

Продолжительность родов и риск массивного послеродового кровотечения: исследование «случай–контроль»

Lill Trine Nyfløt^{1,2*}, Babill Stray-Pedersen², Lisa Forsen^{3,4}, Siri Vangen^{2,4}

¹Division of Gynecology and Obstetrics, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

²Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

³Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

⁴Norwegian National Advisory Unitor Women's Health, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

Сокращенный Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурляк

Массивные послеродовые кровотечения (МПК) в значительной степени влияют на материнскую заболеваемость в странах с высоким доходом, обуславливая более 50% всех тяжелых материнских заболеваний [1]. Недавние исследования показали растущую тенденцию увеличения частоты МПК, но причины этого все еще неясны [2–4]. Акушерские вмешательства, такие, как индукция родов и применение окситоцина во время родов, становятся все более распространенными и, как полагают, влияют как на продолжительность родов, так и на риск развития массивных послеродовых кровотечений [5–10]. Сравнение модели родов в 1960-х годах с современной моделью, проведенное Laughon и соавторами [11], показало увеличение продолжительности первого периода родов, более широкое использование акушерских вмешательств, таких, как введение окситоцина, эпидуральная анестезия и индукция родов в дополнение к увеличению возраста женщин и более высокому индексу массы тела (ИМТ). Увеличение продолжительности родов сохранялось после корректировки на характеристики матери и беременности и свидетельствовало, что основной причиной может быть изменение в акушерской практике. Нормальные роды определяются как рождение ребенка в течение 12 часов активной фазы родов [12]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет затянувшуюся активную фазу родов как регулярные болезненные сокращения матки, длящиеся более 12 часов после открытия шейки матки на 4 см и более [13].

В нескольких исследованиях изучалась связь между общей продолжительностью активной фазы родов и МПК. Несколько авторов сообщили, что пролонгированный второй период родов связан с МПК [14–16], однако в преды-

дущих исследованиях приводились противоречивые данные о взаимосвязи общей продолжительности активной фазы родов и риска МПК. В одном исследовании, изучавшем первый период у женщин с индуцированными родами, был отмечен повышенный риск МПК [17], тогда как в другом исследовании, посвященном изучению первого и второго периодов родов у первородящих женщин с низким уровнем риска, сообщалось об ассоциации риска МПК только со вторым периодом родов [18]. Международная экспертная группа по послеродовым кровотечениям [19] рекомендует рассматривать затяжные роды как один из потенциальных факторов риска МПК, который необходимо изучить в будущих исследованиях.

В этом исследовании наша цель состояла в оценке связи между продолжительностью активной фазы родов и тяжелыми послеродовыми кровотечениями при предполагаемых вагинальных родах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходной группой были все женщины, госпитализированные для родов после 23-й гестационной недели в двух университетских больницах Осло (Ullevaal и Rikshospitalet) и больнице Драммен в муниципалитете Бускеруд в период с 1 января 2008 года по 31 декабря 2011 года. После исключения женщин с плановым кесаревым сечением, мы получили исследуемую популяцию, которая включала все случаи тяжелых послеродовых кровотечений (n=859) и случайную выборку контроля без тяжелых послеродовых кровотечений (n=1755).

Анализ достоверности де-факто показал, что нам потребовалось, по меньшей мере, 646 случаев и 1292 контроля с уче-

Таблица 1

Сравнение средней продолжительности родов в случаях массивных послеродовых кровотечений по сравнению с контролем, n=2614

Показатель	Случаи (n=859)	Контроль (n=1755)	Значение P ^a
	Часы (МД)	Часы (МД)	
Общая активная фаза родов	5,4 (2,9-9,0)	3,8 (2,0-6,7)	<0,001
Активная первая фаза	3,9 (1,9-6,7)	2,8 (1,3-5,0)	<0,001
	Минуты (МД)	Минуты (МД)	
Пассивная фаза второго периода родов	15 (0-60) мин	10 (0-35) мин	<0,001
Активная фаза второго периода родов	32 (15-58) мин	22 (10-45) мин	<0,001

Примечания: ^a – U-тест Манна–Уитни;

МД – межквартильный диапазон (25–75 перцентилей);

Общая активная фаза родов – от раскрытия шейки матки на 3–4 см при регулярных схватках до рождения младенца. Активная первая фаза – от 3–4 см до 10 см.

