥 삽관술을

이용하여 폐모세혈관 폐기압(PCWP)을 측정 했으나 단 한명의 환자에서만 폐모세혈관 폐기압이 증가 되었었고 다른 환자는 정상이었다고 보고된 바 있다¹¹⁾. 둘째는 심근의 손상에 의한다는 것이다. **beta-adrenergic agent**가 심박동수와 심박출량을 증가시키고 이러한 심운동량의 증가가 좌심실 부전을 일으켜 폐부종을 일으킨다는 것으로 실제로 심전도상 ST-T 분절의 변화가 허혈에 적합하게 나타나는 경우가 약 25%정도 된다고 한다. 그러나 **William** 등은 7명의 조기진통 환자에게 **beta-adrenergic agent**를 사용후 심에코를 했더니 두명의 환자에서는 좌심실 부전은 없었으며 심박출량의 감소도 보이지 않았고 심박출량도 단 한명에서만 6.0 L/min으로 낮게 측정 되었다고 보고했다¹³⁾. 또한 1984년 **Finley**는 임신한 원숭이와 양에게 **ritodrine**을 사용한 후에 심에코를 시행하여 심장의 기능을 측정하였으나 이상소견을 발견하지 못하였다¹⁴⁾. 세째는 교질삼투압의 감소에 의한 폐부종이다. 정상적인 임신시 혈중용적은 임신3기때 45 %까지 증가될 수 있는데^{1,7)}, **beta-adrenergic agent**를 사용할 경우 혈중용적이 더 많아져 혈액희석으로 인해 알부민이 혈중내 감소됨에 기인한다¹⁾. 네째로는 투과성 증가로 인한 폐부종을 생각해 볼 수 있다. 이의 근거로는 폐모세혈관 폐기압이 폐부종이 일어난 몇몇 환자에서는 정상소견을 보여 정수압적 폐부종의 원인을 배제할 수 있었기 때문이다. 하지만 **beta-adrenergic agent**가 모세혈관 투과성을 증가시키지는 증명되지 못했다. 1983년 **Harth**는 임신한 원숭이에게 48시간동안 **ritodrine**을 정맥주입한 후 폐모세혈관막의 손상을 일으키는지 조사하였으나 증거를 찾지 못했고¹⁵⁾, 1987년 **Goyert** 등에 의해 최초로 **ritodrine**을 15명의 조기진통 환자에서 사용하여 모세혈관 내막에 손상을 일으키는 지 조사해 보았으나 마찬가지로 증명하지 못하였다¹⁶⁾. 이상과 같이 **beta-adrenergic agent**가 폐부종

을 일으키는 기전이 설명되어지고 있지만 확실히 증명된 바는 없다. 치료면에서 생각해보면 폐부종이 있는 환자에서 **beta-adrenergic agent**을 끊고 나면 몇시간내에 환자의 증상이 좋아지는 것으로 미루어 투과성 원인보다는 정수압적 원인에 의한 폐부종일 가능성이 훨씬 더 까깝다고 추정해 볼 수 있다. 또한 앞서 설명된 바와 같이 여러 학자들이 심예코와 폐모세혈관 폐기압을 측정하였으나 심인성(cardiogenic)인지 비심인성(non-cardiogenic)인지도 아직까지 확실치 않은 실정이다^{5,6,17}.

Tocolytics가 폐부종을 일으키는 발생률은 저자에 따라 차이는 있지만 0.5-5%정도로 드물게 발생하며^{1,6,8} 사용시간이 길수록 잘 생긴다고 한다¹⁸. 정주나 경구투여에서 모두 생길 수 있고, 주로는 tocolytics 사용을 시작한지 24시간 이후에 잘 생기며 약을 끊고 분만 한 후에도 24시간내에 생길 수 있다^{7,18}. 약을 끊은후 폐부종을 일으키는 이유로는 약물 사용중 이완되었던 혈관이 약을 끊은후 급격히 혈관수축을 일으켜 부종을 야기한다고 설명되어지고 있다⁶. 실제로 Richard는 1966년부터 1988년까지 tocolytics 와 관련되어 보고된 58예의 폐부종 환자중 15예에서 tocolytics를 끊은후 발생했다는 것을 확인 하였다¹⁸.

전형적인 증상과 증후로는 흉부 압박감 또는 흉통, 호흡곤란, 빈호흡, 청진상 악설음, 흉부 사진상 전형적인 폐부종 소견인 양측성 폐포 침윤이 나타나며, 드물게 마른 기침과 청진상 천명음이 보고된 적도 있다. 심장의 크기는 임신중에는 자연히 커지기 때문에 비교하기가 곤란하다^{7,10}.

