

Название документа

<Письмо> Минздрава России от 02.10.2015 N 15-4/10/2-5803

<О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) "Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при преждевременных родах">

Источник публикации

Документ опубликован не был

Примечание к документу**Текст документа****МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ****ПИСЬМО**

от 2 октября 2015 г. N 15-4/10/2-5803

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) "Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при преждевременных родах", разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, главными врачами перинатальных центров и родильных домов (отделений), при организации медицинской помощи женщинам во время родов и в послеродовом периоде, а также для использования в учебном процессе.

Первый заместитель министра
И.Н.КАГРАМАНЯН

Утверждаю
Президент Российского общества
акушеров-гинекологов,
академик РАН
В.Н.СЕРОВ
21 сентября 2015 г.

Согласовано
Главный внештатный
специалист Минздрава России
по акушерству и гинекологии,
академик РАН
Л.В.АДАМЯН
21 сентября 2015 г.

**ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН,
РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ****КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
(ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ)**

Успешные организационные мероприятия, технологии и практики
при преждевременных родах (ПР):

- регионализация перинатальной помощи (перевод плода, как пациента, in utero в учреждение III группы или, может: антенатальная транспортировка in utero в учреждение III группы);
- кортикостероиды для профилактики РДС;
- токолиз 48 часов;

- сурфактант;
- применение антибиотиков;
- современные методы респираторной поддержки;
- улучшенный неонатальный уход.

При угрожающих ПР (спонтанные ПР) лечащему врачу нужно решить следующие вопросы

1. Определить показания и противопоказания для перевода пациентки в стационар III группы.
2. Определить показания, противопоказания к токолизу и выбрать токолитик.
3. Начать профилактику РДС при сроке беременности от 24 до 34 недель 0 дней (при любом сомнении в истинном гестационном сроке стоит трактовать в сторону меньшего и провести профилактику).

Основной задачей при угрожающих преждевременных родах является транспортировка пациентки с внутриутробным плодом на сроке 22-34 недели

Транспортировка может проводиться в сопровождении врача или акушерки с "укладкой" на роды, продолжением проведения токолиза:

- транспортом ЛПУ;
- рейсовым самолетом;
- железнодорожным транспортом;
- бригадой санитарной авиации.

Способ эвакуации согласовывается врачом акушером-гинекологом с дистанционным консультативным центром с выездными анестезиолого-реанимационными бригадами перинатального центра и определяется конкретной акушерской ситуацией и региональными особенностями.

При наличии показаний для индуцированных преждевременных родов (тяжелая экстрагенитальная патология с декомпенсацией, угрожающие жизни осложнения беременности, прогрессирующее ухудшение состояния плода) транспортировка проводится выездными анестезиолого-реанимационными бригадами перинатального центра или санитарной авиацией.

Показания для транспортировки при угрожающих преждевременных родах

- Угрожающие или начавшиеся преждевременные роды;
излитие околоплодных вод при отсутствии родовой деятельности;
срок беременности от 22 до 33 недель + 6 дней:
- из ЛПУ I группы: от 22 до 36 недель
 - из ЛПУ II группы, отделений районных больниц: от 22 до 34 недель
 - из ПЦ II группы: от 22 до 32 недель.

Осложнения и нежелательные явления во время транспортировки

1. Гемодинамические: гипотензия, аритмия, остановка сердца.
2. Неврологические: агитация, внутричерепная гипертензия.
3. Респираторные: тяжелая гипоксемия, бронхоспазм, пневмоторакс, непреднамеренная экстубация, бронхиальная интубация, десинхронизация с вентиляторов.
4. Гипотермия.
5. Отказ техники.
6. Человеческий фактор: путаница пациентов, неготовность бригады.
7. Начавшиеся или свершившиеся преждевременные роды.

Абсолютные противопоказания к транспортировке, требующие оказания медицинской помощи дистанционного консультативного центра с выездными анестезиолого-реанимационными бригадами на месте в ЛПУ I-II группы

1. Эклампсия (некупируемый судорожный приступ на момент принятия решения).
2. Отек головного мозга с комой III (или оценкой по шкале ком Глазго менее 7 баллов).

3. Несостоятельность хирургического гемостаза до ее устранения.
4. Прогрессирующая отслойка плаценты.
5. Наличие установленного недренированного гнойного очага с предикторами/течением септического шока при возможности санации на месте.
6. Рефрактерный шок.
7. Рефрактерная к ИВЛ декомпенсированная ДН при невозможности обеспечить вено-венозную ЭКМО.
8. Острые дислокационные синдромы в грудной клетке до возможности разрешения.
9. Неэффективность токолиза при преждевременных родах.

