



## STUDY PROTOCOL

Open Access

# TRAAP2 - TRAnexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a multicenter randomized, doubleblind, placebo- controlled trial – a study protocol



Loïc Sentilhes<sup>1,2\*</sup>, Valérie Daniel<sup>1,3</sup>, Catherine Deneux-Tharaux<sup>4</sup> and On behalf of the TRAAP2 Study Group and the Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG)

# **Транексамовая кислота для предотвращения кровотечения после родоразрешения путем кесарева сечения: многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование - протокол исследования**

**Перевод Киле А.С.**



# **Транексамовая кислота для предотвращения кровотечения после родоразрешения путем кесарева сечения: многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование - протокол исследования**

Loïc Sentilhes , Valérie Daniel, Catherine Deneux-Tharoux and On behalf of the TRAAP2 Study Group and the Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG)

## **Резюме**

**Предпосылки:** Антифибринолитический агент, который блокирует сайты связывания лизина на молекулах плазминогена, транексамовая кислота снижает смертность, связанную с кровотечением, у женщин с послеродовым кровотечением (ПРК), особенно если она назначена вскоре после родов. Согласно рандомизированным контролируемым испытаниям, о которых сообщалось до настоящего времени, для профилактики ПРК после родоразрешения путем кесарева сечения (n=16), у женщин, получавших транексамовую кислоту, отмечалась значительно меньшая послеродовая кровопотеря и отсутствие серьезных побочных явлений. Однако это были небольшие одноцентровые исследования, имевшие фундаментальные методологические недостатки. Многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования с достаточной мощностью необходимы, чтобы убедительно продемонстрировать значение транексамовой кислоты до того, как она станет широко использоваться для профилактики ПРК после кесарева сечения.

**Методы/вид:** Это исследование будет многоцентровым, двойным слепым, рандомизированным контролируемым исследованием с двумя параллельными группами, включающими 4524 женщины с кесаревым сечением до или во время родов, на сроке  $\geq 34$  недель, по образцу нашего предыдущего исследования транексамовой кислоты, введенной после вагинальных родов. Лечение (транексамовая кислота 1 г или плацебо) будет проводиться внутривенно сразу после родоразрешения. Все женщины также получают профилактические утеротоники. Первичным результатом



будет частота возникновения ПРК, определяемая по расчетной предполагаемой кровопотере >1000 мл или переливанию эритроцитов до 2-го дня после родов. Это исследование будет на 80% показывать снижение ПРК на 20%, с 15,0 до 12,0%.

**Обсуждение:** В качестве недорогого, легкого в применении лекарственного средства, которое может быть добавлено к рутинному ведению кесарева сечения в родовых палатах, транексамовая кислота является многообещающим кандидатом для профилактики ПРК. Это большое, достаточно мощное, многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование направлено на то, чтобы определить, значительны ли преимущества рутинного профилактического применения транексамовой кислоты после кесарева сечения.

**Регистрация исследования:** ClinicalTrials.gov NCT03431805 (12 февраля, 2018).

**Ключевые слова:** послеродовое кровотечение, лечение, профилактика, транексамовая кислота, кесарево сечение, вагинальные роды, тромбоз, рандомизированное исследование

## **Предпосылки**

### **Обоснование**

#### **Профилактика послеродового кровотечения**

Стандартное определение первичного послеродового кровотечения (ПРК) - кровопотеря объемом 500 мл или более в первые 24 часа после родов, независимо от способа родоразрешения. ПРК является причиной около 25% всех материнских смертей во всем мире [1–3]. В некоторых исторических исследованиях сообщалось, что средний объем кровопотери после кесарева сечения значительно выше, чем при вагинальных родах [2]. Проспективное обсервационное исследование во Франции пришло к аналогичному выводу [4]: потеря крови >500 мл произошла в 46,8% кесаревых сечений и >1000 мл в 11,6%; 95-й перцентиль объема распределения кровопотери составил 1300 мл [4]. Поскольку авторы оценивали кровопотерю в основном по объему в отсасывающем контейнере после рождения последа, эти данные могут недооценивать истинную кровопотерю. Тем не менее, эти оценки кровопотери во время кесарева сечения [4] согласуются с оценками Шихана и др. в их двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), сравнивающим две



схемы профилактического окситоцина при плановых кесаревых сечениях (всего  $n = 2069$ ) [5]. Расчетная предполагаемая кровопотеря  $\geq 1000$  мл [*расчетная предполагаемая кровопотеря = расчетный объем крови  $\times$  (предоперационный гематокрит - послеоперационный гематокрит/предоперационный гематокрит)*], где расчетный объем крови = резервный вес (кг)  $\times 85$ , определила частоту возникновения ПРК, которое было первичным результатом в своем исследовании. Они выбрали этот проверенный расчет в качестве количественной объективной меры для оценки кровопотери [6, 7], поскольку широко распространено мнение, что врачи недооценивают эту потерю [8, 9] и что гравиметрические методы включают в себя околоплодные воды в дополнение к крови, что ограничивает их точность, особенно при операции кесарева сечения [10]. Они сообщили о рассчитанной кровопотере  $\geq 1000$  мл примерно у 16% в обеих группах женщин с плановым кесаревым сечением [5]. Этот результат согласуется с результатами французского проспективного исследования, упомянутого выше, в котором оценивается кровопотеря клинически [4]. Сегодня из компонентов активного ведения третьей стадии родов, предназначенных для уменьшения ПРК, было продемонстрировано, что только введение утеротонического агента снижает частоту возникновения ПРК на 50% [2, 3, 11].

## **Транексамовая кислота**

Транексамовая кислота как антифибринолитическое средство блокирует сайты связывания лизина на молекулах плазминогена [12]. Он уменьшает кровотечение при плановой хирургии [13, 14] и смертность у пациентов с травмой [15] и делает это без какого-либо увеличения числа сосудистых окклюзионных событий [13–15]. В гинекологии транексамовая кислота снижает менструальную кровопотерю у женщин с меноррагией по сравнению с контрольными препаратами или плацебо [16].