임신부가 다산부이거나 감염이 있는 경우, 심질환이 동반된 경우, MgSO₄ 나 steroid로 동시에 치료 받은 경우와 다태아 임신인 경우등이 임신부에게 **beta-adrenergic agent**에 의한 폐부종 발생의 선행요인이 된다고 알려져 있다⁶. 그예로써 1987년 Blickstein은 심근병증이 있는 임신부에서

ritodrine을 28일간 정액주입 했더니 폐부종이 일어났음을 처음으로 보고했으며¹⁹, Gabriel은 1994년 다태아 임신시에는 단태아때보다 생리적으로 혈중용적이 많아, ritodrine을 사용했더니 다태아 임신시 폐부종이 잘 생겼다는것을 보고 하였다²⁰. 1984년 Ferguson은 조기진통 임신부에 있어 MgSO₄와 ritodrine를 동시에 사용했더니 24명중 7명이 심혈관 부작용이 나타났으며²¹, 1985년 Paul은 단일 약물에 반응하지 않았던 23명의 조기진통 임신부에 있어서 MgSO₄ 와 ritodrine을 같이 사용하면 조기진통을 멈추게 하는데에는 단일 약물 사용보다 효과가 있지만 폐부종은 23명중 5명에게 생겨서 발생확률이 높음을 보고한 바 있다²². 또한 William 등은 조기진통 환자 **beta-adrenergic agent**를 사용했더니 11예 중에서 5예는 열과 백혈구 증가등의 증후가 보이는 감염과 동반되어 나타났으며 한예에서는 자간전증과 동반되어 폐부종이 일어났다고 보고하였다¹³.

임신중 폐부종을 일으키는 다른 질환으로는 정맥성 혈전색전증, 양수 색전증, 주산기 심근병증, 중격동기흉, 급성호흡 부전증과 동반된 흡인성 폐렴 등이 있어 감별을 요한다^{6,7,9,10,18}. 진단으로는 일차적으로 흉부 방사선 사진으로 의심해 볼 수 있으나^{1,7}, 과거력상 tocolytics 사용유무와 사용기간과 시점 그리고 병의 발생시간에 대한 자세한 병력을 청취함이 중요하다고 판단되며 이학적 소견과 증상도 이에 합당하면 진단에 도움이 된다. 치료로는 수액제한을 하고 이뇨제를 사용하는 것이 주된 치료이며, 호흡곤란 완화를 위한 산소공급을 하고 쓰고있던 tocolytics를 중지해야 한다^{1,6,7,18}. 이뇨제는 주로 정맥내로 사용된다. 치료에 대한 반응은 빠른편으로 치료시작 24시간내에 증상이 완화되는 경우가 많다¹⁸. 예후는 좋은편으로 판단되나 예후에 대해서 분석되어 보고된 문헌은 찾을 수 없었다. 하지만 심한 경우도 있어 기계호

흡이 필요한 환자도 있었으며, Richard는 1966년부터 1988년까지 tocolytics와 관련되어 보고된 58예의 폐부종 환자중 4예에서 기계호흡이 필요 했었다고 보고한 바 있다¹⁸⁾.

본 환자의 경우 폐부종을 일으킬만한 몇가지 선행요인을 가지고 있었는데, 승모판 협착증이 잠재해 있었고, ritodrine의 사용기간이 길었다는 것, 동시에 steroid를 사용했다는 것, 다산부라는 것으로 이미 알려진 선행요인들과 일치하는 점이다. 치료면에서는 이노제를 사용하지 않고도 증상호전이 된것은 아마도 aminophylline이 이노효과를 낸것으로 생각되며 실제로 입원 2일째부터 입력량보다 배출량이 많아지면서 증상이 완화되었으며 초기 solumedrol 사용은 투과성 폐부종에 효과가 있었을 것이라고 판단된다. 아직까지 beta-adrenergic agent가 폐부종을 일으킨 경우 방사선허적으로 폐부종 양상을 정수압과 투과성으로 구분하고자 하는 노력은 문헌상 확인할 수 없었으나, 본 환자에서는 초기에 HRCT를 시행한 결과 정수압적 폐부종 소견과 투과성 폐부종 소견이 혼재해 있었다는 점은 발생기전에 정수압적 기전과 투과성 기전이 모두 관여한다는 설을 보완할 수 있는 사항이라 사료된다.

요 약

Tocolytics 임신부의 조기진통시 치료제로 많이 사용되는 약제지만 드물게는 폐부종을 일으켜 치명적일 수 있다. Tocolytics가 폐부종을 일으키는 기전을 용적증가, 교질삼투압의 감소, 심근 손상, 모세혈관 내막의 손상등에 의해 발생한다고 설명되고 있으나 아직 불확실한 상태이며 폐부종 발생의 양대 기전인 정수압적 폐부종과 투과성 폐부종의 양상이 모두 관여하는 것으로 알려져 있다. 또한 임신부가 다산부이거나 다태아 임신인 경우,

임신중 수액공급을 많이 받은 경우, 심장 질환이 동반된 경우, 감염이 동반된 경우, 동시에 steroid나 MgSO₄로 치료 받은 경우등이 tocolytics 사용시 폐부종이 쉽게 발생될 수 있는 선행요인으로 작용함이 알려져왔다.

