

NÍZKOMOLEKULOVÉ HEPARÍNY V TEHOTNOSTI, POČAS PÔRODU A V ŠESTONEDELÍ

M. HRTÁNKOVÁ¹, K. BIRINGER¹, K. LADIVEROVÁ¹, P. KASAJOVÁ¹, Z. LAUČEKOVÁ¹,
A. GONDOVÁ¹, J. SOKOL², J. DANKO¹

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS DURING PREGNANCY, LABOUR, AND PUERPERIUM

¹Gynekologicko-pôrodnická klinika JLF UK a UNM, Martin

Prednosta: prof. MUDr. J. Danko, CSc.

²Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Prednosta: prof. MUDr. P. Kubisz, DrSc.

SÚHRN

Hlavným použitím nízkomolekulových heparínov v antepartálnom, peripartálnom a postpartálnom období je profylaxia a liečba venózneho trombembolizmu, ktorý stále predstavuje významný faktor maternálnej morbidity a mortality. Práca uvádza prehľad poznatkov a odporúčaných postupov v manažmente prevencie pľúcnej embólie. Okrajovo sa dotýka aj možnosti použitia nízkomolekulárnych heparínov u žien s protetickou srdcovou chlopňou a u žien s opakovanými potratmi.

Kľúčové slová: LMWH, venózny trombembolizmus, trombofília, protetická srdcová chlopňa, habituálne potrácanie

SUMMARY

The main use of low molecular weight heparins in an antepartum, peripartum and postpartum period is the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism, which still represents a significant proportion of maternal morbidity and mortality. The present paper offers an overview of the latest knowledge and the recommended practices in the management of prevention of fatal pulmonary embolism. Moreover, it deals with the use of low molecular weight heparins in pregnant women with prosthetic heart valves and in women with recurrent miscarriage.

Keywords: LMWH, venous thromboembolism, thrombophilia, prosthetic heart valve, recurrent miscarriage

Slov. Gynek. Pôrod., 22, 2015, s. 181 – 184

ÚVOD

Nízkomolekulové heparíny (LMWH) sú spomedzi antikoagulačných prípravkov liekom voľby v tehotnosti^(1,2) a tehotenstvo je zároveň situáciou, keď sú LMWH odporúčané na použitie počas dlhého obdobia. Heparín totiž neprechádza placentou a je vhodnou alternatívou k prerorálnym antikoagulačným prípravkom, ktoré majú teratogénny efekt a významné riziko vzniku fetálnej hemorágie v 2. a 3. trimestri. LMWH sa v tehotnosti používajú na profylaxiu a liečbu venózneho trombembolizmu (VTE) a môžu byť použité na prevenciu systémovej embólie u žien s protetikou srdcovou chlopňou a u žien s anamnézou predchádzajúceho nepriaznivého výsledku tehotenstva. Medzi nežiaduce účinky heparínu zaraďujeme krvácanie, osteoporózu, trombocytopéniu indukovanú heparínom (HITT) a výskyt alergií vznikajúcich ako imunologická odpoveď na cudzí proteín. Klinická prax ukázala, že LMWH sú v porovnaní s nefrakcionovaným heparínom (UFH) bezpečnejším farmakom pre znížený výskyt krvácania, HITT a osteoporózy⁽³⁾. Ich ďalšími výhodami sú stabilná a predpovedateľná farmakokinetika a dlhší polčas rozpadu s potrebou menej častých injekcií počas dlhého obdobia podávania.

PROFYLAXIA VENÓZNEHO TROMBEMBOLIZMU

Napriek tomu, že celková incidencia fatálnej pľúcnej embólie v súvislosti s pôrodom od 50. rokov minulého storočia podstatne klesla, stále tvorí významnú časť matérnej úmrtnosti. Relatívne riziko VTE v tehotenstve stúpa 4-6-násobne, zvyšuje sa s gestačným vekom a maximum dosahuje prvé týždne po pôrode^(4,5,6,7,8). U väčšiny žien, ktoré zomreli na VTE v posledných desaťročiach, boli identifikované rizikové faktory^(9,10). Patrí k nim najmä vek matky nad 35 rokov, obezita a pôrod cisárskym rezom.