В акушерстве транексамовая кислота снижает смертность, связанную с кровотечением, у женщин с ПРК, особенно когда она вводится вскоре после родов [17]. В исследование WOMAN были включены 20 060 женщин с ПРК, которым случайным образом была назначена транексамовая кислота ( $n=10051$ ) или плацебо ( $n=10009$ ), и включили в анализ соответственно 10 036 и 9985 [17]. Значительно меньше женщин, получавших транексамовую кислоту (1,5% против 1,9%, коэффициент риска (ОР) 0,81, доверительный интервал 95% (ДИ) 0,65–1,00;  $P=0,045$ ) умерли от кровотечений, особенно те, которые проходили лечение в течение 3 часов



после родов (1,2 и 1,7% соответственно, ОР 0,69, 95% ДИ 0,52–0,91; P=0,008). Группы не отличались значительно для неблагоприятных (в том числе тромбоэмболических) событий [17]. Эта группа также провела индивидуальный мета-анализ данных, который показал 10-процентное снижение выживаемости при применении транексамовой кислоты, связанное с каждой 15-минутной задержкой при назначении лечения в течение первых 3 часов; через 3 часа эта закономерность исчезла [18].

Для профилактики послеродовых кровотечений мы провели поиск в Medline до 1 января 2019 года и обнаружили 20 РКИ, нацеленных на оценку профилактического воздействия на ПРК транексамовой кислоты, вводимой после родов в дополнение к профилактическим утеротоникам [19–38]. Только четыре женщины были зарегистрированы с вагинальными родами [19–22], шестнадцать других - с кесаревым сечением [23–38]. За исключением французского исследования транексамовой кислоты для предотвращения ПРК после вагинальных родов (ТРААР), которое мы координировали и на котором смоделирован этот протокол [22, 39], эти РКИ проводились в странах с низким или средним уровнем ресурсов (Китай, Индия). Ирана, Турции, Пакистана и Египта), имели серьезные методологические недостатки, и на их результаты мог повлиять их потенциал выбора, производительности и ошибок в определении. Поэтому их выводы следует интерпретировать осторожно, как подчеркивали некоторые авторы [12, 39–45]. В исследование ТРААР были включены 4000 женщин со стандартным риском развития ПРК с запланированным вагинальным родоразрешением одиночного живого плода на сроке беременности 35 недель и более [22]. Первичный исход - кровопотеря не менее 500 мл - достоверно не различалась между женщинами, рандомизированными в группе с транексамовой кислотой, и женщинами в группе плацебо (ОР 0,83; 95% ДИ от 0,68 до 1,01; P = 0,07).

Шестнадцать РКИ, таким образом, оценили влияние транексамовой кислоты на профилактику ПРК у женщин с плановым кесаревым сечением; они сообщили о значительном снижении кровопотери у пациенток, получавших транексамовую кислоту, без влияния на основные показатели жизнедеятельности или на тромбоз [23–38]. Тем не менее, из-за их заметных методологических проблем, связанных со слепым методом исследования, оценкой результатов и отсева факторов риска возникновения систематических ошибок, их результаты следует считать неубедительными. Кроме того, внешняя достоверность результатов, наблюдаемых в странах со средним уровнем дохода, представляется неопределенной, и у них не было достаточных возможностей



для оценки серьезных неблагоприятных явлений [12, 39–45]. Таким образом, интерпретация их результатов требует особой осторожности.

Наконец, важно подчеркнуть, что ни одно из этих РКИ не включало кесарево сечение во время родов [12], когда умеренная и тяжелая кровопотеря значительно выше, чем до схваток [46].

В заключение следует отметить, что хотя транексамовая кислота является перспективной для профилактики ПРК после кесарева сечения, имеющиеся в настоящее время результаты еще не оправдывают ее широкого применения. Мы предлагаем провести адекватное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, чтобы определить, какое влияние оказывает систематическое введение транексамовой кислоты после кесарева сечения на частоту возникновения ПРК, если таковое имеется.

Наша гипотеза, построенная по образцу исследования TRAAP для вагинальных родов [22, 39], заключается в том, что введение низкой дозы транексамовой кислоты (1 г) в течение 3 минут после кесарева сечения и после профилактического введения утеротоников уменьшает кровопотерю, риск ПРК и его осложнений.

## **Цели**

Целью данного многоцентрового рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования с двумя параллельными группами является сравнение эффекта от введения (в дополнение к профилактическим утеротоникам) низкой дозы транексамовой кислоты (1 г) в течение 3 минут после кесарева сечения с эффектом от плацебо.

Специфические цели, аналогичные, но измененные по сравнению с испытаниями TRAAP для вагинальных родов [22, 39], заключаются в следующем:

Оценить влияние транексамовой кислоты (1 г) на послеродовую кровопотерю после кесарева сечения

### **Первичный исход**

Частота возникновения ПРК, определяемая по расчетной предполагаемой кровопотере  $>1000$  мл [расчетная предполагаемая кровопотеря = расчетный объем крови  $\times$  (предоперационный гематокрит - послеоперационный гематокрит/предоперационный гематокрит), где расчетный объем крови = вес (кг)  $\times$  85], или переливание эритроцитов (RBC) до наступления 2 дня (D2) после родов [5–7]. Предоперационный гематокрит



будет самым последним гематокритом в течение 1 недели до родов. Послеоперационный гематокрит будет измерен в D2 (см. ниже).

