



Бемипарин в профилактике привычного невынашивания, ассоциированного с антифосфолипидным синдромом

Привычное невынашивание (ПН) традиционно определялось как 3 или более последовательных выкидышей в период до 20 нед после последней менструации [1]. Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) недавно опубликовала данные, согласно которым причины повторных фетальных потерь у женщин с ≥ 2 и 3 выкидышами в анамнезе не различаются [2]. ПН имеют около 1% женщин, пытающихся забеременеть; если определять ПН как 2 и более выкидыша в анамнезе, эта цифра увеличится до 5% [3]. Примерно в половине случаев этиологию ПН установить не удается [4]. Обследование с целью установления причины ПН, как правило, начинают после третьего выкидыша, в некоторых клинических центрах – после второго, учитывая значительное повышение вероятности невынашивания следующей беременности [5].

В протоколе обследования и медицинского ведения ПМ, разработанном Специализированной группой по ранним срокам беременности (SIGEP) Европейского общества репродуктологии человека (ESHG) и основанном на результатах недавно опубликованных крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализе, указывается, что первичное обследование пары с ПН должно включать сбор акушерского, семейного и токсикологического анамнеза, расчет индекса массы тела, общий анализ крови, тестирование на антифосфолипидные антитела (aPL), определение кариотипа родителей, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и/или гистеросальпингографию [6]. Связь между потерями беременности и аутоиммунными нарушениями наиболее очевидна при наличии aPL – волчаночного антикоагулянта и антикардиолипидных антител [7]. Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антифосфолипидных антител и по крайней мере одного клинического проявления, наиболее часто – венозного или артериального тромбоза и повторных фетальных потерь. Этот синдром может развиваться самостоятельно или в сочетании с заболеваниями соединительной ткани, в частности системной красной волчанкой (СКВ) [8]. Кроме того, АФС может присутствовать на фоне различных, в основном аутоиммунных, заболеваний [9].

Традиционно считалось, что потери беременности, ассоциированные с aPL, связаны с тромбозом маточно-плацентарных сосудов [10]; тем не менее у беременных с aPL тромбоз не является ни универсальным, ни специфическим симптомом [11].

Ведение АФС направлено преимущественно на антикоагуляцию. Имеются доказательства, что эта терапевтическая стратегия сегодня является наиболее эффективной; однако в медицинских кругах продолжаются дискуссии относительно интенсивности и продолжительности антикоагуляции, при различных подтипах АФС. Единого алгоритма ведения АФС в настоящее время не существует [12]. Предлагалось применять различные препараты и методы лечения; при АФС, ассоциированном с повторными потерями беременности, в качестве препаратов выбора используются гепарин и аспирин [13].

Dawes и соавт. [14] продемонстрировали, что низкомолекулярные гепарины (НМГ) могут быть более эффективными, чем нефракционированный гепарин (НФГ), благодаря лучшей абсорбции после подкожного введения и более длительному периоду полужизни в кровотоке. По данным Dulitzki и соавт. [15], НМГ играют важную роль в лечении АФС при беременности, поскольку ассоциируются с меньшими кровопотерями как при вагинальных, так и при абдоминальных родоразрешениях.

С целью предотвращения выкидышей, связанных с АФС, использовались различные представители класса НМГ в монотерапии и в комбинации с аспирином, при разных условиях и с переменными результатами. В настоящем исследовании для профилактики ПН вследствие АФС впервые применен НМГ второго поколения бемипарин.

Главной задачей исследования было сравнить частоту живорождений у женщин с ПН, вызванным АФС, при лечении НМГ или низкодозовым аспирином (НДА) в монотерапии (первичная конечная точка). Вторичными конечными точками были акушерские осложнения, фетальные и материнские неблагоприятные события в обеих группах лечения.

Материал и методы

Исследование проводилось в Центре обучения материнству (г. Эрбиль, Ирак) в период с 15 сентября 2007 г. по 1 августа 2010 г.