Пассивная фаза второго периода родов – от полного раскрытия шейки матки до начала потуг.

Активная фаза второго периода родов – от начала потуг до рождения младенца.

Клинический профиль исследуемой популяции, n=2614

Фактор риска	Случаи (n=859), n (%)	Контроль (n=1755), n (%)	ОШ (95% ДИ)	Значение P
Первородящие	519 (60,4)	876 (49,9)	1,53 (1,30-1,81)	<0,001
Кесарево сечение в анамнезе	69 (8,0)	114 (6,5)	1,26 (0,92-1,72)	0,149
Массивные послеродовые кровотечения в анамнезе	48 (5,6)	13 (0,7)	7,93 (4,27-14,72)	<0,001
Фибромиома	23 (2,7)	19 (1,1)	2,51 (1,36-4,64)	0,003
ЭКО/ИКСИ	78 (9,1)	62 (3,5)	2,72 (1,93-3,85)	<0,001
Многоплодная беременность	57 (6,6)	27 (1,5)	4,55 (2,86-7,25)	<0,001
Анемия в начале беременности	56 (7,1)	35 (2,1)	3,56 (2,32-5,49)	<0,001
Индукция родов	336 (39,1)	381 (21,7)	2,32 (1,94-2,77)	<0,001
Усиление родовой деятельности окситоцином	583 (67,9)	796 (45,3)	2,55 (2,14-3,02)	<0,001
Лихорадка (> 38°C в родах)	72 (8,4)	56 (3,2)	2,76 (1,94-3,98)	<0,001
Продолжительность родов > 12 часов	89 (10,4)	53 (3,0)	3,71 (2,61-5,27)	<0,001
Возраст > 35 лет	208	375	1,76 (0,96-1,43)	0,101
ИМТ >30 кг/м ²	132	216	1,29 (1,02-1,63)	0,031
Масса тела при рождении больше или равна 4500 г	46	53	1,82 (1,21-2,71)	0,004
	Медиана (МД)	Медиана (МД)		
Возраст (лет)	32 (29-35)	32 (28-35)	1,52 (0,93-2,51)	0,098
ИМТ (кг/м ²)	23 (21-26)	23 (21-26)	1,46 (0,88-2,41)	0,140
Масса тела при рождении (в граммах)	3626 (3246-3980)	3498 (3170-3850)	1,86 (1,21-2,86)	0,005

Примечания: ИМТ = индекс массы тела; МД = межквартильный диапазон (25–75 перцентилей); ЭКО/ИКСИ – экстракорпоральное оплодотворение / внутрицитоплазматическая инъекция сперматозоидов.

Таблица 3

Многофакторный анализ взаимосвязи между продолжительностью родов >12 часов и массивными послеродовыми кровотечениями, n=2614

Фактор риска*	Нескорректированное ОШ (95% ДИ)	Скорректированное ОШ** (95% ДИ)	Значение P
Продолжительность родов >12 часов	3,71 (2,61-5,27)	2,44 (1,69-3,53)	<0,001
Усиление родовой деятельности окситоцином	2,55 (2,14-3,02)	1,89 (1,56-2,29)	<0,001
Индукция	2,32 (1,94-2,77)	1,95 (1,62-2,36)	<0,001
Первородящие	1,53 (1,30-1,81)	1,14 (0,92-1,34)	0,248
Лихорадка во время родов	2,76 (1,94-3,98)	1,88 (1,29-2,74)	<0,001

Примечания: * – Все факторы риска дихотомизированы да / нет. ** – Скорректировано для всех переменных в таблице.

том двух контролей в каждом случае, ошибка I типа 5%, мощность 80%, частота затяжных родов у контрольных субъектов 3% и случаи, которые в два раза чаще имели затяжные роды по сравнению с контролем (отношение шансов (ОШ) = 2,00).