### **Вторичный исход**

Другие показатели исхода, описывающие послеродовую кровопотерю, включающие (но не ограничивающиеся ими) расчетную кровопотерю  $>500$  мл,  $>1500$  мл и среднюю общую расчетную кровопотерю, среднюю гравиметрически оцененную кровопотерю путем измерения объема всасывания и массы тампона до выписки из палаты пробуждения (т.е. примерно через 2 ч после окончания операции кесарева сечения) [23]  $>500$  мл и  $>1000$  мл соответственно; среднюю гравиметрически оцененную кровопотерю в конце кесарева сечения, медиану или среднее количество доз перелитых эритроцитов, частоту снижения уровня железа после родов, шок, а также исходы, рассмотренные ранее [22, 39]: клинически значимое ПРК, доля женщин, нуждающихся в дополнительном введении утеротоников, включая сульпростон, частоту послеродовой трансфузии, частоту артериальной эмболизации или хирургического гемостаза по поводу ПРК, среднее изменение гемоглобина и гематокрита в периоперационном периоде, а также снижение гемоглобина  $>2$  г/дл, перевод в отделение интенсивной терапии (ICU), или смерть от любой причины.

Чтобы оценить потенциальные побочные эффекты транексамовой кислоты (1 г) после кесарева сечения, исследуют:

Параметры гемодинамики, неблагоприятные желудочно-кишечные явления, почечную, печеночную и коагуляционную функции и любой венозный или артериальный тромбоз в течение 3 месяцев после родов (39).

Оценить удовлетворенность женщин и психологический статус на D2 и D60 [39].

### **Методы/вид**

Методология и дизайн очень похожи, однако модифицированы по сравнению с исследованиями TRAAP при вагинальных родах [22, 39].

### **Подбор и распределение**

Условия подбора и распределения критериев, включая критерии включения и исключения, по существу идентичны тем, о которых сообщалось ранее [22, 39], и модифицированы для популяции с кесаревым сечением, а не вагинальными родами.

### **Критерии включения**

- Возраст  $\geq 18$  лет



- Кесарево сечение, до или во время родов
- Гестационный возраст  $\geq 34$  недель
- Доступно значение венозного гематокрита за неделю до кесарева сечения
- Пренатальный уровень гемоглобина за неделю до кесарева  $> 90$  г/л
- Подписанное информированное согласие

### **Критерии исключения**

- В анамнезе венозный (тромбоз глубоких вен и/или легочная эмболия) или артериальный (стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт) тромбоз
- Наличие эпилепсии или эпилепсии
- Любые известные активные сердечно-сосудистые, почечные или печеночные заболевания
- Аутоиммунные заболевания
- Серповидноклеточная анемия
- Тяжелая геморрагическая болезнь
- Предлежание плаценты
- Вращение плаценты (placenta accreta / increta / percreta)
- Отслойка плаценты
- Эклампсия или HELLP-синдром (Hemolysis Elevated Liver Low Platelet)
- Внутриутробная смерть плода
- Введение низкомолекулярных гепаринов или антиагрегантов за неделю до родов
- Известна повышенная чувствительность к транексамовой кислоте или концентрированной соляной кислоте
- Неудавшиеся оперативные вагинальные роды
- Плановая общая анестезия
- Кесарево сечение для второго близнеца или второго/третьего триплета(ов) после вагинального рождения первого близнеца
- Недостаточное владение французским языком

В конце беременности женщины будут получать индивидуальную информацию об исследовании от акушеров и акушерок или от анестезиологов во время систематического осмотра, или от обоих.





Женщины могут быть направлены (получать информацию и подписывать формы согласия) на кесарево сечение как до, так и во время родов, когда исследователь считает, что женщине можно провести данную процедуру. Целью этого учета является сохранение точности исследования, особенно касательно процедуры кесарева сечения во время родов, которая может быть решена и выполнена в чрезвычайных ситуациях.

Женщины будут рандомизированы для получения либо 1 г транексамовой кислоты (Sanofi Aventis, Paris, France; номер разрешения на продажу: 3400931157618 [1974, RCP rev. 06.08.2018]), либо плацебо (обычный физиологический раствор, Fresenius Kabi, Sèvres, France; номер разрешения на продажу: 3400941573941, RCP rev 02.01.2018), в соотношении 1: 1. Отдел клинической эпидемиологии (CEU) Университетской клиники Бордо создаст и надежно сохранит список рандомизации для распределения по группам транексамовой кислоты и плацебо. Как и в предыдущем исследовании [22, 39], список лечебных назначений, содержащий тип назначенного продукта (транексамовая кислота или плацебо) и соответствующий номер истории болезни, будет направлен в аптечное отделение Университетской больницы Анже, являющийся членом Консорциума фармацевтов PPRIGO (Production Pharmaceutique pour la Recherche Institutionnelle du Grand Ouest). Препараты будут поставляться в пронумерованных коробках с маркировкой, каждая из которых содержит флакон объемом 10 мл исследуемого препарата (1 г транексамовой кислоты или плацебо в соответствии со списком рандомизации). Все коробки и флаконы будут иметь одинаковую маркировку, а пакеты с лекарствами будут различаться только по номеру истории болезни. Соответственно, все участники, включая ухаживающий персонал, будут замаскированы и одновременно будет гарантирована безопасность женщин.

Рандомизация будет централизованной и стратифицированной по срокам кесарева сечения (до или во время родов). Числа рандомизации будут приписываться через веб-платформу (Ennov Clinical Software). Как только женщина будет включена и ей присвоится номер рандомизации, она сохранит этот номер даже в случае выхода из исследования.

### **Суть исследования**

Как и в предыдущем исследовании [22, 39], суть исследования будет состоять во внутривенном введении слепого флакона объемом 10 мл исследуемого препарата (1 г



транексамовой кислоты или плацебо, в зависимости от группы рандомизации), медленно (более 30–60с), через 3 мин после родов, как правило, анестезиологом или медсестрой-анестезистом, затем обычное профилактическое введение утеротоников и пережатие пуповины.