В исследование включали женщин, соответствующих следующим критериям: возраст 18–42 года на момент обращения; ≥ 2 необъяснимых спонтанных прерываний беременности до 20-й недели гестации; персистирующее наличие антикардиолипидных антител и/или волчаночного антикоагулянта при 2 обследованиях с интервалом 8 нед.

[†] В Украине – Цибор, «Берлин-Хеми».

Критериями исключения были СКВ, пептическая язвенная болезнь, гиперчувствительность к аспирину или гепарину (по данным медицинской карты пациентки), текущая антикоагулянтная терапия по поводу ранее диагностированной венозной тромбоэмболической болезни, несогласие пациентки на участие.

Случаи с СКВ не включались в исследование потому, что беременные с СКВ имеют повышенный риск осложнений гестации и обычно получают терапию несколькими лекарственными препаратами в зависимости от вовлеченных органов и систем (пациенткам, нуждающимся в лечении варфарином или циклофосфамидом, беременность противопоказана); они могут принимать нестероидные противовоспалительные препараты, противомаларийные средства, глюкокортикоиды, иммуносупрессанты (например, метотрексат) и должны находиться под медицинским наблюдением на протяжении всей беременности. СКВ во время беременности может обостряться и приводить к характерным осложнениям со стороны плода и новорожденного.

В исследование не включали женщин с другими (кроме АФС) причинами ПН. Синдром поликистозных яичников и дисфункцию щитовидной железы исключали с помощью соответствующих гормональных исследований, анатомические причины ПН – на основании результатов УЗИ и/или гистеросальпингографии, инфекции влагалища – по данным бактериологического исследования мазка из шейки матки на микоплазму и уреаплазму. Для исключения сахарного диабета (СД) как независимого фактора риска ПН в подозрительных случаях проводили тест на толерантность к глюкозе. Анализ кариотипа обоих родителей осуществлялся в местной лаборатории (кроме случаев, когда он был проведен родителями ранее за границей).

Из исследования не был исключен 1 случай СД, так как он характеризовался строгим контролем глюкозы крови и высоким уровнем антикардиолипидных антител по данным 2 определений.

Лабораторные исследования

Для подтверждения диагноза АФС у участниц требовалась положительная серология, определенная как ≥ 1 положительный тест из нижеперечисленных по данным 2 исследований:

- антикардиолипидные антитела в умеренно высоких и высоких титрах, определенные с помощью стандартизованного иммуноферментного анализа (ELISA): >15 фосфолипидных единиц IgG (GPL) или >25 фосфолипидных единиц IgM (MPL);
- волчаночный антикоагулянт, определенный по пролонгированной фосфолипидзависимой коагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время, время формирования сгустка после добавления каолина, тест с разбавленным ядом гадюки Рассела, протромбиновое время), при этом пролонгированное время коагуляции не корректируется добавлением плазмы с очень низким содержанием тромбоцитов, но корректируется путем добавления фосфолипидов [16];
- анти- β_2 гликопротеин-1 IgG и/или IgM в сыворотке или плазме; этот изотип иммуноглобулинов также считается одним из критериев диагноза АФС, однако в настоящем исследовании он не определялся из-за недоступности метода в нашем городе; кроме того, одного клинического и одного лабораторного критерия достаточно для установления диагноза АФС.

Пациентки

В исследование включили 146 женщин с ПН, наблюдавшихся в Центре обучения материнству. Все участницы были обследованы с помощью клинических и лабораторных методов; были исключены все известные причины ПН, кроме АФС. Женщины получили инструкцию посетить клинику как можно скорее после задержки менструации. Участницам обеих групп рекомендовали пренатальный прием фолиевой кислоты. Исследование продолжалось около 3 лет. Большинство женщин за этот период забеременели; исключением стали 5 пациенток, которых направили в специализированное отделение по лечению бесплодия Центра обучения материнству. Пациентки, рандомизированные в группу НДА ($n=61$), начинали получать исследуемый препарат еще до наступления беременности (ожидалось, что в отсутствие контрацепции она наступит) и продолжали его прием до 36 нед гестации. Женщины группы бемипарина ($n=80$) начинали лечение после диагностики беременности. Последнюю в обеих группах

