

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej – nadroparyny wapniowej (*Fraxiparine*) w położnictwie i ginekologii

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

- **dr hab. Wiesława Bednarek**
I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
- **prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska**
Klinika Patologii Ciąży Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- **prof. dr hab. Jan Kotarski**
I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
- **prof. dr hab. Ewa Nowak-Markwitz**
Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- **prof. dr hab. Przemysław Oszukowski**
Klinika Perinatologii i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
- **prof. dr hab. Tomasz Paszkowski**
III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
- **prof. dr hab. Ryszard Poręba**
Katedra i Oddział Klinicznej Ginekologii i Położnictwa Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Tychach

- **prof. dr hab. Marek Spaczyński**
Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- **dr n med. Justyna Teliga-Czajkowska**
II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

na posiedzeniu dnia 22 lutego 2011 roku szczegółowo przeanalizował dostępną literaturę przedmiotu poświęconą nadroparynie wapniowej.

Wprowadzenie

Heparyny drobnocząsteczkowe są polisacharydami – glikozaminoglikanami o działaniu polegającym głównie na hamowaniu czynnika Xa (anty Xa) oraz trombiny (IIa). Zarejestrowana została w Polsce w 1990 roku. Nadroparyna wapniowa jest heparyną drobnocząsteczkową, w której stosunek działania anty-Xa do anty-IIa wynosi 2,5-4. Jej działanie przeciwzakrzepowe polega na hamowaniu wytwarzania trombiny i neutralizowaniu już wytworzonej. Okres półtrwania wynosi około 8-10 godzin. Jest to lek stosowany zarówno w profilaktyce jak i w leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych przez hamowanie procesu krzepnięcia.

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG w zakresie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej – nadroparyny wapniowej (*Fraxiparine*)...

Zastosowanie nadroparyny wapniowej w położnictwie

Ciąża i połóg to stan zwiększonego ryzyka mobilizacji procesu krzepnięcia, a tym samym choroby zakrzepowo-zatorowej (około 6x wyższe) oraz zatorowości płucnej. Zatorowość płucna występuje w ciąży z częstością 1/1000-3000 i jest najczęstszą przyczyną zgonów kobiet w tym okresie w krajach rozwiniętych. Zarówno w ciąży jak i w połogu, w obecności czynników ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej zaleca się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych oraz ze względu na niższą niż przy stosowaniu heparyny niefrakcjonowanej częstość występowania powikłań takich jak małopłytkowość, czy zaburzenia funkcji nerek.

Zastosowanie podczas ciąży

Już podczas pierwszego trymestru ciąży pojawia się mobilizacja układu krzepnięcia, co powoduje około 10-krotny wzrost ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, które najbardziej wzrasta w trzecim trymestrze ciąży i w okresie połogu. Przebycie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz wywiad położniczy obciążony: nadciśnieniem, zahamowaniem wzrostu wewnątrzmacicznego, wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, przedwczesnym oddzieleniem prawidłowo usadowionego łożyska, utratą wczesnych ciąż wskazuje na możliwość występowania trombofilii. Wśród czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wymienić należy trombofilie (mutacja czynnika V Leiden, niedobór białka C, S, mutacja G20210A genu protrombiny, iedobór antytrombiny III, nabytą hiperhomocysteinemię oraz niedobór reduktazy tetrahydrofolianowej [u homozygot], otyłość, zaawansowany wiek kobiety ciężarnej, żylaki kończyn dolnych, unieruchomienie ponad 12 godzin, operację cięcia cesarskiego (szczególnie ze wskazań nagłych), stan przedrzucawkowy, poród przedłużający się (>12 godzin), zakażenie uogólnione, odwodnienie.

Ciąża poprzez wyższe niż poza nią wartości stężeń czynnika VIII oraz fibrynogenu może indukować zjawisko tzw. heparynooporności.

W grupie niskiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (ciężarna <35 roku życia, bez współistnienia dodatkowych czynników ryzyka) profilaktyką jest wczesne uruchamianie oraz prawidłowa podaż płynów.

Ciężarne: powyżej 35 roku życia, otyłe, po operacji cięcia cesarskiego obarczone są **umiarkowanym** ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, a po przebytych incydencie zapalenia żył głębokich, zatorowości płucnej znajdują się w grupie **wysokiego** ryzyka.