Мы определяли массивное ПРК как потерю крови более 1500 мл в течение 24 часов после рождения ребенка или необходимость переливания крови ввиду чрезмерного кровотечения во время родов. Лечащий врач или акушерка оценивали потерю крови визуально во всех трех больницах. Переливание крови при чрезмерном кровотечении определялось как переливание крови, проводимое вследствие вероятного ПРК более 1500 мл из-за клинических симптомов и признаков анемии или гемодинамической декомпенсации после родов. В Норвегии Национальное руководство по акушерству [20] рекомендует переливание крови, когда кровопотеря превышает 1500 мл в чрезвычайной ситуации с продолжающимся послеродовым кровотечением или если гемоглобин меньше 70 г/л после родов.

Мы исключили женщин, которым проводилось переливание крови из-за послеродовой анемии, без признаков чрезмерного кровотечения.

Кроме того, мы определили общую продолжительность активной фазы родов как время от раскрытия шейки матки на 3–4 см при регулярных схватках до рождения младенца. Активную первую фазу первого периода родов определяли с начала активных родов (открытие шейки матки на 3–4 см при регулярных схватках) до полного открытия шейки матки до 10 см. Пассивная фаза второго периода родов определялась как время от полного раскрытия шейки матки до начала потуг; активная фаза второго периода родов – от начала потуг до рождения младенца. Затяжные роды оценивались согласно определению ВОЗ как роды с продолжительностью активной фазы более 12 часов [13].

Мы рассмотрели информацию об основных факторах риска для массивных ПРК и селективных потенциальных факторах, влияющих на взаимосвязь затяжных родов и

массивных ПРК. Выбранными переменными были возраст матери, индекс массы тела (ИМТ), масса тела ребенка при рождении, паритет, предыдущее кесарево сечение, предыдущее массивное ПРК, фиброма матки, вспомогательные репродуктивные технологии (ЭКО/ИКСИ), многоплодная беременность, анемия (Hb<90 г/л) в начале беременности, индукция родов, применение окситоцина во время родов и лихорадка (>38 °С) во время родов. Непрерывные переменные, такие, как материнский возраст, ИМТ и масса плода при рождении, также были дихотомизированы (разделены на две части); ИМТ более 30 кг/м² в соответствии с определением ожирения, масса плода при рождении ≥4500 г согласно определению макросомии плода и распределение по материнскому возрасту более 35 лет по верхнему квартилю.

Регистрация данных о пациентах основывалась на информации из:

1) медицинских записей больниц;
2) баз данных по беременности и родам (Obstetrix1 и Partus1);

3) протоколов родов. Два опытных гинеколога рассмотрели все медицинские записи, и все данные были внесены в базу данных, построенную в EpiDataVersion 3.1 (EpiDataAssociation, Оденсе, Дания) первым автором. После того как регистрация была завершена мы проверили базу данных, а отклонения и ошибки категоризации были проверены в медицинских документах.

Мы исследовали связь между продолжительностью активного периода родов и наличием массивного ПРК. Другие переменные представляли интерес как потенциальные факторы, поддерживающие связь между продолжительностью родов и массивным ПРК. Мы использовали отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительные интервалы (ДИ) для количественной оценки этой ассоциации. Мы провели одномерный анализ, чтобы выявить какую-либо связь между потенциальными факторами риска и массивным ПРК, а затем двухмерный анализ для изучения влияния каждой переменной на связь между затяжными родами и массивным ПРК. Для контроля за множественными погрешностями мы использовали модель многомерной логистической регрессии [21]. В многофакторном анализе мы контролировали все переменные, вызывающие более 10% изменение ОШ ассоциации между затяжными родами и массивным ПРК в двухмерном анализе. Путем разделения продолжительности родов на 4 категории: менее 4 часов, 4–7 часов, 7–12 часов и более 12 часов мы использовали тест линейного тренда Мантеля–Хензеля для исследования эффекта доза-эффект при различной продолжительности родов [22]. Затем мы провели еще одну многовариантную логистическую регрессию, где заменили переменную пролонгированных родов на категоризованную переменную и контролировали те же самые потенциальные факторы, что и в первой регрессионной модели. Наконец, чтобы сравнить среднюю продолжительность на каждом этапе активных родов между случаями и контрольной группой, мы использовали U-критерий Манна–Уитни. Мы выполнили статистический анализ с помощью STATA 13.0 (StataCorp LP, CollegeStation, TX, USA) и R версии 3.2.2 (www.r-statistics.com). В отчете о нашем исследовании «случай–контроль» мы использовали руководство «Утверждение рекомендаций по наблюдению в эпидемиологии» (STROBE) [23]. Региональный комитет здравоохранения по этике в Юго-восточной части Норвегии одобрил исследование (номер ссылки 2010 / 109a).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании мы обнаружили, что длительность активной фазы родов более 12 часов была связана с