저자들은 조기진통이 있어 tocolytics인 ritodrine 치료후 정상분만하였으나 분만후 급속히 진행하는 폐부종이 발생한 30세 여자 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바 이다.

참 고 문 헌

- 1) Milos M, Aberie DR, Parkinson BT, Batra P, Brown K : Maternal pulmonary edema complicating beta-adrenergic therapy of preterm labor. Am J Roentgenol 151 : 917, 1988
- 2) Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL : Chapter 25, Preterm birth, In Denis M and Elliott K, Obstetrics, 2nd Ed., p829, New York, Churchill Livingstone
- 3) Knuppel RA and Drukker JE : Chapter 22, Preterm labor, In Lipshitz J, Pierce PM, Armitz M, High-Risk Pregnancy, 2nd Ed., p396, Philadelphia, Saunders 1993
- 4) Cunningham TG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC : Chapter 38, Preterm and postterm pregnancy and fetal growth retardation, In Licht J, Williams Obstetrics, 19th Ed., p853, Norwalk, Connecticut, Appleton and Lange 1993
- 5) Semchyshyn S, Zuspan FP, O'Shaughnessy R : Pulmonary edema associated with the use of hydrocortisone and a tocolytic agent for the management of premature labor. J Reprod Med 28 : 47, 1983

- 6) Murray JF, Nadel JA : Chapter 92, The lungs and gynecologic and obstetric disease, In Flick MR, Textbook of respiratory medicine, 2nd Ed., p2475, Philadelphia, Saunders 1994
- 7) Sahn SA, Heffner JE : A 24-year-old woman with pulmonary edema after labor and delivery. *Pulmonary Pearls II*, p43, Philadelphia, 1995
- 8) Armson BA, Samuels P, Miller F, Verbalis J, Main EK : Evaluation of maternal fluid dynamics during tocolytic therapy with ritodrine hydrochloride and magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol* **167** : 758, 1992
- 9) Bloss JD, Hankins GDV, Gilstrap III LC, Hauth JC : Pulmonary edema as a delayed complication of ritodrine therapy. *J Reprod Med* **32** : 469, 1987
- 10) Helen M. Hollingsworth, MD, and Richard S. Irwin, MD : Acute respiratory failure in pregnancy. *Clinics in chest medicine*. **13** : 723-740, 1992
- 11) Nirmrod CA, Beresford P, Fraiss M, Belenkie I, Tyberg J, Fremit A, Smith E : Hemodynamic observations on pulmonary edema associated with a B-mimetic agent. *J Reprod Med* **29** : 341, 1984
- 12) Gentili DR, Kelly KM, Benjamin E, Iberti TJ : Ritodrine-associated pulmonary edema. *N Y State J Med* **88(6)** : 326 1988
- 13) Mabie WC, Pernoll ML, Witty JB, Biswas MK : Pulmonary edema induced by betamimetic drugs. *South Med J* **76** : 1354, 1983
- 14) Finley J, Katz M, Rojas-Perez M, Roberts JM, Creasy RK, Schiller NB : Cardiovascular consequences of beta-agonist tocolysis: An echocardiographic study. *Obstet Gynecol* **64** : 787-791, 1984
- 15) Hauth JC., Hankin GD, Kuehl TJ, Pierson WP : Ritodrine hydrochloride infusion in pregnant baboons. I. Biophysical effects. *AM J Obstet Gynecol* **146** : 916, 1983
- 16) Goyert G, Bhatia R, Schubert C, Norman G, Bottoms S, Farag A, Mammen E, Sokol R : Does intravenous ritodrine therapy cause capillary endothelial damage? *Am J Perinatol* **4** : 331, 1987
- 17) Strauss RG, Keefer R, Burke T, Civetta JM : Hemodynamic monitoring of cardiogenic pulmonary edema complicating toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* **55** : 170, 1980
- 18) Pisani RJ, Rosenow III EC : Pulmonary edema associated with tocolytic therapy. *Ann Intern Med* **110** : 714, 1989
- 19) Blickstein I, Zalel Y, Katz Z, Lancet M : Ritodrine-induced pulmonary edema unmasking underlying peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* **159** : 332, 1988
- 20) Gabriel R, Harika G, Saniez D, Durot S, Quereux S, Wahl P : Prolonged intravenous ritodrine therapy: a comparison between multiple and singleton pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **57** : 65, 1994
- 21) Ferguson JE, Hensleigh PA, Kredenster D : Adjunctive use of magnesium sulfate with ritodrine for preterm labor tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* **148** : 166, 1984
- 22) Ogburn PL, Hansen CA, Williams PP, Butler JC, Joseph MS, Julian TM : Magnesium sulfate and B-mimetic dual-agent tocolytics in preterm labor after single-agent failure. *J Reprod Med* **30** : 583, 1985