Диагностика преждевременных родов

Комплексная оценка: клинические симптомы и объективные исследования.

Прогностические маркеры преждевременных родов:

- определение длины шейки матки с помощью гинекологического исследования или УЗИ (<2,0 - 2,5 см);
- определение фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1) в цервикальном канале.

Для диагностики активных преждевременных родов:

- регулярные схватки (не менее 4-х за 20 минут наблюдения);
- динамические изменения со стороны шейки матки;
- ПСИФР-1 в цервикальном канале.

Дородовое излитие околоплодных вод при сроке беременности 22-34 недели

Диагностика ДИОВ:

оценить характер и количество выделений через 1 час;

осмотр стерильными зеркалами;

провести тест на элементы околоплодных вод (одноразовые тест-системы: определение ПСИФР-1 или плацентарного альфа-микроглобулина);

УЗИ: олигогидрамнион в сочетании с указанием на истечение жидкости из влагалища.

Влагалищное исследование не проводить, кроме случаев, когда есть признаки активной родовой деятельности.

При поступлении беременных с риском ПР в ЛПУ I и II группы немедленно провести комплексную оценку для уточнения акушерской ситуации и проинформировать дистанционный консультативный центр с выездными бригадами для определения тактики дальнейшего ведения.

Токолиз - интервенция, которая может отсрочить преждевременные роды до 48 часов для транспортировки пациентки в стационар III группы и профилактики РДС. Токолитическая терапия любыми токолитами не может проводиться более 48 часов. Поддерживающая терапия для профилактики преждевременных родов необоснована, поскольку неэффективна и дает ряд побочных эффектов.

Задачи токолиза

Перевод пациентки с плодом in utero в перинатальный центр.

Профилактика РДС.

Очень важно определить контингент пациенток, которым показано проведение токолиза, поскольку только у 25% женщин со схватками в течение 24 часов произойдут роды, а у 61% беременность будет пролонгирована без всяких вмешательств. Гипердиагностика угрожающих преждевременных родов ведет к проведению необоснованных интервенций (госпитализации, назначению медикаментозной терапии).

Вопрос о назначении токолитических препаратов должен быть решен руководителем отделения (ответственным дежурным врачом)!!!

Показания для проведения токолиза

Клиника (регулярные схватки: не менее 4 за 20 минут) при сроке беременности от 22 до 33 недель + 6 дней.

Динамические изменения со стороны шейки матки (укорочение и сглаживание, увеличение степени

раскрытия шейки матки).

ПСИФР-1 в цервикальном канале (при наличии возможности проведения).

Противопоказания к токолизу

Срок беременности <22 $<^*$ или ≥ 34 полных недель $<^{**}>$;
преждевременный разрыв оболочек при беременности сроком >30 нед.; задержка роста и/или признаки дистресса плода;
хориоамнионит;
отслойка нормально или низко расположенной плаценты (опасность развития матки Кювелера);
состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия, тяжелая экстрагенитальная патология матери);
пороки развития плода, несовместимые с жизнью;
антенатальная гибель плода.

Примечание:

$<^*$ В большинстве стран мира роды начинаются после 24 недель беременности, поэтому проведение токолиза противопоказано до 24 недель согласно рекомендаций профессиональных медицинских сообществ (RCOG, 2011; ACOG, 2012; RCPI, 2015).

$<^{**}>$ Проведение токолиза в сроке более 34 недель возможно в случае необходимости транспортировки пациентки с ПР из ЛПУ I группы.

Токолиз начинается в ЛПУ и продолжается при транспортировке.

Таблица 1

Выбор токолитика

Токолитики	Препарат	Болюсное введение	Поддерживающая терапия	Макс. доза	Контроль	Примечание
1-я линия	Атосибан	0,9 мл в/в	3 ч. - в/в инфузия 24 мл/час (18 мг/ч) До 45 ч - 8 мл/ч (6 мг/ч)	330 мг / 48 часов	Температура, пульс, АД, ЧД - каждый час; непрерывный КТГ - мониторинг (при наличии сокращений матки); мониторинг сокращения матки; ЧСС плода	с 24 нед.
2-я линия	Нифедипин	20 мг per os	3 дозы по 20 мг через 30 минут per os, затем по 20-40 мг каждые 4 часа до 48 часов	в течение первого часа 40 мг, 160 мг / сутки	Температура, пульс, АД, ЧД - каждые 15 минут; непрерывный КТГ - мониторинг (при наличии сокращений матки); мониторинг сокращения матки; ЧСС плода	Информированное согласие с 24 нед.
3-я линия	Гексопреналина сульфат	10 мкг (1 ампула по 2 мл) препарата, разведенного в 10 мл изотонического раствора, в течение 5-10 минут	0,3 мкг / мин.	430 мг / сутки	ЧСС, АД, ЧД матери каждые 15 минут; уровень глюкозы крови каждые 4 часа; объем вводимой жидкости и диуреза; аускультация легких каждые 4 часа; КТГ	с 22 нед.