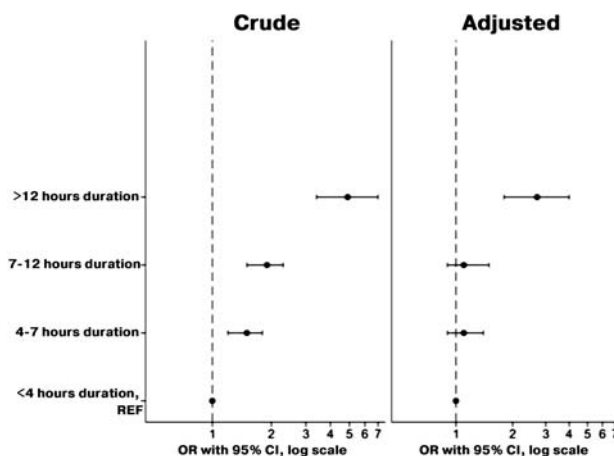


Рис. 1. Градиентный эффект продолжительности родов на массивное ПРК, n=2614. Скорректирован для усиления родовой деятельности окситоцином, индукции родов, первородящих и лихорадки во время родов. OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал

массивным ПРК. Продолжительность родов была значительно выше на всех стадиях у женщин, страдающих массивным ПРК, по сравнению с контролем (табл. 1).

Среди пациенток с массивным ПРК 507 женщин (59,0%) имели спонтанное начало вагинальных родов против 1358 женщин (77,3%) в контрольной группе, 214 женщин (24,9%) против 252 (14,4%) имели инструментальные вагинальные роды (щипцы / вакуум-экстракция) и у 138 женщин (16,1%) против 145 (8,3%) было проведено кесарево сечение во время родов. Наиболее распространенной причиной массивных ПРК была атония матки (62,3%), а затем – задержка плаценты (24,6%). Более того, хирургическая травма при кесаревом сечении была зарегистрирована в 6,5% случаев массивного ПРК.

Характеристики исследуемой популяции представлены в табл. 2.

Клинически значимых различий в медианном возрасте, ИМТ или массе при рождении между случаями и контрольной группой не наблюдалось. Тем не менее, случаи ПРК чаще наблюдались у первородящих или у пациенток с анемией в начале беременности, а также при беременности вследствие вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО / ИКСИ) по сравнению с контролем. Более того, у них чаще были массивные ПРК в анамнезе, многоплодные беременности, индукция родов, применение окситоцина и лихорадка во время родов.

Женщины с массивными ПРК почти в 4 раза чаще имели затяжные роды по сравнению с контролем без массивного ПРК (нескорректированное ОШ = 3,71, 95% ДИ 2,61–5,27). После корректировки относительно индукции родов, применения окситоцина, паритета и лихорадки во время родов в анализе с множественной регрессией женщины с массивными ПРК имели 2,4-кратный увеличенный риск затяжных родов по сравнению с контролем (скорректированное ОШ = 2,44; 95% ДИ 1,69–3,53) (табл. 3).