Podľa najnovších smerníc⁽¹¹⁾ vyžadujú antepartálnu tromboprofylaxiu najmä tehotné s anamnézou predchádzajúceho VTE, s trombofiliou, so špecifickými komorbidityami, po chirurgickom výkone a tehotné s prítomnosťou iných rizikových faktorov.

Najviac ohrozené sú pacientky s anamnézou predchádzajúceho VTE na dlhodobej orálnej antikoagulačnej terapii alebo s deficienciou antitrombínu alebo s antifosfolipidovým syndrómom. U týchto pacientok sú odporúčané vyššie dávky LMWH (50 %, 75 % alebo plná terapeutická dávka) počas celého antepartálneho obdobia. V prípade predchádzajúceho dlhodobého užívania orálnych antikoagulačných prípravkov sa odporúča prejsť na LMWH najneskôr do 6. týždňa tehotnosti. V prípade rodičiek s deficienciou antitrombínu a predchádzajúcou VTE v anamnéze sa vyžaduje aj monitorovanie aktivity anti-Xa s cieľovou hodnotou najvyššej aktivity 0,5-1 IU/ml (najvyššia aktivita po 4 hodinách) a náhrada antitrombínu po rozbehnutí pôrodu alebo pred cisárskym rezom.

Pacientky s rekurentným VTE v anamnéze môžu v osobitých prípadoch vyžadovať vyššie dávky LMWH. V prípadoch jedného predchádzajúceho VTE, idiopatického/nevyprovokovaného alebo vzniknutého v súvislosti s estrogénom

(hormonálna antikoncepcia, tehotenstvo), dehydratáciou, so systémovou infekciou, prípadne s dlhodobým cestovaním postačujú profylaktické dávky LMWH počas celého antepartálneho obdobia. Pri jednorazovom VTE provokovanom veľkým chirurgickým výkonom u žien bez iných rizikových faktorov možno profylaxiu LMWH začať až od 28. týždňa tehotnosti.

Osobitú skupinu predstavujú ženy s asymptomatickou trombofiliou. Medzi vysokorizikové trombofilie sa radí deficiencia antitrombínu, deficiencia proteínu C a S, homozygotné mutácie faktora V Leiden, homozygotné mutácie protrombínového génu alebo ich heterozygotné kombinácie. U týchto žien je odporúčaná profylaxia LMWH počas celého antepartálneho obdobia. Pri nízkorizikových trombofiliách (heterozygotné mutácie faktora V Leiden, heterozygotné mutácie protrombínového génu, antifosfolipidové protilátky) môže byť profylaxia LMWH indikovaná len posledných 10 dní, v prípade ďalších rizikových faktorov je nutná dlhšie obdobie.

LMWH profylaxia je počas celej antepartálnej periódy odporúčaná aj ženám s intravenóznou aplikáciou drog, malignitou, so srdcovým zlyhaním, s aktívnym systémovým lupus erythematosus, nešpecifickým zápalovým ochorením čreva, so zápalovou polyartropatiou, s nefrotickým syndrómom, cukrovkou I. typu s nefropatiou a u žien s drepanocytózou. V prípade ovariálneho hyperstimulačného syndrómu sa vyžaduje profylaxia LMWH počas prvého trimestra a v prípade hospitalizácie pre hyperemézu by mala byť tromboprofylaxia indikovaná, kým sa problém nevyrieši.