За исключением содержимого флакона с исследуемым лекарственным средством, все аспекты ведения кесарева сечения, включая третью стадию, будут идентичными в обеих группах, как сообщалось ранее [22]:

Профилактическая внутривенная инъекция 5 или 10 МЕ окситоцина или 100 мкг карбетоцина (в соответствии с внутренним распорядком больницы) при родах переднего плеча или через 3 минуты после родов, как это рекомендовано в национальных руководствах по клинической практике, изданных Французским колледжем гинекологов и акушеров [47].

### **Другие аспекты кесарева сечения**

Хирургов попросят работать по стандартному плану:

Поскольку метод Джоэля-Коэна и его варианты (метод Мисгав-Ладаха) связаны с меньшей кровопотерей, чем при использовании разреза брюшной полости по Пфанненштилю (и его вариантов), предпочтение отдается использованию первых методов [48, 49] ,

Поскольку рождение плаценты с тракциями пуповины в кесаревом сечении было ассоциировано с меньшей кровопотерей, чем при ручном удалении, тракции пуповины будут предпочтительными при отсутствии сильного кровотечения [50].

Члены медицинского персонала примут решение о дополнительном введении утеротоников и лечении ПРК в соответствии с французскими рекомендациями [47] и протоколом центра. В частности, использование транексамовой кислоты для лечения ПРК будет разрешено и оставлено на усмотрение практикующего в соответствии с протоколом центра.

Метод оценки кровопотери стандартизирован и будет включать:

Запись объема кровопотери.

Взвешивание всех тампонов или материалов, используемых для измерения дополнительной кровопотери.



Наконец, поскольку уровень опыта акушера может повлиять на предполагаемую потерю крови во время или после кесарева сечения, опыт акушера, классифицированный как младший или старший по стажу работы специалиста, будет также зафиксирован [5].

## **Критерии оценки**

### **Оценка первичного результата**

Первичным результатом исследования будет частота возникновения ПРК, определяемая по расчетной предполагаемой кровопотере  $>1000$  мл или переливанию эритроцитов до D2 [5]. Предполагаемая расчетная кровопотеря будет основана на разнице между предоперационным и послеоперационным гематокритом; он будет рассчитан следующим образом [5–7]: расчетная предполагаемая кровопотеря = расчетный объем крови  $\times$  (предоперационный гематокрит - послеоперационный гематокрит/предоперационный гематокрит (где оценивается объем крови (мл) = вес (кг)  $\times$  85).

Мы выбрали этот расчет в качестве количественной объективной меры для оценки кровопотери из-за неточности оценки кровопотери при кесаревом сечении другими методами, как описано выше [2, 8–10].

Предоперационный гематокрит будет самым последним гематокритом за 1 неделю до родов. Послеоперационный гематокрит будет гематокритом, полученным при заборе крови в D2. Если гематокрит недоступен на D2, то будет учитываться гематокрит на D3; если он также отсутствует, будет рассмотрен послеродовой гематокрит, ближайший к D2 при отсутствии переливания крови [39].

У всех женщин, которым переливают эритроциты по поводу ПРК в период между родами и D2 после родов, определено, что имеет место ПРК и пациентки соответствуют критериям для первичного исхода [5]. Для этих женщин расчетную кровопотерю определить невозможно. Более того, женщинам редко переливают эритроциты при кровопотере менее 1000 мл [2, 4, 6, 47, 51]. Показанием для трансфузии эритроцитов является кровопотеря 1000 мл и более [2, 3, 47, 52].

### **Вторичные результаты**

Оценка вторичных исходов, характеризующая послеродовую кровопотерю



## Клинически

- средняя кровопотеря, гравиметрически оцененная путем измерения объема кровопотери в отсасывающей емкости и веса тампона в соответствии с Gai и др. (предполагаемая кровопотеря = (масса использованных материалов + неиспользованные материалы - масса всех материалов до операции) / 1,05 + объем, поступивший в отсасывающую емкость) [23, 27, 28], записываемая с момента рождения плаценты до:
- окончания кесарева сечения и непосредственно перед переводом женщины в ПИТ.
- выписки женщины из ПИТ (т. е. примерно через 2 ч после окончания кесарева сечения).
- гравиметрически оцененная кровопотеря >500 мл
- гравиметрически оцененная кровопотеря >1000 мл
- частота клинически значимого ПРК, определяемая по ответу врача на вопрос: «Была ли ПРК?» [22, 39]
- доля женщин, нуждающихся в дополнительном назначении утеротоников, в т. ч. сульфостон [22, 39]
- частота послеродовых трансфузий (до выписки) [22, 39]
- объем перелитых эритроцитов
- частота перфузии железной сахарозы (до выписки из больницы)
- частота артериальной эмболизации и неотложного хирургического гемостаза при ПРК [22, 39].
- частота гиповолемического шока, связанного с ПРК
- частота перевода в отделение интенсивной терапии
- частота материнской смерти от любой причины [22, 39].

## Лабораторно

- частота расчетной кровопотери >500 мл и >1500 мл
- средняя общая расчетная кровопотеря
- среднее изменение гемоглобина в периоперационном периоде (разница между гемоглобином до родов и D2) [22, 39]
- Падение гемоглобина >2 г/дл (между гемоглобином до родов и D2) [22, 39]



Для всех лабораторных показателей контрольным образцом до родов будет являться самый последний анализ крови, полученный за 1 неделю до родов. Как описано ранее [22, 39], все пациенты, включенные в исследование, будут сдавать общий анализ крови на второй день после родов (D2) для измерения уровня гемоглобина и гематокрита в периоперационном периоде и расчета изменения этих двух показателей. Если у D2 нет образца крови, эти измерения будут оцениваться по образцу крови D3, если таковой имеется. Если образец крови не доступен из D2 или D3, они будут оцениваться из образца крови, ближайшего к D2, при отсутствии переливания.