					непрерывно; сократительная активность матки	
4-я линия	Индометацин	100 мг ректально	Повторить через 1 час 100 мг, далее по 50 мг каждые 4-6 ч. в течение 48 ч.	До 1000 мг	Постоянный контроль ЧСС плода	Информирован ное согласие с 24 до 32 недель беременности

Блокаторы рецепторов окситоцина

Антагонисты окситоциновых рецепторов являются принципиально новым классом токолитических препаратов, они блокируют окситоциновые рецепторы, способствуют снижению тонуса миометрия и уменьшению сократимости матки. Кроме того, препараты этой группы угнетают эффекты вазопрессина путем связывания с его рецепторами. В эту группу входит препарат атосибан.

Атосибан вводят в/в в 3 последовательные этапа:

1. Вначале в течение 1 минуты вводится 1 флакон по 0,9 мл препарата без разведения (начальная доза 6,75 мг),

2. Сразу после этого в течение 3-х часов проводится инфузия препарата в дозе 300 мкг/мин (скорость введения 24 мл/час или 8 капель/мин.)

3) После этого проводится продолжительная (до 45 часов) инфузия атосибана в дозе 100 мкг/мин (скорость введения 8 мл/час или 3 капли/мин.).

Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 часов. Максимальная доза на весь курс не должна превышать 330 мг.

Если возникает необходимость в повторном применении атосибана, также следует начинать с 1 этапа, за которым будет следовать инфузионное введение препарата (этапы 2 и 3). Повторное применение можно начинать в любое время после первого применения препарата, повторять его можно до 3 циклов.

Побочные эффекты:

Общие побочные эффекты (встречаются реже, чем 1 на 10): головная боль, головокружение, приливы, рвота, тахикардия, гипотония, реакция в месте инъекции, гипергликемия.

Необычные побочные эффекты (встречается реже, чем 1 на 100 человек): лихорадка, бессонница, зуд, сыпь.

Редкие побочные эффекты (встречается реже, чем 1 на 1000 человек): послеродовое кровотечение, аллергические реакции.

Блокаторы кальциевых каналов

На сегодняшний день перспективными препаратами для токолитической терапии вследствие меньшей выраженности побочных эффектов со стороны беременной являются блокаторы кальциевых каналов. Чаще используется нифедипин, поскольку доказаны его преимущества по сравнению с другими токолитическими препаратами (А-1а):

- меньшая частота побочных эффектов;

- увеличение частоты пролонгирования беременности (снижение неонатальных осложнений - некротизирующего энтероколита, ВЖК и неонатальной желтухи).

В России нифедипин не зарегистрирован в качестве токолитического средства, поэтому перед его применением необходимо получить письменное информированное согласие пациентки на его использование. Применение препарата возможно с 24 недель [5, 13].

Схемы применения нифедипина:

20 мг per os; далее - если сокращения матки сохраняются - через 30 минут 20 мг повторно - 3 дозы. Поддерживающая доза 20-40 мг орально каждые 4 часа в течение 48 часов. Максимальная доза 160 мг/сутки. Быть осторожным при увеличении дозы более 60 мг (риск серьезных побочных эффектов - гипотензии, увеличивается в 3-4 раза) [5].

Побочные эффекты:

Следующие побочные эффекты были зарегистрированы по меньшей мере у 1% пациентов: запор, диарея, головокружение,

Промывка, головная боль, тошнота.

Необычные побочные эффекты: изменения сердечной проводимости, расширение подкожных сосудов, лекарственный гепатит, задержка жидкости, гипокальциемия, гипогликемия, гипотония, тахикардия, изменение маточно-плацентарного кровотока.

Рекомендуемый мониторинг при токолизе нифедипином:

- постоянный контроль ЧСС плода пока имеются маточные сокращения;

- измерение пульса, АД каждые 30 минут в течение первого часа, затем каждый час в течение первых 24 часов, затем каждые 4 часа.