Zarówno w grupie umiarkowanego jak i wysokiego ryzyka zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej. Leczenie heparyną drobnocząsteczkową nie jest przeciwwskazaniem do karmienia piersią.

Dawka nadroparyny wapniowej dla pacjentek z grupy umiarkowanego ryzyka wynosi 0,3ml (2850 j.m. anty-Xa) 1x na dobę, a dawka dla pacjentek z grupy wysokiego ryzyka od 0,4 ml (3800 j.m. anty-Xa) do 0,6ml (5700 j.m. anty Xa) 1x na dobę (w zależności od tego, czy pacjentka waży mniej, czy więcej niż 70 kg).

Poród drogami natury

Zalecane jest podawanie dawki profilaktycznej heparyny drobnocząsteczkowej u kobiet, u których występują co najmniej dwa czynniki ryzyka aż do zakończenia połogu lub do powrotu do normalnej aktywności ruchowej.

Cięcie cesarskie

Wskazane jest zastosowanie dawki profilaktycznej w przypadku cięcia wykonywanego ze wskazań nagłych oraz przy współistnieniu innych czynników ryzyka, przynajmniej do czasu wypisania ze szpitala i pełnego powrotu do normalnej aktywności ruchowej.

Ciąża

U kobiet z **potwierdzoną trombofilią**: zaleca się podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej przez okres ciąży oraz kontynuację terapii heparyną aż do zakończenia połogu.

U ciężarnych **leczonych wcześniej przeciwzakrzepowo doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi** po przebytych incydencie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub z powodu trombofilii zaleca się kontynuację leczenia przeciwzakrzepowego heparyną drobnocząsteczkową w dawkach leczniczych aż do zakończenia ciąży oraz kontynuację leczenia lekami doustnymi po porodzie.

Po **przebytych jednym incydencie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej** u ciężarnych zaleca się stosowanie dawek profilaktycznych heparyny drobnocząsteczkowej i kontynuację tej terapii przez okres 6 tygodni od porodu.

Kobiety ciężarne **po przebytych co najmniej dwóch incydentach żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, które nie były podczas ciąży leczone przeciwzakrzepowo**, powinny otrzymywać dawkę profilaktyczną heparyny drobnocząsteczkowej, natomiast po porodzie zaleca się zastosowanie dawki terapeutycznej przez okres 6 tygodni.

Gdy u ciężarnej stwierdzono **przebytą idiopatyczną postacią żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, związaną z ciążą lub z przyjmowaniem hormonów sterydowych oraz obecność innych czynników ryzyka** zaleca się włączenie podczas ciąży wyższej profilaktycznej dawki heparyny drobnocząsteczkowej oraz kontynuowanie terapii podczas połogu za pomocą dawki leczniczej.

Po przebytych incydencie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zaistniałej na skutek obecnie niewystępującego ryzyka oraz braku innych czynników ryzyka zaleca się włączenie podczas ciąży dawki profilaktycznej heparyny drobnocząsteczkowej i kontynuację tego sposobu leczenia aż do 6 tygodni po porodzie.

U kobiet z **rozpoznanym zespołem antyfosfolipidowym oraz utratami wczesnych ciąż** w przeszłości zaleca się stosowanie dawki profilaktycznej heparyny drobnocząsteczkowej oraz małych dawek kwasu acetylosalicylowego i kontynuację leczenia do 6 tygodni po porodzie heparyną. W przypadku współistnienia zakrzepicy żyłnej zaleca się stosowanie dawek leczniczych heparyny drobnocząsteczkowej podczas ciąży i połogu.

U ciężarnych z rozpoznaną podczas ciąży żylną chorobą zakrzepowo-zatorową zaleca się podawanie leczniczych dawek heparyny drobnocząsteczkowej do zakończenia ciąży oraz 6 tygodni po porodzie.

W ciąży należy rozważyć monitorowanie leczenia za pomocą oznaczania aktywności anty-Xa 4 godziny po podaniu heparyny. Prawidłowa aktywność przy podawaniu heparyny raz na dobę powinna wynosić 0,6-1,0 j.m./ml.

Stosowanie nadroparyny wapniowej jest przeciwwskazane w przypadku nadwrażliwości na lek oraz małopłytkowości od niej zależnej. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek dawkę profilaktyczną nadroparyny wapniowej należy zredukować o 25-33%. Stosowanie dawek leczniczych jest w tej sytuacji przeciwwskazane. Przy długotrwałym stosowaniu nadroparyny wapniowej zaleca się kontrolę stężenia potasu ze względu na ryzyko hiperkaliemii.