Medzi ďalšie antepartálne rizikové faktory patrí obezita (body mass index – BMI > 30 kg/m²), vek nad 35 rokov, parita ≥ 3, fajčenie, varixy nad kolenom alebo s flebitídou/edémom/kožnými zmenami, preeklampsia, imobilita (napr. paraplégia, panvová bolesť so znížením mobility), idiopatická trombembólia alebo trombembólia provokovaná estrogénmi u prvostupňových príbuzných, nízkoriziková trombofilia (heterozygotné mutácie faktora V Leiden, heterozygotné mutácie protrombínového génu, antifosfolipidové protilátky), viacplodové tehotenstvo, in vitro fertilizácia, techniky asistovanej reprodukcie a tranzientné faktory (dehydratácia/hypereméza, systémová infekcia, cestovanie na väčšiu vzdialenosť). Tehotné so 4 a viac uvedenými rizikovými faktormi si vyžadujú tromboprofylaxiu počas celého antepartálneho obdobia. Ženám s tromi uvedenými rizikovými faktormi sa odporúča profylaxia LMWH od 28. týždňa tehotnosti.

Samotný pôrod predstavuje riziko krvácania, preto sa tehotným odporúča, aby si v prípade jeho začiatku už ďalšiu dávku LMWH neaplikovali. V prípade elektívneho cisárskeho rezu by mala byť posledná profylaktická dávka podaná deň pred výkonom. Regionálna analgézia sa odporúča až 12 hodín po predchádzajúcej profylaktickej dávke a až 24 hodín po terapeutickvej dávke LMWH. Tromboprofylaxiu možno po pôrode začať hneď, ako je redukované bezprostredné riziko popôrodnej hemorágie. V prípade spinálnej anestézie počas pôrodu sa odporúča pokračovať s profylaxiou až po 4 hodinách, v prípade epidurálnej analgézie až 4 hodiny po vybratí epidurálneho katétra, ktorý by však nemal byť odstránený skôr než 12 hodín od poslednej analgetickej dávky.

Šesťtýždňová trombopropylaxia počas šestonedelia sa odporúča všetkým rodičkám, ktoré vyžadovali antepartálnu profylaxiu LMWH a taktiež rodičkám s asymptomatickou nízkorizikovou trombofiliou a rodinnou anamnézou VTE. Desaťdňová trombopropylaxia by mala byť aplikovaná aj rodičkám po cisárskom reze, s výnimkou elektívneho cisárskeho rezu, s BMI > 40 kg/m², po chirurgickej operácii v šestonedelí s výnimkou sutúry perinea a v prípade predĺženej hospitalizácie z dôvodu matky. Medzi ďalšie postpartálne rizikové faktory patrí obezita (BMI > 30 kg/m²), vek nad 35 rokov, parita ≥ 3, fajčenie, varixy nad kolenom alebo s flebitídou/edémom/kožnými zmenami, preeklampsia, imobilita (napr. paraplégia, panvová bolesť s redukciami mobility, cestovanie na dlhšiu vzdialenosť), rodinná anamnéza VTE, nízkoriziková trombofília, viacplodové tehotenstvo, elektívny cisársky rez, operačný vaginálny pôrod, systémová infekcia, predčasný pôrod v aktuálnej tehotnosti, pôrod mŕtveho dieťaťa v aktuálnej tehotnosti, protrahovaný pôrod (> 24 hodín) a popôrodná hemorágia (> 1 liter alebo podanie krvnej transfúzie). U žien s 2 a viac uvedenými rizikovými faktormi by mala byť indikovaná 10-dňová terapia. V prípade, že u rodičiek s 10-dňovou profylaxiou možno identifikovať 3 a viac uvedených rizikových faktorov, je odporúčané profylaxiu predĺžiť.

Dávkovanie LMWH je založené na aktuálnej hmotnosti pacientky (**tabuľka 1**). V prípade rodičiek so zhoršenou činnosťou obličiek by malo byť dávkovanie redukované. Pri profylaktických dávkach LMWH nie je nutné monitorovať aktivitu anti-Xa.