Кроме того, значимый критерий хи-квадрат Мантеля–Хензеля для линейного тренда ($\chi^2 = 84,235$; $p < 0,001$) указывал на линейную зависимость доза-эффект между продолжительностью родов и массивными ПРК: продолжительность родов менее 4 часов и 4–7 часов: нескорректированное ОШ = 1,5 (95% ДИ 1,22–1,85), 7–12 часов: нескорректированное ОШ=1,9 (95% ДИ 1,50–2,28) и более 12 часов: нескорректированное ОШ = 4,9 (95% ДИ

3,4–7,0). Однако после корректировки относительно индукции родов, применения окситоцина, паритета и лихорадки во время родов ассоциация изменилась с линейной зависимости доза–реакция на пороговую ассоциацию: продолжительность родов менее 4 часов и 4–7 часов: сОШ = 1,11 (95% ДИ 0,88–1,40), 7–12 часов: сОШ = 1,11 (95% ДИ 0,85–1,45) и более 12 часов: сОШ = 2,66 (95% ДИ 1,76–4,02) (рис. 1).

В этом исследовании мы обнаружили, что продолжительность активной фазы родов более 12 часов была связана с повышенным риском массивного ПРК. По сравнению с контрольной группой женщины с массивным ПРК чаще имели затяжные роды более 12 часов (сОШ = 2,44; 95% ДИ 1,69–3,53). Как первый, так и второй периоды родов были более продолжительными в случаях с массивным ПРК по сравнению с контрольной группой – 3,9 часа против 2,8 часа и 47 минут против 32 минут соответственно. Кроме того, влияние продолжительности родов на массивное ПРК после корректировки на возможные смещающие факторы изменилось с линейной зависимости доза–реакция на пороговую ассоциацию.

Сильные стороны исследования включали достаточную статистическую мощность для проверки нашей основной гипотезы. Тщательное изучение медицинских карт пациентов позволило нам предоставить более полные данные по сравнению с исследованиями реестра. Потенциал для смещения был минимален, поскольку случаи и случайные меры контроля были получены из одной и той же исходной популяции в течение того же периода времени, а критерии приемлемости одинаково применимы к обоим группам.

Существует вероятность того, что некоторые случаи были неправильно классифицированы. Визуальная оценка была обычной практикой для оценки потери крови в нашем исследовании, и, возможно, иногда происходила недооценка. Однако у нас были дополнительные данные в медицинских документах для оценки массивных ПРК в связи с необходимостью переливания крови. Мы полагаем, что возможность неточности информации была минимальной, поскольку информация об экспозиции была получена из медицинских карт пациентов, а акушерка/акушер-гинеколог-резидент не знали о наших исследовательских вопросах. В этой ситуации ошибочная классификация экспозиции или статуса болезни была более вероятной, недифференцированной, что могло создать уклон в сторону нулевого эффекта [21].

Что касается погрешностей, мы стремились включить основные факторы риска для массивных ПРК в протокол, но всегда есть возможность неизмеримой погрешности в observational исследованиях. Наши результаты не могут быть обобщены для более широкой популяции, поскольку наша исходная популяция была ограничена городскими условиями – тремя больницами в Осло или рядом с ним.

Наше исследование показывает связь между продолжительностью родов на всех стадиях и массивным ПРК. В исследовании, основанном на реестре факторов риска для ПРК более 1000 мл, Stones и соавторы [24] сообщали о повышенном риске развития массивного ПРК, если роды длились более 12 часов (сОШ = 2,0; 95% ДИ 1,4–2,9). Другое крупное исследование факторов риска для ПРК, проведенное в реестре [25], показало только незначительную связь продолжительности родов более 12 часов и ПРК, равном или менее 1500 мл (сОШ = 1,9; 95% ДИ 0,7–5,6). LeRay и соавторы [18] сообщили о значительно более длительной активной фазе второго периода родов у женщин, которые страдали серьезным ПРК, в то время как повышенный риск ПРК не был обнаружен при длительной активной фазе пер-

вого периода родов. Тем не менее, их исследование включало только 69 первородящих женщин с низким уровнем риска. Наше исследование включало 859 женщин всех вариантов паритета с высоким и низким уровнем риска, которые имели массивное ПРК. В исследовании, посвященном первому этапу родов, Cheng и соавторы [17] обнаружили повышенный риск ПРК при длительном первом периоде родов, однако в это исследование были включены только женщины с индуцированными родами.