Przy zastosowaniu dawek terapeutycznych nadroparyny wapniowej należy rozważyć, czy istnieją przeciwwskazania do zastosowania znieczulenia przewodowego z pozostawieniem cewnika.

Zastosowanie nadroparyny wapniowej w ginekologii i ginekologii onkologicznej

Profilaktyka żylnych chorób zatorowo-zakrzepowych (ŻChZZ) u chorych poddanych zabiegom ginekologicznym.

Zator płucny (ZP) oraz zakrzepica żył głębokich (ZŻG) są często spotykanymi powikłaniami zakrzepowymi u kobiet poddanych operacjom ginekologicznym. Częstość występowania ZŻG u kobiet operowanych na drodze laparotomii wynosi od 15% do 40%. Asymptomatyczna ZŻG, a więc nie leczona, może prowadzić do ZP, który jest powikłaniem śmiertelnym u 11-12% chorych. U każdej kobiety, u której planowany jest zabieg w obrębie miednicy małej, powinno się ocenić ryzyko ŻChZZ i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Do czynników ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u kobiet należą: przebyty incydent ŻChZZ, obecność nowotworu złośliwego, wiek, terapia hormonalna zawierająca estrogeny lub SERM, niewydolność krążenia, zespół nerczycowy, otyłość, palenie papierosów, żyłaki kończyn dolnych, wrodzone lub nabyte trombofilie, oraz długotrwałe unieruchomienie. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ u chorych poddawanych operacji zależy także od rozległości zabiegu, czasu jego trwania oraz rodzaju znieczulenia.

American College of Obstetricians and Gynecologists proponuje stosowanie podziału chorych na 4 grupy w zależności od rodzaju planowanego zabiegu, wieku oraz wymienionych wyżej czynników ryzyka. (Tabela I).

Histerektomia jest traktowana jako duża operacja ginekologiczna.

U wszystkich chorych zakwalifikowanych do profilaktycznego podawania heparyny drobnocząsteczkowej można także rozważyć kompresję kończyn dolnych lub pończochy o stopniowanym ucisku.

Wykonywanie zabiegu ginekologicznego w znieczuleniu przewodowym zmniejsza ryzyko powikłań zakrzepowych o 50%.

Tabela I. Stopień ryzyka ŻChZZ.

| Stopień ryzyka | Definicja |
|----------------|---|
| Niski | Zabieg trwający <30min. u chorych <40 r.ż., bez czynników ryzyka. |
| Średni | Zabieg trwający <30min. u kobiet z czynnikami ryzyka lub u kobiet w wieku 40-60 lat bez czynników ryzyka. Duży zabieg u kobiet <40 r.ż. bez czynników ryzyka. |
| Wysoki | Zabieg trwający <30min. u kobiet >60-letnich bez czynników ryzyka. Duża operacja ginekologiczna u chorych >40-letnich bez lub z czynnikami ryzyka. |
| Bardzo wysoki | Duża operacja ginekologiczna u chorych >60-letnich z przebyłym wcześniej epizodem ŻChZZ, trombofilią lub rozpoznanym nowotworem złośliwym. |

Jeżeli chora otrzymywała wcześniej heparyny drobnocząsteczkowe to operacje w znieczuleniu przewodowym zaleca się wykonać po 18 godzinach od ostatniej dawki leku.

Antykoncepcja hormonalna powinna być odstawiona 4 tygodnie przed planowanym dużym zabiegiem ginekologicznym. Nie jest konieczne odstawienie hormonalnej terapii zastępczej przed planowanym, nawet dużym zabiegiem ginekologicznym u chorych bez czynników ryzyka.

Należy pamiętać, że wiele leków lub suplementów diety może interferować z antykoagulantami i osłabiać ich działanie (koenzym Q10, sok żurawinowy i grejfrutowy, czosnek, imbir, glukozamina, zielona herbata, melatonina, omega-3-nienasycone kwasy tłuszczowe pochodzenia rybnego, papaja, i inne). Niezwykle ważne jest przeprowadzenie szczegółowego wywiadu z chorymi.