верифицировали по динамике уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (повышение в 2 определениях, проведенных с интервалом в 48 ч) либо по данным УЗИ, подтверждающего сердцебиение плода. Рандомизацию на группы терапии проводили в порядке обращения женщин с жалобами на ПН, соответствовавших критериям включения и исключения (первая пациентка – в группу НДА, следующая – в группу НМГ и т. д.; иногда после 2 случаев рандомизации в группу НМГ следовал 1 случай распределения в группу НДА).

Клиническое обследование

Всех женщин обеих групп обследовали каждые 6 недель на протяжении беременности. В обследование входили детальный сбор анамнеза, акушерское и общеклиническое обследование, заполнение специального акушерского опросника, оценка развития плода и самочувствия матери, наличия осложнений. Исходы родов выясняли у акушера по телефону. Наличие побочных эффектов исследуемых препаратов выясняли с помощью опросника.

Исследуемые препараты

Бемипарин натрия (Hibor[†], Laboratories Rovi Pharmaceuticals, Испания) от других НМГ отличается более низкой молекулярной массой (3600 Да) и более высоким соотношением анти-Ха/анти-Па активности (8:1). Пациенток группы НМГ обеспечили бемипарином (2500 МЕ анти-Ха/0,2 мл, раствор для инъекции в предварительно наполненных шприцах) и проинструктировали на предмет самостоятельного введения – подкожно в переднюю брюшную стенку или переднюю поверхность верхней части бедра 1 раз в день до 36 нед гестации.

НДА (Aspirin protect 100, таблетки, покрытые оболочкой; действующее вещество – ацетилсалициловая кислота 100 мг; Bayer) пациенткам соответствующей группы назначали еще до наступления беременности; прием препарата продолжался также до 36 нед гестации.

На протяжении исследования в обеих группах проводили мониторинг побочных эффектов, таких как гастрит, вагинальное кровотечение, экхимозы и разрыв плаценты.

Этическое одобрение

Исследование было одобрено научным комитетом при Центре обучения материнству. После всестороннего разъяснения целей исследования пациентки предоставили письменное информированное согласие на участие.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью Статистического пакета для социальных наук (SPSS, версия 18). Данные описывали в виде средних значений и стандартного отклонения для непрерывных переменных и в виде процентов для категориальных переменных. Различия между 2 средними значениями анализировали с помощью независимого t-теста. Для оценки равенства дисперсий использовали тест Левена. Различия между значениями в процентах анализировали с помощью теста χ^2 . Статистически значимым различие считали при $p < 0,05$.

Результаты

В целом в исследование включили 141 женщину; из них 61 пациентка получала НДА и 80 участниц – бемипарин. По основным исходным характеристикам (табл. 1), а также по количеству успешных родов в анамнезе (табл. 2) группы статистически не различались.

Таблица 1. Исходные характеристики пациенток			
Показатель	НДА	Бемипарин	p
Средний возраст, лет	30,61 $\pm$ 6,325	31,44 $\pm$ 5,811	0,425
Возрастные группы			
≤ 30 лет	32 (52,45%)	34 (42,5%)	
> 30 лет	29 (47,55%)	46 (57,5%)	
Время, прошедшее после последнего выкидыша			
≤ 3 лет	41 (67,21%)	58 (72,5%)	
< 3 лет	20 (32,79%)	22 (27,5%)	
Среднее количество выкидышей	3,41 $\pm$ 1,76	3,28 $\pm$ 1,72	
Количество родов в анамнезе			
≤ 1	35 (57,37%)	35 (43,75%)	
≥ 2	26 (42,63%)	45 (56,25%)	
Среднее количество родов в анамнезе	1,02 $\pm$ 1,478	1,29 $\pm$ 1,398	