В то время как предыдущие результаты исследования относительно связи между длительным первым периодом родов и ПРК противоречивы, в нескольких исследованиях сообщалось о повышенном риске ПРК при пролонгированном втором периоде родов [14–16]. Тем не менее, разумно предположить, что общая продолжительность активных родов, а не только второго периода, влияет на риск массивных ПРК. Затяжные роды, включая длительный первый период, могут увеличить риск ПРК, вызвав атонию матки после рождения младенца. Атония матки возникает, когда расслабленный миометрий не сжимает кровеносные сосуды матки. Регулярные сокращения в течение нескольких часов родов истощают мышцы матки и тем самым уменьшают их сократительную способность с течением времени, вызывая дисфункцию.

Причины дисфункции матки до начала активных родов, такие, как фиброма матки, перерастянутая матка, рубец на матке и инфекции, могут привести к задержке на всех стадиях родов и, следовательно, вызвать ПРК. Тем не менее, повышенный риск при длительной активной фазе родов не объяснялся этими факторами риска в нашем исследовании. Сосредоточение внимания на втором периоде родов для снижения риска развития ПРК имеет важное значение, но, по-видимому, также необходимо повысить бдительность, когда дело касается общей продолжительности активных родов.

Окситоцин широко используется для усиления родовой деятельности и был связан с ПРК в предыдущих исследованиях [10, 26]. Однако действие окситоцина может быть защитным, сокращая время родов и, следовательно, риск массивного ПРК. Тем не менее, препарат может увеличить риск ПРК при длительном воздействии путем десенсибилизации рецепторов окситоцина матки [27–29], что приводит к потере сократительной функции и атонии матки. Показано также, что индукция родов ассоциирована с ПРК в предыдущих исследованиях [5, 25]. Сообщалось о повышении частоты индукции родов [30], а индукции часто делаются по запросу и, следовательно, без каких-либо строгих медицинских показаний [31, 32]. Снижение риска развития ПРК может быть достигнуто путем перехода на протоколы лечения, основанные на доказательствах, включающие как индукцию, так и усиление родовой деятельности. Сообщалось, что инфекция во время родов увеличивает риск развития ПРК [24, 33, 34] и может предрасполагать к атонии матки, внося вклад в дисфункцию матки [35].

Поскольку в исследовании сообщалось о росте продолжительности родов среди беременных женщин в последние десятилетия [11], затяжные роды могут быть частью объяснения наблюдаемой тенденции увеличения ПРК в странах с высоким уровнем дохода.