Селективные

β_2 -адреномиметики

Препараты этой группы являются наиболее популярными в нашей стране, однако не применяются в большинстве развитых стран по причине высокой частоты осложнений.

Противопоказания для использования β -адреномиметиков:

сердечно-сосудистые заболевания матери (стеноз устья аорты, миокардит, тахикардии, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения сердечного ритма);
гипертиреоз;
закрывугольная форма глаукомы;
инсулинзависимый сахарный диабет;
дистресс плода, не связанный с гипертонусом матки.

Побочные эффекты:

со стороны матери: тошнота, рвота, головные боли, гипокалиемия, повышение уровня глюкозы крови, нервозность/беспокойство, тремор, тахикардия, одышка, боли в груди, отек легких;
со стороны плода: тахикардия, гипербилирубинемия, гипокальциемия.

Частота побочных эффектов зависит от дозы β -адреномиметиков. При появлении тахикардии, гипотонии скорость введения препарата должна быть снижена, при появлении за грудиных болей введение препарата необходимо прекратить.

Рекомендуемые схемы:

Гексопреналина сульфат

- острый токолиз следует начинать с болюсного введения 10 мкг (1 ампула по 2 мл) препарата, разведенного в 10 мл изотонического раствора, в течение 5-10 минут с последующей инфузией со скоростью 0,3 мкг/мин;

- при проведении длительного токолиза рекомендуемая доза гексопреналина сульфата 0,075 мкг/мин. Максимальная суточная доза 430 мкг. При приготовлении раствора для введения с использованием внутривенных систем концентрат для инфузий разводят 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор вводят в/в капельно. Расчет дозы 0,3 мкг/мин соответствует: 1 ампула (25 мкг) - 120 капель в минуту, 2 ампулы (50 мкг) - 60 капель в минуту и т.д.;

- при использовании инфузوماتов: 75 мкг концентрата для инфузий (3 ампулы) разводят в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида; скорость введения 0,075 мкг/мин;

- указанная дозировка используется как ориентировочная - подбирается индивидуально.

При использовании β_2 -адреномиметиков необходимы:

контроль ЧСС матери каждые 15 минут;
контроль АД матери каждые 15 минут;
контроль уровня глюкозы крови каждые 4 часа;
контроль объема вводимой жидкости и диуреза;
аускультация легких каждые 4 часа;
контроль за состоянием плода и сократительной активностью матки (при наличии схваток - постоянный КТГ мониторинг).

Ингибиторы циклооксигеназы - индометацин

100 мг ректально, повторить через 1 час 100 мг, поддерживающая доза: по 50 мг каждые 4-6 ч в течение 48 ч.

Побочные эффекты:

со стороны матери: тошнота, рефлюкс, гастрит;
со стороны плода: преждевременное закрытие артериального протока, олигурия и маловодие.

Противопоказания:

- нарушения свертываемости;
- кровоточивость;
- нарушения функции печени;
- язвенная болезнь;
- астма;
- повышенная чувствительность к аспирину.

NB! В России индометацин не зарегистрирован в качестве токолитического средства, поэтому перед его применением необходимо получить письменное информированное согласие пациентки на его использование. Применение препарата возможно с 24 недель до 32 недель беременности [5, 13].

Сульфат магния может назначаться с целью нейропротекции для профилактики ДЦП у новорожденных после доставки пациентки в ЛПУ III группы. Поскольку свойства сульфата магния как токолитического препарата не доказаны, назначение его с этой целью нецелесообразно.

Таблица 2

Токолитические препараты и их побочные эффекты [5, 13]

Препарат	Со стороны матери	Со стороны плода и новорожденного	Противопоказания
Блокаторы кальциевых каналов	Головокружение, гипотония; брадикардия, нарушение сократимости, повышение трансаминаз. Подавляет ЧСС, сократимость левого желудочка при использовании с блокаторами кальциевых каналов	Нарушения маточно-плацентарного кровотока, тахикардия	Гипотензия, заболевания сердца (например, аортальная недостаточность)
Антагонисты рецепторов окситоцина	Головная боль, головокружение, приливы, рвота, тахикардия, артериальная гипотензия, реакция на месте инъекции, гипергликемия, лихорадка, бессонница, зуд, сыпь, послеродовое кровотечение, аллергические реакции		Хориоамнионит, отслойка плаценты, раскрытие шейки матки, дистресс плода, плацентарная недостаточность, преэклампсия, эклампсия, пороки развития плода, антенатальная гибель плода, аллергия на конкретные токолитики, <24 недель или >33 + 6 недель
НСПВ	Тошнота, эзофагальный рефлюкс, гастрит	Внутриутробное сужение артериального протока, маловодие, некротический энтероколит, открытый артериальный проток у новорожденных	Дисфункция тромбоцитов или нарушение свертываемости крови, нарушение функции печени, язвенный колит, заболевания почек, бронхиальная астма
Агонисты бета-адренорецепторов	Тахикардия, артериальная гипотензия, тремор, сердцебиение, одышка, дискомфорт в груди, отек легких, отек, гипокалиемия и гипергликемия	Тахикардия у плода	Болезни сердца, сахарный диабет
Сульфат магния	Приливы, потливость, тошнота, снижение	Депрессия новорожденного	Миастения Грависа