Таблица 2. Распределение пациенток в зависимости от успешных родов в анамнезе						
	НДА		Бемипарин		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Родов в анамнезе нет	35	57,4	35	43,8	70	49,6
≥1 родов в анамнезе	26	42,6	45	56,3	71	50,4
Всего	61	100,0	80	100,0	141	100,0
Примечание: p=0,109						

Таблица 3. Распределение пациенток в зависимости от способа родоразрешения			
Способ родоразрешения	НДА	Бемипарин	p
Вагинальные роды	27 (61,36%)	44 (62,85%)	0,99
Кесарево сечение	17 (38,64%)	26 (37,15%)	
Разность средних	1±0,753	1,20±0,644	

Таблица 4. Распределение пациенток в зависимости от показаний к кесареву сечению				
	НДА		Бемипарин	
	п	%	п	%
Выкидыш или вагинальные роды	44	72,1	55	68,5
Показания к кесареву сечению				
Неправильное предлежание плода	4	6,6	7	8,8
Клинически узкий таз	1	1,6	5	6,3
Дистресс плода в родах	4	6,6	5	6,3
Затяжные роды	3	4,9	3	3,8
Отягощенный акушерский анамнез	2	3,3	3	3,8
Кесарево сечение в анамнезе	3	4,9	2	2,5
Всего	61	100,0	80	100,0

Успешно выносили беременность 44 пациентки в группе НДА и 70 пациенток из группы из бемипарина. Среди этих женщин примерно две трети (НДА – 61%, бемипарин – 63%) родили через естественный родовые пути (табл. 3), в остальных случаях было осуществлено абдоминальное родоразрешение. Показания к кесареву сечению, во всех случаях акушерские, приведены в таблице 4.

Тест Левена показал отсутствие различий между группами в отношении показаний к кесареву сечению (табл. 5).

Частота живорождений в группе бемипарина была значительно выше таковой в группе НДА (86,25 vs 72,13% соответственно); во всех случаях женщины родили одного ребенка (табл. 6). В то же время средний вес новорожденных был значительно ниже в группе НДА (табл. 6).

Нормализация веса в обеих группах с помощью теста Левена показала высокодостоверное различие в отношении возраста гестации и при этом отсутствие значимого различия по количеству родов в анамнезе (табл. 7).

В случаях неэффективности назначенного лечения происходил выкидыш до 10 нед гестации.

Таблица 5. Различие между двумя группами в отношении показаний к кесареву сечению									
	Тест Левена		t-Тест						
	F	знач.	t	df	знач. (2-ст.)	разн. ср.	SD	95% ДИ	
								от	до
С поправкой на равенство дисперсий	0,668	0,415	0,220	139	0,826	0,06332	0,28793	-0,50598	0,63261
Без поправки на равенство дисперсий			0,217	121	0,829	0,06332	0,29243	-0,51562	-0,64226
Примечания: F – квартиль F-теста; df – степень свободы; знач. – значимое значение; знач. (2-ст.) – двухстороннее значимое значение; разн. ср. – разность средних; SD – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал.									

Таблица 6. Распределение пациенток в зависимости от частоты живорождений и веса новорожденных			
	НДА	Бемипарин	p
Частота живорождений	44 (72,13%)	69 (86,25%)	0,045
Средний вес новорожденного, кг	2,323±1,5	3,129±1,263	0,001

Таблица 7. Нормализация веса новорожденных в зависимости от гестационного возраста и количества родов в анамнезе									
		Тест Левена		t-Тест					
		F	знач.	t	знач. (2-ст.)	разн. ср.	SD	95% ДИ	
								от	до
Гестационный возраст	С поправкой на равенство дисперсий	330	0	12,172	0	24,043	1,975	20,138	27,949
	Без поправки на равенство дисперсий			10,633	0	24,043	2,261	19,521	28,566
Количество родов в анамнезе	С поправкой на равенство дисперсий	0,104	0,747	-1,113	0,268	-0,271	0,244	-0,753	0,210
	Без поправки на равенство дисперсий			-1,105	0,271	-0,271	0,245	-0,757	0,215
Примечания: F – квартиль F-теста; знач. – значимое значение; знач. (2-ст.) – двухстороннее значимое значение; разн. ср. – разность средних; SD – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал.									