TERAPIA VENÓZNEHO TROMBEMBOLIZMU

Klinické symptómy hlbokkej žilovej trombózy zahŕňajú bolesť a opuch dolnej končatiny, obvykle unilaterálne, a bolesť v podbruší vzniknutú rozšírením trombu až do pelvických ciev alebo rozvojom kolaterálnej cirkulácie. Medzi klinické príznaky pľúcnej embólie patrí dyspnoe, bolesť hrudníka, hemoptýza, kolaps, pyrexia a leukocytóza. V tehotenstve sú však tieto príznaky nespoľahlivé a len u menšiny žien sa objektívnymi vyšetreniami potvrdí diagnóza VTE^(12,13).

Podľa najnovších smerníc⁽¹⁴⁾ by mala byť liečba LMWH začatá hneď pri podozrení na VTE a mala by pokračovať až do vylúčenia diagnózy objektívnymi vyšetreniami (kompresná duplexná ultrasonografia, skiagrafia hrudníka, elektrokardiogram, pľúcny angiogram počítačovou tomografiou, ventilačno-perfúzne pľúcne vyšetrenie) alebo až do výskytu kontraindikácií. Terapeutické dávky LMWH sa

nastavujú podľa hmotnosti ženy v skorej tehotnosti a doteraz nie je dostatočné množstvo dôkazov, či aplikovať LMWH raz denne, alebo ho rozdeliť do dvoch dávok. Odporúčané dávkovanie je 40 – 120 mg dvakrát denne alebo 60 – 180 mg raz denne pre enoxaparín, 5 000 – 12 000 IU dvakrát denne alebo 10 000 – 24 000 IU raz denne pre dalteparín, alebo 175 IU/kg raz denne pre tinzaparín. V prípade objektívne potvrdeného VTE by mala liečba zotrvať do konca tehotenstva, pokračovať by mala aspoň 6 týždňov postpartálne a celkovo by mala trvať najmenej 3 mesiace.

Rutinné monitorovanie aktivity anti-Xa je v prípade liečby VTE vyžadované len u žien s extrémnou hmotnosťou (pod 50 kg alebo nad 90 kg), so zhoršenou činnosťou obličiek alebo s rekurentným VTE.

V prípade masívnej pľúcnej embólie s kardiovaskulárnym zlyhávaním je preferovaný nefrakcionovaný heparín rovnako, ako keď sa objaví VTE v termíne pôrodu alebo u žien s vysokým rizikom krvácania. U tehotných žien, ktoré netolerujú heparín, sa odporúča použiť nové antikoagulačné prípravky (fondaparín, argatroban alebo r-hirudin). Pre nepriaznivé účinky na plod sa warfarín v antepartálnom období nepoužíva a postpartálne sa mu odporúča vyhnúť prvých 5 dní, v prípade žien s rizikom popôrodného krvácania aj dlhšie. Warfarín ani heparín nie sú kontraindikované pri dojčení.

PACIENTKY S PROTETICKÝMI SRDCOVÝMI CHLOPŇAMI

Všetky ženy s mechanickými protetickými srdcovými chlopňami si vyžadujú dlhodobú antikoagulačnú terapiu na prevenciu trombózy chlopne a systémovej embólie. Manažment počas tehotenstva však naďalej zostáva náročný a kontroverzný, pretože neexistuje ideálne antikoagulačné farmakum⁽¹⁵⁾. Antagonisty vitamínu K spôsobujú nazálnu hypopláziu, poškodenie epifýz, centrálného nervového systému, prípadne očné abnormality v prvom trimestri a zvýšené riziko fetálnej hemorágie a úmrtia plodu v druhom a treťom trimestri, avšak v prípade použitia LMWH bolo zaznamenaných viacero prípadov trombózy chlopne a následnej embólie^(16,17,18). Keďže väčšina embryopatií a fetopatií vzniká pri liečbe warfarínom až pri dávke nad 5 mg denne^(19,20), LMWH sú odporúčané počas prvého trimestra hlavne tým pacientkam, u ktorých by dávka warfarínu na dosiahnutie terapeutického INR (angl. International Normalised Ratio – medzinárodný normalizovaný pomer) presahovala hodnotu 5 mg. Aplikovaný by mal byť najmenej dvakrát denne a dávkovanie by malo byť upravené podľa aktivity anti-Xa s cieľom najvyššej hodnoty anti-Xa 0,8 – 1,2 IU/ml 4-6 hodín po aplikácii⁽¹⁵⁾.