	сухожильных рефлексов, угнетение дыхания, остановка сердца. Подавляет ЧСС, сократимость левого желудочка при использовании с блокаторами кальциевых каналов		
--	---	--	--

Решение вопроса о транспортировке принимается после оценки эффективности токолиза в течение 2 часов.

При отсутствии эффекта от токолиза (сохранении схваткообразных болей внизу живота, наличии динамики со стороны родовых путей и раскрытии шейки матки 3 см и более), а также появлении других противопоказаний - пациентка остается в ЛПУ, транспортировка противопоказана. Дальнейшее ведение преждевременных родов проводится согласно Клиническим рекомендациям (протокол лечения) "Преждевременные роды" 17.12.2013 N 15-4/10/2-9480.

Профилактика РДС плода проводится при сроке
24-34 полные недели

Показания для профилактики РДС:
преждевременное излитие околоплодных вод;
клинические признаки ПР в 24-34 недели.

Схемы:

2 дозы бетаметазона в/м по 12 мг через 24 часа;
4 дозы дексаметазона в/м по 6 мг через 12 часов;
3 дозы дексаметазона в/м по 8 мг через 8 часов (оптимально).

Начинать в ЛПУ I-II группы сразу при поступлении пациентки.

Профилактика инфекционных осложнений

Назначение антибиотика с профилактической целью:

Ампицилин 2 г в/в сразу после диагностики ПР, затем по 1 г каждые 4 часа ИЛИ

Цефалоспорины 1-го поколения - начальная доза 1 г в/в, затем каждые 6 часов до родоразрешения.

Терапию продолжать на этапе эвакуации пациентки.

Врачебная тактика при ДИОВ

определить срок беременности;

до 34 недель при поступлении беременной в ЛПУ I и II группы - провести транспортировку в ЛПУ III группы;

сразу же после постановки диагноза ДИВ начать антибиотикопрофилактику;

токолиз на 48 часов для перевода в ПЦ;

профилактика РДС.

Схемы назначения антибиотиков:

- ампициллин 0,5 г per os каждые 6 часов или

- эритромицин per os 0,5 г каждые 6 часов или

- ампициллин 2,0 г в/в, затем по 1,0 г каждые 4 часа или

- цефалоспорины 1-го поколения 1,0 г в/в, затем по 1,0 каждые 6 часов.

Наблюдение при транспортировке [5]

Температура, пульс, АД, ЧД - каждый час при транспортировке на атосибане, каждые 15 минут на нифедипине.

Непрерывный КТГ - мониторинг (при наличии сокращений матки).

При транспортировке (машина, поезд) и развитии регулярной родовой деятельности, эвакуация пациентки проводится в близкорасположенные ЛПУ для оказания медицинской помощи.

Таблица 3

Карта наблюдения при эвакуации беременных с ПР

ЛПУ			
ФИО пациентки			
Срок гестации			
Время доставки в ЛПУ I группы	дата	час	минут
Время начала токолиза	дата	час	минут
Время начала эвакуации	дата	час	минут

Метод токолиза												
	Нагрузочная доза				Поддерживающая доза							
Время, час: минут												
Лекарственное средство												
Доза												

Оценка состояния матери и плода												
АД												
Пульс												
ЧСС плода												
Маточные сокращения												
Характер выделений из половых путей												
Дексаметазон												
доза												
путь введения												
Антибиотики												
лекарственные средства												
доза												

путь введения

Подпись сопровождающего медицинского сотрудника _____

Таблица 4

Лечебно-организационные мероприятия при ПР

Регулярные схватки (4 за 20 минут) и раскрытие маточного зева менее 3 см	22-33 недели 6 дней	34-37 недель
	Токолиз + профилактика РДС	Токолиз
	Перевод в стационар III группы	Перевод в стационар II группы
Регулярные схватки (4 за 20 минут) и раскрытие маточного зева 3 см и более	Для стационара I группы: вызов неонатолога, вызов неонатальной бригады на себя для оказания помощи на месте	Вызов неонатолога

Список литературы

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)".