Осложнения со стороны матери и плода

У большинства пациенток обеих групп роды происходили после 37-й недели гестации. В 2 случаях в группе НДА и в 3 случаях в группе бемипарина имели место преждевременные роды (на 32-й неделе гестации; различие между группами недостоверно, p>0,05). Недоношенные дети были переведены в неонатальное отделение интенсивной терапии Центра обучения материнству и выписаны через 1 нед в удовлетворительном состоянии.

Случаев эмболических событий во время беременности и в послеродовом периоде не наблюдалось в обеих группах. У 1 пациентки, получавшей бемипарин, развилась тяжелая преэклампсия. Это была женщина 24 лет с длительным анамнезом СД (10 лет), у которых на протяжении предыдущих беременностей, завершившихся выкидышем в I триместре, глюкоза крови строго контролировалась. В исследовании пациентку включили на основании высоких уровней антикардиолипидных антител, свидетельствующих в пользу антифосфолипидной этиологии ПН.

В 5 случаях из 80 в группе бемипарина отмечен легкий экхимоз в месте инъекции.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что использование НМГ второго поколения (бемипарина) у пациенток с ПН вследствие АФС улучшает частоту живорождений по сравнению с таковой в случае применения НДА – данный показатель в группе бемипарина составил 86,25% по сравнению с 72,13% в группе НДА.

Сегодня стандартным лечением женщин с aPL и ПН является применение гепарина и НДА [17]. За последние 15 лет проведено несколько РКИ, в которых изучались НФГ и НМГ у пациенток с ПН вследствие АФС; независимо от aPL-статуса частота живорождений в различных исследованиях была сопоставимой и равнялась 71,1-84%. В то же время исходы данных РКИ значительно различались в группах монотерапии НДА, в которых частота живорождений варьировала от 42,2 до 80% [18].

Согласно результатам ряда исследований, лечение НМГ в комбинации с НДА можно рассматривать как стандартную терапию повторных потерь беременности вследствие aPL [19, 20]. Во всех этих испытаниях применялись НМГ первого поколения, такие как эноксапарин. Используя НМГ второго поколения бемипарин, мы ожидали получить результаты, сопоставимые с таковыми предыдущих исследований с НМГ.

Бемипарин – первый НМГ, который стал доступен для клинического применения в нашем городе в 2007 г.; до этого момента у нас была возможность применять только НФГ неизвестного происхождения, что обусловлено политическими проблемами Ирака.

Проведенное исследование мы рассматриваем как первую опубликованную работу по изучению эффективности и безопасности бемипарина, назначаемого беременным с момента верификации беременности до 36 нед гестации, при этом частота живорождений у женщин с АФС-ассоциированным ПН превысила 86%.

Значимые неблагоприятные события, связанные с терапией, отсутствовали в обеих группах. Это согласуется с результатами РКИ, проведенного Carl и соавт. с целью сравнения частоты живорождений у женщин с ПН и аутоиммунными или коагуляционными нарушениями, получавших гепарин + аспирин или монотерапию аспирином [19].

Средний вес новорожденных в настоящем исследовании был выше в группе бемипарина. Этот относительный по сравнению с НДА эффект требует дальнейшего изучения.