ВЫВОДЫ

В заключение, результаты этого исследования подчеркивают важность осознания того, что длительность активного периода родов более 12 часов связана с повышенным риском массивных ПРК. Все вмешательства, которые продлевают роды, повышают риск массивных ПРК и должны использоваться с осторожностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zwart JJ, Richters JM, Ory F, de Vries JI, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *BJOG*. 2008; 115:842–50. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01713.x> PMID: 18485162
2. Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994–2006. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202:353 e1–6.
3. Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, Vaughan J, Cameron CA. Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 98:237–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.03.011> PMID: 17482190
4. Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS, Young DC, Liston RM, Baskett TF, et al. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG*. 2007; 114: 751–9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01316.x> PMID: 17516968
5. Al-Zirjqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG*. 2008; 115:1265–72. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01859.x> PMID: 18715412
6. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 209:449 e1–7.
7. Harper LM, Caughey AB, Odibo AO, Roehl KA, Zhao Q, Cahill AG. Normal progress of induced labor. *Obstet Gynecol*. 2012 Jun; 119:1113–8. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318253d7aa> PMID: 22569121
8. Hoffman MK, Vahratian A, Sciscione AC, Troendle JF, Zhang J. Comparison of labor progression between induced and noninduced multiparous women. *Obstet Gynecol*. 2006; 107:1029–34. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000210528.32940.c6> PMID: 16648407
9. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Sciscione AC, Hoffman MK. Labor progression and risk of cesarean delivery in electively induced nulliparas. *Obstet Gynecol*. 2005; 105: 698–704. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000157436.68847.3b> PMID: 15802393
10. Belghiti J, Kayem G, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharoux C. Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. *BMJ*. 2011; 1:e000514.
11. Laughon SK, Branch DW, Beaver J, Zhang J. Changes in labor patterns over 50 years. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206:419 e1–9.
12. O'Driscoll K, Meagher D. The active management of labour. London: WB Saunders; 1980.
13. World Health Organization. Managing prolonged and obstructed labour. Geneva: Department of making pregnancy safer, family and community health, WHO; 2006.
14. Cheng YW, Hopkins LM, Laros RK Jr., Caughey AB. Duration of the second stage of labor in multiparous women: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196:585 e1–6.
15. Altman MR, Lydon-Rochelle MT. Prolonged second stage of labor and risk of adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review. *Birth*. 2006; 33:315–22. <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2006.00129.x> PMID: 17150071
16. Janni W, Schiessl B, Peschers U, Huber S, Strobl B, Hantschmann P, et al. The prognostic impact of a prolonged second stage of labor on maternal and fetal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81:214–21. PMID: 11966477
17. Cheng YW, Delaney SS, Hopkins LM, Caughey AB. The association between the length of first stage of labor, mode of delivery, and perinatal outcomes in women undergoing induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201:477 e1–7.
18. Le Ray C, Fraser W, Rozenberg P, Langer B, Subtil D, Goffinet F, et al. Duration of passive and active phases of the second stage of labour and risk of severe postpartum haemorrhage in low-risk nulliparous women. *EJOG*. 2011; 158:167–72.
19. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Ford JB, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009; 9:55. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-55> PMID: 19943928
20. The Norwegian Gynecological Society. [National Guidelines in Obstetrics]. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere>.
21. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Principles and quantitative methods. Epidemiologic research. New York.: John Wiley & Sons Inc.; 1982.
22. Mantel N. Chi-square tests with one degree of freedom; extensions of the mantel-Haenzel procedure. *J Am Stat Assoc*. 1963; 58:690–700.
23. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007; 4:e296. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296> PMID: 17941714
24. Stones RW, Paterson CM, Saunders NJ. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *EJOG*. 1993 Jan; 48:15–8.
25. Kramer MS, Dahhou M, Vallerand D, Liston R, Joseph KS. Risk factors for postpartum hemorrhage: can we explain the recent temporal increase? *J Obstet Gynaecol Can*. 2011; 33:810–9. PMID: 21846436
26. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ*. 2001; 322:1089–93. PMID: 11337436
27. Phaneuf S, Asboth G, Carrasco MP, Europe-Finner GN, Saji F, Kimura T, et al. The desensitization of oxytocin receptors in human myometrial cells is accompanied by down-regulation of oxytocin receptor messenger RNA. *Journal Endocrinol*. 1997; 154:7–18.
28. Magalhaes JK, Carvalho JC, Parkes RK, Kingdom J, Li Y, Balki M. Oxytocin pretreatment decreases oxytocin-induced myometrial contractions in pregnant rats in a concentration-dependent but not time-dependent manner. *Reprod Sci*. 2009; 16:501–8. <https://doi.org/10.1177/1933719108329954> PMID: 19164477
29. Phaneuf S, Rodriguez Linares B, TambyRaja RL, MacKenzie IZ, Lopez Bernal A. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J Reprod Fertil*. 2000; 120:91–7. PMID: 11006150
30. Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, Keeton K, King VJ. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG*. 2009; 116:626–36. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02065.x> PMID: 19191776
31. Moore LE, Rayburn WF. Elective induction of labor. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49:698–704. PMID: 16885673
32. Moore J, Low LK. Factors that influence the practice of elective induction of labor: what does the evidence tell us? *J Perin Neonat Nursing*. 2012; 26:242–50.
33. Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Howard BC, Morrison JC. Postpartum hemorrhage after vaginal birth: an analysis of risk factors. *South Med J*. 2005; 98:419–22. <https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000152760.34443.86> PMID: 15898516
34. Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol*. 1991; 77:69–76. PMID: 1984230
35. Bergstrom S. Infection-related morbidities in the mother, fetus and neonate. *Journal Nutr*. 2003; 133 5 Suppl 2:1656S–60S.