2. Клинические рекомендации (протокол лечения) "Преждевременные роды", утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации от 17.12.2013, Москва, 2013 - 35 с.

3. Austin PN, Campbell RS, Johannigman JA, Branson RD. Transport ventilators. *Respir Care Clin N Am* 2002; 8(1):119-150.

4. Claire Serena, Emmanuelle Begot, Jerome Cros, Charles Hodler, Anne Laure Fedou, Nathalie Nathan-Denizot, Marc Clavel Nicardipine-Induced Acute Pulmonary Edema: A Rare but Severe Complication of Tocolysis. *Case Rep Crit Care*. 2014; 2014: 242703.

5. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE TOCOLYTIC TREATMENT IN PREGNANCY. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland And Directorate of Strategy and Clinical Care Health Service Executive. Version 1.0 Date of publication: April 2013 Guideline No.22 Revision date: April 2015.

6. Driul L, Londero AP, Adorati-Menegato A, Vogrig E, Bertozzi S, Fachechi G, Forzano L, Cacciaguerra G, Perin E, Miceli A, Marchesoni D. Therapy side-effects and predictive factors for preterm delivery in patients undergoing tocolysis with atosiban or ritodrine for threatened preterm labour. *Obstet Gynaecol*. 2014 Nov; 34(8):684-9. doi: 0.3109/01443615.2014.930094. Epub 2014 Jun 24.

7. Fernandez A, Dominguez D, Delgado L. Severe non-cardiogenic pulmonary oedema secondary to atosiban and steroids. *Int J Obstet Anesth*. 2011 Apr; 20(2):189-90. doi: 10.1016/j.ijoa.2010.09.003. Epub 2010 Dec 8.

8. Flenady V, Reinebrant HE, Lilev HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 6; 6:CD004452. doi: 10.1002/14651858.CD004452.pub3.

9. Grzesiak M, Ahmed RB, Wilczvnski J. Doppler evaluation of blood flow in fetal inferior vena cava during 48-hours Atosiban administration in spontaneous preterm labor. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013; 34(8):787-91.

10. Haram K, Mortensen JH, Morrison JC. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Jul 3:1-8. [Epub ahead of print].

11. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. (2005) Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2. Art. No.:CD001992. DOI 10.1002/14651858.CD001992.pub2.

12. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. (2006) Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*; 40:824-9.

13. Management of Preterm Labor. ACOG Practice Bulletin No. 127. Obstet Gynecol. June 2012 (48).
 14. Seinen LH, Simons SO, van der Drift MA, van Dillen J, Vandenbussche FP, Lotgering FK. Maternal pulmonary oedema due to the use of atosiban in cases of multiple gestation. Ned Tijdschr Geneeskde 2013; 157(1):A5316. [Article in Dutch].
 15. Sood BG, Lulic-Botica M, Holzhausen KA, Pruder S, Kellog H, Salari V et al. (2011) The risk of necrotising enterocolitis after indomethacin tocolysis. Paediatrics; 128: 54-62.
 16. Tocolysis for Women in Preterm Labour. Green-top Guideline No. 1b February 2011.
 17. U.S. Food and Drug Administration. (2011) FDA drug safety communication: new warnings against use of terbutaline to treat preterm labour. Silver Spring (MD): FDA; 2011. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm243539.htm>.
 18. van Vliet EO, Boormans EM, de Lange TS, Mol BW, Oudiik MA, Preterm labor: current pharmacotherapy options for tocolysis. Expert Opin Pharmacother. 2014 Apr; 15(6):787-97. doi: 10.1517/14656566.2014.889684. Epub 2014 Feb 17.
 19. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT, Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 11; 7:CD006169. doi: 10.1002/14651858.CD006169.pub2.
 20. Wielgos M, Bombal-Opon DA. Tocolysis in preterm labour-current recommendations. Ginekol Pol. 2014 May; 85(5):332-4.
 21. Wright GA, Lew DM. Atosiban and non-cardiogenic pulmonary oedema. Int J Obstet Anesth. 2012 Jan; 21(1):98; author reply 98-9. doi: 10.1016/j.ijoa.2011.06.007. Epub 2011 Aug 15.
-