Возникновение потенциальных побочных эффектов транексамовой кислоты, в большинстве случаев, как сообщалось ранее (39), с некоторыми модификациями:

### **Клинически**

- Параметры гемодинамики (частота сердечных сокращений, артериальное давление) через 15, 30, 45, 60 и 120 мин после родов [22, 39].
- возникновение потенциальных легких побочных эффектов транексамовой кислоты в операционной:
  - тошнота
  - рвота
  - фосфены
  - головокружение

возникновение потенциальных тяжелых побочных эффектов транексамовой кислоты во время пребывания в стационаре и до 12 недель после родов [22, 39]:

- тромбоз глубоких вен, если диагноз подтвержден ультразвуковым Допплеровским исследованием [39]
- тромбоэмболия легочной артерии, если диагноз подтвержден рентгенологически [39].
- инфаркт миокарда [39]
- судороги [39]
- почечная недостаточность, требующая диализа [39]
- любые другие неожиданные нежелательные явления [39].



Как и ранее [39], эти события будут проверяться медицинской бригадой во время госпитализации, а затем через 12 недель после родов путем телефонного опроса каждой женщины. В случае, если женщина будет недоступна, будут сделаны как минимум 10 звонков в разные часы в течение недели, чтобы минимизировать потерю случаев для наблюдения. В случаях серьезных побочных эффектов, о которых женщина сообщала после выписки, объективные данные будут собираться из медицинских карт, передаваемых либо самой женщиной, либо ее врачом-терапевтом.

#### Лабораторно

средняя мочевины и креатинин, протромбиновое время (РТ), активное протромбиновое время (аРТТ), АСТ, АЛТ и общий билирубин в D2 [22, 39].

#### Удовлетворенность женщин и психологический статус

Будут оцениваться с помощью анкеты для самостоятельного заполнения на D2 после родов и по почте или электронной почте через 8 недель после родов [22, 39].

### Статистический анализ

Как и в нашем предыдущем исследовании TRAAP по вагинальным родам [22, 39], анализ данных и составление отчетов соответствуют рекомендациям CONSORT для рандомизированных контролируемых исследований и проводятся с участием статистов и исследователей, не имеющих представления о статусе группы. Демографические характеристики женщин и стандартные факторы риска для ПРК сравнивали между двумя группами. Основной анализ первичных и вторичных исходов будет выполнен в модифицированной популяции «намерение лечить» (ИТТ), определяемой как женщины, которые подвергаются рандомизации и которым проводилось кесарево сечение (за исключением случаев, когда они отменяют согласие или считаются неподходящими после рандомизации). Мы также проанализировали две отдельные популяции по протоколу: женщины из модифицированной популяции ИТТ, получающие утеротоники, а затем транексамовую кислоту или плацебо в течение 3 минут после родов (как указано в протоколе) (первая группа по протоколу); другая будет включать женщин из модифицированной популяции ИТТ, получающих утеротоники, а затем транексамовую кислоту или плацебо через 10 минут после родов



(вторая группа протокола; для ситуации, более соответствующей обычной клинической практике).

Базовые характеристики участников исследования, управление третьим этапом родов и соблюдение протокола будут сопоставлены с помощью описательной статистики. Количественные переменные будут выражаться, в зависимости от обстоятельств, как средние значения со стандартными отклонениями (и сравниваются по критерию Стьюдента) или как медианы с межквартильными диапазонами (сравниваются по критерию суммы рангов Уилкоксона). Точные критерии Хи-квадрата или Фишера будут использоваться, в зависимости от ситуации, для сравнения категориальных переменных. Эффекты транексамовой кислоты будут выражаться в виде относительных рисков с 95% доверительными интервалами для категориальных результатов и в виде средних различий с 95% доверительными интервалами для количественных результатов. Результаты также будут выражены как абсолютные различия риска с 95% доверительными интервалами для бинарных результатов.

Два предварительно заданных анализа в подгруппах позволят изучить первичный исход в подгруппах женщин с высоким риском послеродового кровотечения. Подгруппы будут включать женщин, которые подвергаются кесареву сечению во время родов, и тех, кто подвержен риску послеродового кровотечения в соответствии с составным определением (имеющим как минимум один фактор риска с отношением шансов 3 или более в документации [53]: история любого послеродового кровотечения, гипертонии, связанной с беременностью, многоплодной беременности или кесарева сечения во время родов). Кроме того, в рамках предварительно определенных анализов в подгруппах будут изучены вторичные исходы в подгруппе женщин, перенесших кесарево сечение во время родов. Мы будем использовать метод Бенджамини – Хохберга, чтобы избежать множественных сравнений вторичных результатов или подгрупп.

## **Вероятность осуществления**

Некоторые участвующие центры ранее сотрудничали в двух французских многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаниях, связанных с ПРК, в которых оценивали влияние контролируемой тракции пуповины (исследование TRACOR [51]) и/или транексамовой кислоты (1 г) после вагинальных родов (исследование TRAAP [22]) в профилактике ПРК). Вместе они рандомизировали более



4000 женщин, прошедших через вагинальные роды, для каждого из этих испытаний и показали свою способность проводить большие испытания, связанные с профилактикой ПРК. Кроме того, все участвующие центры принадлежат национальной сети под названием Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG) и недавно успешно участвовали в нескольких РКИ, демонстрируя свою способность проводить большие РКИ для оценки перинатальных исходов [54–56]

## Размер выборки

Мы определили 15% частоту заболеваемости нашим первичным исходом (расчетная кровопотеря >1000 мл или переливание эритроцитов до точки Д2) после кесарева сечения в отсутствие транексамовой кислоты, основываясь на результатах высококачественного РКИ, проведенного в Ирландской Республике с аналогичным показателем результата ( $n = 2069$ ) [5]. Чтобы показать относительное снижение не менее чем на 20% частоты послеродовых кровотечений в группе транексамовой кислоты - то есть частота в этой группе 12% или менее, с  $\alpha = 0,05$ ,  $1 - \beta = 0,80$  и двусторонний билатеральный тест, исследование потребует 2036 женщин с кесаревым сечением в каждой группе, в общей сложности 4072 участников. Необходимо включить большее число рандомизированных женщин, учитывая, что у некоторых из них запланированное кесарево сечение отменено, будет потеряны случаи для последующего наблюдения или у них не будет послеродового анализа крови, необходимого для оценки первичного исхода (оценивается максимум в 10%). Соответственно, мы планируем включить 2262 женщины в каждую группу, в общей сложности 4524 участника.