W literaturze przedmiotu brak jest danych z badań klinicznych określających precyzyjnie czas rozpoczęcia profilaktyki przeciwzakrzepowej. Dawka profilaktyczna wynosi 0,3ml (2850 j. anty-Xa). Pierwszą dawkę należy podać 2-4 godzin przed zabiegiem. Okres czasu, w którym powinna być stosowana profilaktyka heparyną drobnocząsteczkową u chorych poddanych dużym zabiegom chirurgicznym powinien zostać ustalony indywidualnie w oparciu o ocenę czynników ryzyka.

Profilaktyka żylnych chorób zatorowo-zakrzepowych (ŻChZZ) u chorych na nowotwory złośliwe narządów płciowych

Choroba zakrzepowa występuje 2-7 razy częściej u chorych na nowotwór złośliwy. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, wklajająca chorobę nowotworową, zwiększa ryzyko śmierci u chorych zarówno z powodu epizodów zakrzepicy (47-krotnie) jak również z powodu samej choroby nowotworowej.

Najczęściej u chorych na nowotwory rozpoznajemy epizody zakrzepicy żylnych, ale u tych chorych istnieje zwiększone ryzyko także zatorów tętnicznych. Chorzy na nowotwór złośliwy stanowią 20%, a leczeni chemioterapią 13% wszystkich chorych na ŻChZZ.

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG w zakresie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej – nadroparyny wapniowej (*Fraxiparine*)...

Choroba zakrzepowa jest częstym zespołem paraneoplastycznym i w wielu przypadkach objawy zakrzepicy, szczególnie jeśli się pojawią u osoby bez czynników ryzyka, wyprzedzają o kilka tygodni lub miesięcy rozpoznanie nowotworu złośliwego. Uważa się, że aktywacja procesów koagulacyjnych promuje wzrost guza oraz angiogenezę.

Wyróżnia się szereg czynników ryzyka u chorych na nowotwory narządów płciowych, u których istnieje znacznie zwiększone ryzyko choroby zakrzepowej. Należy do nich szereg czynników epidemiologicznych (wiek >65 r.ż., rasa czarna - w przypadku raka *endometrium* i jajnika, otyłość, przebyta żylna lub tętnicza choroba zakrzepowa), związanych z nowotworem (stopień zaawansowania, lokalizacja, budowa histologiczna, czas jaki upłynął od postawienia rozpoznania) oraz związanych z leczeniem, do których należą: stosowanie chemioterapii, hormonoterapii, radioterapii, obecność cewników w żyłach, leczenie krwią i stosowanie erytropoetyny.

U chorych z zaawansowanym rakiem jajnika ŻChZZ rozwija się u 3-25% kobiet, z rakiem *endometrium* u 2,5%-14%, a z rakiem szyjki macicy u około 3%. Obecność odległych przerzutów lub zajęcie całej jamy brzusznej przez proces nowotworowy są szczególnie niekorzystnymi czynnikami rozwinięcia się ŻChZZ. Ryzyko zakrzepicy jest największe w momencie rozpoczęcia leczenia. Stosowanie chemioterapii (szczególnie cisplatyny, wepesidu i kładrybiny w monoterapii oraz wszystkich schematów wielolekowych) zwiększa ryzyko od 2 do 6 razy.

Należy także zwrócić uwagę na chore, które są leczone czynnikami antyangiogennymi (talidomid, lenalidomid) w połączeniu z chemioterapią lub ze steroidami, kiedy ryzyko ŻChZZ może wynosić nawet 75% oraz na chore leczone przeciwciałami (bewacizumab – ryzyko 21%). W grupie wysokiego ryzyka są kobiety, które otrzymują w sposób długotrwały tamoksifen. Radioterapia stosowana oddzielnie, bez chemioterapii, tylko nieznacznie zwiększa ryzyko zakrzepicy. W analizie wykonanej przez *Cochrane Library* wykazano, że stosowanie licznych transfuzji oraz leczenie epoetyną lub darbopoetyną jest związane ze znacząco większym ryzykiem ŻChZZ. Rola czynników wzrostu kolonii granulocytów nie jest w tym względzie jasna.

Do markerów biochemicznych, które mogą sugerować duże zagrożenie zakrzepicą (i niekorzystne rokowanie) u chorych na nowotwory narządów płciowych należą: liczba leukocytów (ponad 11 tysięcy/mm³), trombocytów (ponad 350 tysięcy/mm³) oraz stężenie hemoglobiny (poniżej 10g/dL), podwyższone stężenie D-dimerów i białka C-reaktywnego przed rozpoczęciem leczenia.