PREVENCIA OPAKUJÚCICH SA POTRATOV A FETÁLNYCH STRÁT

Opakované potraty v prvom trimestri sú črtou antifosfolipidového syndrómu, ktorý je zodpovedný za viac než 20 % všetkých rekurentných abortov. Podľa hypotézy interferujú antifosfolipidové protilátky s trofoblastom a použitie heparínu zmierňuje tento dej inhibíciou aktivácie komplementu⁽²¹⁾.

Tabuľka 1. Dávkovanie LMWH podľa telesnej hmotnosti

Hmotnosť pacientky	Enoxaparín	Dalteparín	Tinzaparín
< 50 kg	20 mg	2 500 IU	3 500 IU
50 – 90 kg	40 mg	5 000 IU	4 500 IU
91 – 130 kg	60 mg	7 500 IU	7 000 IU
131 – 170 kg	80 mg	10 000 IU	9 000 IU
> 170 kg	0,6 mg/kg	75 IU/kg	75 IU/kg

Niektoré štúdie potvrdili vzťah opakovaných potratov s niektorými trombofiliami^(22,23). Napriek tomu u väčšiny žien zostáva príčina nejasná⁽²⁴⁾. Samotná antikoagulačná terapia je v prípade fetálnych strát nedostatočná a LMWH sa používajú súčasne s antitrombotickou terapiou. Niektoré klinické štúdie dokonca podporujú použitie samotného aspirínu^(25,26). Nedávne randomizované kontrolné štúdie nezistili zlepšenie tehotenských výsledkov u žien s idiopatickými opakovanými potratmi a úmrtiami plodov v prípade použitia aspirínu či už s LMWH, alebo bez nich^(27,28,29,30).

ZÁVER

Nízkomolekulové heparíny sú liekom voľby v profylaxii a terapii venózneho trombembolizmu. Napriek tomu, že celková incidencia fatálnej pľúcnej embólie v súvislosti s pôrodom od 50. rokov minulého storočia podstatne klesla, stále tvorí významnú časť maternálnej úmrtnosti. V posledných rokoch boli publikované nové odporúčania v manažmente jej prevencie týkajúce sa identifikácie rizikových pacientok, dávkovania, potreby monitorovania a dĺžky liečby. Tromboprofylaxia v prípade tehotných žien s protetickými srdcovými chlopňami zostáva naďalej kontroverzná a efekt nízkomolekulových heparínov v prípade opakovaných fetálnych strát je sporný.

Táto práca bola podporená projektom „Centrum excelentnosti pre perinatologický výskum“ (CEPV I) ITMS kód:26220120016, ktorý je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ a projektom APVV-0315-11.