## Распорядок

28 французских участвующих родильных домов выполняют 92 500 родов в год. Средний уровень кесарева сечения оценивается в 25% в этих высших университетских центрах (20,4% по стране в 2016 году [57]). Учитывая критерии исключения из испытания и, в частности, исключение кесарева сечения, выполненного до 34 недель, мы получаем данные, что 18% рожениц, то есть 16 500 человек в год, будут иметь право на испытание в участвующих центрах. Период включения в 24 месяца должен позволить набрать 4524 женщины, если мы предположим, что уровень участия по





крайней мере 15%. Этот показатель выглядит реалистичным, учитывая предыдущий набор пациентов, полученный в аналогичных испытаниях в некоторых участвующих центрах (исследования TRACOR и TRAAP) [22, 51].

Ожидается, что испытание продлится в общей сложности 27 месяцев, включая 24 месяца включений и 3 месяца после родов.

## **Управление данными**

Каждый исследователь будет нести ответственность за обеспечение точной записи данных, которые будут выполняться специалистами по клиническим исследованиям (CRT) на протяжении всего испытания с использованием программного обеспечения Clinsight. Файл электронной истории болезни каждой женщины будет содержать 5 компонентов, как описано ранее [39]:

1 заполняется специалистами по клиническим исследованиям из акушерского файла: характеристики женщины, течение беременности, роды в различных этапах.

1 заполняется специалистами по клиническим исследованиям о послеродовых событиях после выхода из родильного отделения и результатах послеродового анализа крови.

1 вопросник об удовлетворенности женщин в послеродовом периоде D2, заполненный женщинами, с ответами, внесенными в электронном досье специалистами по клиническим исследованиям.

1 вопросник об удовлетворенности женщин и их психологическом статусе через 8 недель после родов, разосланный психологическом статусе через 8 недель после родов, разосланный ЭЛТ женщинам и женщинам и заполненный ими, с ответами, внесенными психологическом статусе через 8 недель после родов, разосланный ЭЛТ женщинам и во второй файл в электронном досье.

1 анкета о возникновении тромбоза и любых других неожиданных осложнений в течение 12 недель после родов, заполненная специалистами по клиническим исследованиям во время телефонного интервью с женщиной, с ответами, внесенными ЭЛТ в электронный файл.

Центр методологии и управления данными Университетской клиники Бордо будет осуществлять централизованное управление данными и статистикой под наблюдением научного директора исследования (CDT).



Контроль качества будет проводиться в соответствии со стандартными процедурами спонсора, Университетской больницы Бордо. Исследования в исследовательских центрах и управление предметами будут соответствовать Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практике. Специалисты по клиническим исследованиям будут регулярно посещать каждый исследовательский центр и отчитываться перед Комитетом по мониторингу данных и безопасности (DSMC). Во время этих инспекций на месте и в соответствии с надлежащей клинической практикой и, как и в предыдущем исследовании TRAAP [39], будут рассмотрены следующие пункты:

Соответствие с протоколом исследования и процедурами, определенными в нем

Информированное согласие пациента, подлежит проверке для всех включенных женщин

Исходные документы для сравнения с данными, представленными в eCRF для точности и согласованности данных и их отсутствия.

Завершение визита: архивирование исследовательских документов.

## **Комитет исследования**

Создан исследовательский руководящий комитет (TSC), который будет отвечать за общий надзор за процессом. Он будет собираться до начала судебного разбирательства, а затем, как минимум каждые 2 месяца до завершения судебного разбирательства. TSC будет собираться в течение месяца после каждого заседания Комитета по мониторингу безопасности, чтобы рассмотреть их рекомендации (изменено с [39]).

## **Соображения безопасности**

Как и в первом исследовании TRAAP [39], также будет сформирован независимый Комитет по мониторингу данных и безопасности. Его члены будут собираться ежегодно для изучения показателей набора, исходных данных и проверят результаты промежуточного анализа данных о безопасности, когда будет набрана половина запланированного размера выборки.

Предполагаемые непредвиденные серьезные побочные реакции (SUSAR) будут регистрироваться и сообщаться в одобренной ANSM (Национальным агентством по безопасности лекарственных средств) форме SUSAR. Как и в первом исследовании



TRAAP [39], SUSAR включают материнскую смерть, хирургическое вмешательство (кроме кесарева сечения) через 12 недель после рандомизации, переливание более 4 доз крови, поступление в ОРИТ, тромбоз глубоких вен, эмболию легочной артерии, инфаркт миокарда, судороги, почечную недостаточность, обусловленную необходимостью диализа, или предполагаемые лекарственные реакции. В случае SUSAR, форма будет заполнена местным координатором и передана в координационный центр испытания в Университетской клинике Бордо в течение 72 часов. Затем копии формы будут отправлены статисту и председателю Комитета по мониторингу безопасности. Комитет по контролю безопасности может потребовать отмены статуса слепого исследования для данного случая, в то время как следователи останутся слепыми к распределению лечения. ANSM, спонсор испытания и председатель комитета по этике также будут проинформированы Комитетом по мониторингу безопасности, если это будет сочтено целесообразным, в частности, когда подозреваются SUSAR, связанные с исследуемыми лекарственными средствами. Наконец, если Комитет по мониторингу безопасности сочтет это необходимым, он может рекомендовать Научному комитету прекратить испытание.