Randomizowane badania kliniczne przeprowadzone dotychczas u chorych na nowotwory obejmowały podawanie nadroparyny wapniowej (badanie FX 140, badanie MALT), enoksaparyny (badanie MEDENOX), dalteparyny (badanie CLOT, PREVENT) i fondaparinuxu (badanie ARTEMIS).

W badaniu z nadroparyną wapniową (MALT) uzyskano znamiennej statystycznie redukcję śmiertelności i wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu do *placebo*. Odsetek powikłań krwotocznych nie różnił się znamiennej pomiędzy grupami. W badaniu FX 140 uzyskano porównywalną częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych po resekcji jelita z powodu raka w grupie, otrzymującej profilaktycznie nadroparynę wapniową i enoksaparynę. W grupie nadroparyny wapniowej obserwowano jednak znamiennej mniej powikłań krwotocznych.

Nierozstrzygniętą dotychczas kwestią jest czas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych u chorych leczonych chemioterapią.

W jedynym dotychczas opublikowanym randomizowanym badaniu klinicznym (PROTECHT) stosowano nadroparynę wapniową przez cały okres leczenia chemioterapią ambulatoryjnie i wyliczono ryzyko epizodu ŻChZZ na 2,1% w porównaniu do 3,9% w grupie nieleczonej (różnica istotna statystycznie). Ryzyko krwawienia w obu grupach było podobne.

U pacjentek poddawanych dużym operacjom ginekologicznym z powodów onkologicznych zaleca się wydłużenie czasu trwania profilaktyki heparynowej do 4 tygodni oraz zwiększenie dawki heparyny drobnocząsteczkowej. Można rozważyć stosowanie ciągłej nadroparyny wapniowej u chorych poddawanych chemioterapii, szczególnie przy współistnieniu wielu czynników ryzyka ŻChZZ.

Żaden z członków panelu ekspertów nie zgłasza konfliktu interesów w związku z powstaniem niniejszego opracowania.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Piśmiennictwo

- Musiak J. Zespół antyfosfolipidowy i profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Medycyna praktyczna. Ginekologia i położnictwo*. 2004, 36, 81-85.
- Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w położnictwie i ginekologii. *Ginekol Pol*. 2010, 81, 311-314.
- Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Medycyna Praktyczna*. 2009, 5, suppl., 51.
- Urbanek T, Złajka D. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w ciąży. *Przegl Gin Pol*. 2006, 6, 295-302.
- Heit J, Kobbervig C, James A, [et al.]. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum : a 30 year population – based study. *Ann Intern Med*. 2005, 143, 697-706.
- Ray J, Chan W. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obst Gynecol Surv*. 1999, 54, 265-271.
- Kwaśniewska A. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa u kobiet ciężarnych. W: Schorzenia układu sercowo-naczyniowego w ciąży. Red. Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Lublin: *Bifolium*. 2007, 187-195.
- Andersen A, Berthelsen J, Berghold T. Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010, 89, 15-21.
- Walker I. Exogenous sex hormones and thrombophilia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006, 33, 467-79.
- Clara P, Klerk W, [et al.]. The Effect of Low Molecular Weight Heparin on Survival in Patients With Advanced Malignancy. *J Clin Oncol*. 2005, 23, 2130-2135.
- Simmons G, Laporte S, Mismetti P, [et al.]. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850IU (0.3mL) vs. enoxaparin 4000IU (40mg)\0 in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Hemost*. 2006, 4, 1693-1700.
- Agnelli G, Gussone G, Bianchini C, [et al.]. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: PROTECHT (PROphylaxis of ThromboEmbolicism during CHemoTherapy) a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2009, 10, 943-949.
- Makatsaria A, Bitsadze V, Dolgushina N, [et al.]. Use of the low-molecular-weight heparin nadroparin during pregnancy. A review. *Curr Med Res Opin*. 2003, 19, 4-12.
- Daskalakis A, Antsaklis A, Papageorgiou J, Michalakis S. Thrombosis prophylaxis after treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997, 74, 165-167.
- Lee J, Park N, Keum D, [et al.]. Low molecular weight heparin treatment in pregnant women with a mechanical heart valve prosthesis. *J Korean Med Sci*. 2007, 22, 258-261.
- Ruffatti A, Favaro M, Tonello M, [et al.]. Efficacy and safety of nadroparin in the treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. *Lupus*. 2005, 14, 120-128.