LITERATÚRA

- GINSBERG, J.S., GREER, I., HIRSH, J.: Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest.*, 2001, 119(Supl. 1), 122-131.
- GREER, I., HUNT, B.J.: Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues. *Br. J. Haematol.*, 2005, 128(5), 593-601.
- PATEL, J.P., HUNT, B.J.: Where do we go now with low molecular weight heparin use in obstetric care? *J. Thromb. Haemost.*, 2008, 6(9), 1461-1467.
- HEIT, J.A., KOBBERVIG, C.E., JAMES, A.H., et al.: Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 143(10), 697-706.
- POMP, E.R., LENSELINK, A.M., ROSENDAAL, F.R., et al.: Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J. Thromb. Haemost.*, 2008, 6(4), 632-637.
- LIU, S., ROULEAU, J., JOSEPH, K.S., et al. HEALTH STUDY GROUP OF THE CANADIAN PERINATAL SURVEILLANCE SYSTEM: Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2009, 31(7), 611-620.
- VIRKUS, R.A., LOKKEGAARD, E.C., BERGHOLT, T., et al.: Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb. Haemost.*, 2011, 106(2), 304-309.
- SULTAN, A.A., WEST, J., TATA, L.J., et al.: Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br. J. Haematol.*, 2012, 156(3), 366-373.
- LEWIS, G.: Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer – 2003-2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London, CEMACH 2007, 267 s.
- CANTWELL, R., CLUTTON-BROCK, T., COOPER, G., et al.: Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG.*, 2011, 118(Supl. 1), 1-203.
- ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS: Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London, RCOG, 2015, 40 s.
- CHAN, W.S., RAY, J.G., MURRAY, S., et al.: Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162(10), 1170-1175.
- SHAHIR, K., GOODMAN, L.R., TALI, A., et al.: Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *AJR. Am. J. Roentgenol.*, 2010, 195(3), 214-220.
- ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS: Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Green-top Guideline No. 37b. London, RCOG, 2015, 32 s.
- NISHIMURA, R.A., WARNES, C.A.: Anticoagulation during pregnancy in women with prosthetic valves: evidence, guidelines and unanswered questions. *Heart.*, 2015, 101, 6, 430-435.
- YINON, Y., SIU, S.C., WARSHAFSKY, C., et al.: Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am. J. Cardiol.*, 2009, 104(9), 1259-1263.
- SILLESEN, M., HJORTDAL, V., VEJLSTRUP, N., et al.: Pregnancy with prosthetic heart valves – 30 years' nationwide experience in Denmark. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2011, 40(2), 448-454.
- BASUDE, S., HEIN, C., CURTIS, S.L., et al.: Low-molecular-weight heparin or warfarin for anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: what are the risks? A retrospective observational study. *BJOG.*, 2012, 119(8), 1008-1013.
- BIAN, C., WEI, Q., LIU, X.: Influence of heart-valve replacement of warfarin anticoagulant therapy on perinatal outcomes. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2012, 285(2), 347-351.
- MAZIBUKO, B., RAMNARAIN, H., MOODLEY, J.: An audit of pregnant women with prosthetic heart valves at a tertiary hospital in South Africa: a five-year experience. *Cardiovasc. J. Afr.*, 2012, 23(4), 216-221.
- GIRARDI, G., REDECHA, P., SALMON, J.E.: Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat. Med.*, 2004, 10(11), 1222-1226.
- ALFIREVIC, Z., ROBERTS, D., MARLEW, V.: How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2002, 101(1), 6-14.
- REY, E., KAHN, S.R., DAVID, M., et al.: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.*, 2003(361), 901-908.
- ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS: The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top Guideline No. 17. London, RCOG, 2011, 18 s.
- FARQUHARSON, R.G., QUENBY, S., GREAVES, M.: Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet. Gynecol.*, 2002, 100(3), 408-413.
- DERKSEN, R.H., KHAMASHTA, M.A., BRANCH, D.W.: Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis. Rheum.*, 2004, 50(4), 1028-1039.
- LASKIN, C.A., SPITZER, K.A., CLARK, C.A., et al.: Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J. Rheumatol.*, 2009, 36(2), 279-287.
- CLARK, P., WALKER, I.D., LANGHORNE, P.: SCOTTISH PREGNANCY INTERVENTION STUDY COLLABORATORS: SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood.*, 2010, 115(21), 4162-4167.
- KAANDORP, S.P., GODDIJN, M., VAN DER POST, J.A., et al.: Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 362(17), 1586-1596.
- VISSER, J., ULANDER, V.M., HELMERHORST, F.M., et al.: Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb. Haemost.*, 2011, 105(2), 295-301.

Adresa:

doc. MUDr. Kamil Biringer, PhD.
Gynekeologicko-pôrodnická klinika JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 01 Martin
e-mail: biringer@lefa.sk