## Обсуждение

### Потенциал и реализация выводов

Сообщения о повышении заболеваемости ПРК в странах с высоким уровнем ресурсов [3, 58, 59] подчеркивают необходимость профилактики, которая выходит за рамки текущей рекомендации по введению утеротоников в начале третьей стадии родов. Профилактика ПРК может быть усилена лечением, которое влияет на процесс коагуляции. Транексамовая кислота, как недорогой агент, который легко вводить, может быть легко добавлена к рутинному ведению кесарева сечения во всем мире. Таким образом, это перспективный кандидат на профилактику. Тем не менее, имеющиеся в настоящее время доказательства не оправдывают его широкого использования в этой ситуации. Это большое многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование направлено на то, чтобы с достаточной силой определить, значительно ли преимущества рутинного профилактического применения транексамовой кислоты после кесарева сечения превышают его риски в отношении безопасной профилактики ПРК.



## Литература

1. World Health Organization . WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: WHO; 2012.
2. Sentilhes L, Merlot B, Madar H, Brun S, Sztark F, Deneux-Tharaux C. Postpartum haemorrhage: prevention and treatment. *Expert Rev Hematol.* 2016;9:1043–1061. doi: 10.1080/17474086.2016.1245135. -
3. Sentilhes L, Goffinet F, Vayssière C, Deneux-Tharaux C. Comparison of postpartum haemorrhage guidelines: discrepancies underline our ignorance. *BJOG.* 2017;124:718–722. doi: 10.1111/1471-0528.14305. -
4. Misme H, Dupont C, Cortet M, Rudigoz RC, Huissoud C. Distribution of blood loss during vaginal delivery and cesarean section. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2016;45:71–79. doi: 10.1016/j.jgyn.2015.01.004. -
5. Sheehan SR, Montgomery AA, Carey M, McAuliffe FM, Eogan M, Gleeson R, et al. Oxytocin bolus versus oxytocin bolus and infusion for control of blood loss at elective caesarean section: double blind, placebo controlled, randomised trial. *BMJ.* 2011;343:d4661. doi: 10.1136/bmj.d4661. -
6. Carvalho JC, Balki M, Kingdom J, Windrim R. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1005–1010. doi: 10.1097/01.AOG.0000142709.04450.bd. -
7. Shook PR, Schultz JR, Reynolds JD, Spahn TE, DeBalli P. Estimating blood loss for cesarean section: how accurate are we? *Anesthesiology.* 2003;98:1. doi: 10.1097/00000542-200301000-00002.
8. Brooks M, Legendre G, Brun S, Bouet PE, Pereira Mendes L, Merlot B, et al. Comparison between the use of a collector bag and the use of a visual aid in addition to a collector bag in the evaluation of postpartum blood loss by obstetrics providers: a french prospective simulation study. *Sci Rep.* 2017;7:46333. doi: 10.1038/srep46333. -
9. Legendre G, Richard M, Bouet PE, Chancerel M, Matuszewski S, Sentilhes L. Professional accuracy in the evaluation of post partum blood loss using a collector bag: a French prospective simulation study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;26:1–7. doi: 10.3109/14767058.2016.1139569.
10. Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG.* 2006;113:919–924. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01018.x. -
11. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD001808.



12. Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS, Deruelle P, Perrotin F, Goffinet F, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of post-partum hemorrhage. *Brit J Anaesth.* 2015;114:576–587. doi: 10.1093/bja/aeu448.
13. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e3054. doi: 10.1136/bmj.e3054. -
14. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med.* 2017;376:136–148. doi: 10.1056/NEJMoa1606424.
15. CRASH-2 trial collaborators. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo controlled trial. *Lancet.* 2010;376:23–32. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
16. Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL, 2nd, Casiano E, Siddiqui NY, Harvie HS. Et al; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013;121:632–643. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182839e0e.
17. WOMAN Trial Collaborators Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10084):2105–2116. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4. -
18. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron FX, Roberts I, for the Anti-fibrinolytic Trials Collaboration Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a metaanalysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet.* 2018;391:125–132. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32455-8. -
19. Yang H, Zheng S, Shi C. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood lose: a randomized, comparative, multicenter trial. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2001;36:590–592. -
20. Gungorduk K, Asicioğlu O, Yıldırım G, Ark C, Tekirdağ Aİ, Besımoğlu B. Can intravenous injection of tranexamic acid be used in routine practice with active management of the third stage of labor in vaginal delivery? A randomized controlled study. *Am J Perinatol.* 2013;30:407–413. -
21. Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh S, Abbasalizadeh F, Shirdel M. The effect of prophylactic intravenous tranexamic acid on blood loss after vaginal delivery in women at low risk of postpartum haemorrhage: a double-blind randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55:53–58. doi: 10.1111/ajo.12262.



22. Sentilhes L, Winer N, Azria E, Sénat MV, Le Ray C, Vardon D, for the Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG) et al. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after vaginal delivery. *N Engl J Med*. 2018;379:731–742. doi: 10.1056/NEJMoa1800942.
23. Gai M, Wu L, Su Q, Tatsumoto K. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;112:154–157. doi: 10.1016/S0301-2115(03)00287-2.
24. Gohel M, Patel P, Gupta A, Desai P. Efficacy of tranexamic acid in decreasing blood loss during and after cesarean section: arandomised case controlled prospective study. *J Obstet Gynecol India*. 2007;57:227–230.
25. Sekhavat L, Tabatabaie A, Dalili M, Farajkhoda T, Tafti AD. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after cesarean section. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2009;22:72–75. doi: 10.1080/14767050802353580.
26. Gungorduk K, Yıldırım G, Asıcıoğlu O, Gungorduk OC, Sudolmus S, Ark C. Efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after elective cesarean section: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Perinatol*. 2011;28:233–240. doi: 10.1055/s-0030-1268238.
27. Movafegh A, Eslamian L, Dorabadi A. Effect of intravenous tranexamic acid administration on blood loss during and after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;115:224–226. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.07.015.
28. Xu J, Gao W, Ju Y. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a double-blind randomization trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:463–468. doi: 10.1007/s00404-012-2593-y. -
29. Sentürk MB, Cakmak Y, Yıldız G, Yıldız P. Tranexamic acid for cesarean section: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:641–645. doi: 10.1007/s00404-012-2624-8.
30. Shahid A, Khan A. Tranexamic acid in decreasing blood loss during and after caesarean section. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP*. 2013;23:459–462. -
31. Abdel-Aleem A, Alhusaini TK, Abdel-Aleem MA, Menoufy M, Gulmezoglu AM. Effectiveness of tranexamic acid on blood loss in patients undergoing elective cesarean section: randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013. 10.3109/14767058.2013.794210.
32. Gobbur V, Shiragur S, Jhanwar U, Tehalia M. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss during lower segment caesarean section. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2014;3:414–417. doi: 10.5455/2320-1770.ijrcog20140626. -
33. Halder S, Samanta B, Sardar R, Chattopadhyay S. Tranexamic acid used before caesarean section reduces blood loss based on pre- and postoperative haemoglobin level: a case-control study. *J India Med Assoc*. 2013;111:184–186.



34. Ahmed MR, Sayed Ahmed WA, Madny EH, Arafa AM, Said MM. Efficacy of tranexamic acid in decreasing blood loss in elective caesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:1014–1018. doi: 10.3109/14767058.2014.941283.
35. Goswami U, Sarangi S, Gupta S, Babbar S. Comparative evaluation of two doses of tranexamic acid used prophylactically in anemic parturients for lower segment cesarean section: a double-blind randomized case control prospective trial. *Saudi J Anaesth.* 2013;7:427–431. doi: 10.4103/1658-354X.121077.
36. Yehia AH, Koleib MH, Abdelazim IA, Atik A. Tranexamic acid reduces blood loss during and after cesarean section: a double blinded, randomized, controlled trial. *Asian Pac J Reprod.* 2014;3:53–56. doi: 10.1016/S2305-0500(14)60002-6. - [DOI](#)
37. Maged AM, Helal OM, Elsherbini MM, Eid MM, Elkomy RO, Dahab S, et al. A randomized placebo controlled trial of preoperative tranexamic acid among women undergoing elective cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131:265–268. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.05.027.
38. Sujata N, Tobin R, Kaur R, Aneja A, Khanna M, Hanjoora VM. Randomized controlled trial of tranexamic acid among parturients at increased risk for postpartum hemorrhage undergoing cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;133:312–315. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.09.032.
39. Sentilhes L, Daniel V, Darsonval A, Deruelle P, Vardon D, Perrotin F, et al. Study protocol. TRAAP – TRANexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery : a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:135. doi: 10.1186/s12884-015-0573-5.
40. Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG.* 2016;123(11):1745–1752. doi: 10.1111/1471-0528.14267.
41. Sentilhes L, Merlot B, Brun S, Madar H, Deneux-Tharoux C. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials: A publication very welcome. *BJOG.* 2017;124:982. doi: 10.1111/1471-0528.14421.
42. Sentilhes L, Brun S, Madar H, Deneux-Tharoux C. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss at cesarean delivery: is evidence sufficient? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95:836. doi: 10.1111/aogs.12864. -
43. Sentilhes L, Brun S, Madar H, Deneux-Tharoux C. Tranexamic acid for prevention PPH: a promising drug but today only a promising drug. *Transfus Med Rev.* 2016;30:100. doi: 10.1016/j.tmr.2016.01.003. -
44. Sentilhes L, Deneux-Tharoux C. Prophylactic tranexamic acid in addition to uterotonics may prevent blood loss in vaginal and caesarean deliveries. *Evidence-based Medicine.* 2016;21:97. doi: 10.1136/ebmed-2016-110382. -



45. Alam A, Choi S. Prophylactic use of Tranexamic acid for postpartum bleeding outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfus Med Rev.* 2015;29:231–241. doi: 10.1016/j.tmr.2015.07.002. -
46. Skjeldestad FE, Oian P. Blood loss after cesarean delivery: a registry-based study in Norway, 1999—2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:76.e1–76.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.036. -
47. Sentilhes L, Vayssière C, Deneux-Tharaux C, Guy Aya A, Bayoumeu F, Bonnet MP, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;198:12–21. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.012.
48. Hofmeyr JG, Novikova N, Mathai M, Shah A. Techniques for cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:431–444. doi: 10.1016/j.ajog.2009.03.018. -
49. Hofmeyr GJ, Mathai M, Shah A, Novikova N. Techniques for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD004662. -
50. Anorlu RI, Maholwana B, Hofmeyr GJ. Methods of delivering the placenta at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD004737.
51. Deneux-Tharaux C, Sentilhes L, Maillard F, Closset E, Vardon D, Lepercq J, et al. Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR) *BMJ.* 2013;346:f1541. doi: 10.1136/bmj.f1541. -
52. Mavrides E, Allard S, Chandrachan E, Collins P, Green L, Hunt BJ, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists et al. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *BJOG.* 2016;124:e106–e149.
53. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists . Prevention and management of postpartum haemorrhage. Guidelines no. 52. London: RCOG; 2009.
54. Boulvain M, Senat MV, Perrotin F, Winer N, Beucher G, Subtil D. Et al; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9987):2600–2605. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61904-8.
55. Malan V, Bussièrès L, Winer N, Jais JP, Baptiste A, Le Lorc'h M, SAFE 21 Study Group et al. Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320:557–565. doi: 10.1001/jama.2018.9396.
56. Sénat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H, Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG) et al. Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical Trial. *JAMA.* 2018;319:1773–1780. doi: 10.1001/jama.2018.4072. -
57. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C, National Coordination Group of the National Perinatal Surveys Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to





2016: results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46:701–713. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.09.002. –

58. Deneux-Tharoux C, Dupont C, Colin C, Rabilloud M, Touzet S, Lansac J, et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2010;117:1278–1287. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02648.x.

59. Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS, Young DC, Liston RM, Baskett TF, Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2007;114:751–759. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01316.x. -