В отношении одного случая СД 1 типа, сочетавшегося с АФС, следует отметить, что СД 1 типа указывает на иммунный дисбаланс, который развивается в результате аутоиммунного процесса. По данным Mohamed и соавт. (2002), у пациентов с СД 1 типа определяются высокие уровни антикардиолипидных антител как маркер аутоиммунных нарушений [21]. У женщин с хорошим гликемическим контролем ПН может быть связана с другими типами аутоантител, что предстоит оценить в будущих исследованиях.

Настоящая работа имеет ряд ограничений, заслуживающих рассмотрения.

Критерием включения в исследование было наличие приобретенного

АФС, диагностируемого по наличию aPL, при этом диагностика врожденной тромбофилии не проводилась. По нашему мнению, у пациенток с ПН необходимо исследовать более широкий спектр аутоантител.

В исследование включали женщин с наличием анамнезе 2 и более выкидышей в I триместре, то есть с ПН, определенной по критериям ACOG [2], в то время как традиционное определение ПН подразумевает наличие 3 и более выкидышей [6]. Тем не менее исследования по ПН, в которых использовались различные протоколы лечения, показали отсутствие значимых различий в исходах у пациенток с ≥2 и 3 выкидышами в анамнезе [18, 22]. Примечательно, что в настоящем исследовании у женщин обеих групп с <3 и >3 выкидышами в анамнезе исходы беременности не различались.

Данное испытание было открытым РКИ; пациенток распределяли по группам лечения случайным образом, однако впоследствии они знали, в какую группу их распределили. Открытый дизайн исследования был выбран из этических соображений, чтобы беременные на протяжении 36 нед гестации не получали инъекции плацебо.

Выбор НДА в качестве препарата сравнения обусловлен тем, что это хорошо изученное антитромбоцитарное средство, использовавшееся в многочисленных исследованиях как в монотерапии, так и в комбинации с гепарином при ПН вследствие АФС; НДА применялся в группе активной терапии либо в контрольной группе для сравнения с НМГ.

Несмотря на высокую частоту живорождений, достигнутую в данном исследовании, необходимо провести более крупные испытания с целью сравнения бемипарина с активным контролем, а также с комбинацией бемипарин + НДА.

Выводы

Применение во время беременности НМГ второго поколения (бемипарина) вместо НДА с целью профилактики ПН у женщин с АФС является безопасным и эффективным методом, обеспечивающим высокую частоту живорождений при отсутствии каких-либо материнских и фетальных осложнений.

Литература

1. Bricker L., Farquharson G. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. Hum Reprod 2000; 17: 1345-1350.

2. Carson A., Branch W. Management of recurrent early pregnancy loss, Compendium selected publications, 2001. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC, pp 372-383.

3. Rai R., Regan L. Recurrent miscarriage. Lancet 2006; 368: 601-611.

4. Clifford K., Rai R., Waston H., Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. Hum Reprod 1994; 9: 1328-1332.

5. Clark A. Critically examining the immunologic causes of recurrent miscarriage. MedGenMed 1(3). Formerly published in Medscape Women's Health eJournal 1999; 4(3). Available at <http://www.medscape.com/veiwarticle/4053226>.

6. Jauniaux E., Farquharson G., Christiansen B., Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment for recurrent miscarriage. Hum Reprod 2006; 21 (9): 2216-2222. Advance Access originally published online on May 17, 2006.

7. Gautam A., Swati A. Low molecular weight heparin in immunological recurrent abortion – the incredible cure. J Assist Reprod Genet 2003; 20: 2.

8. John H. Antiphospholipid syndrome: an overview. Can Med Assoc J 2003; 168(13): 1675-1682.

9. Abaci A., Bober E., Yesikaya E., Bidec A., Cinaz P., Buyukgebiz A. Prevalence of anticardiolipin antibodies in type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis. Pol Arch Med Wew 2010; 120(3): 71-75.

10. De Wolf F., Carreras O., Moerman P., Vermynen J., Van A., Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. Am J Obstet Gynecol 1982; 142(7): 829-834.

11. Walport J. Pregnancy and antibodies to phospholipids. Ann Rheum Dis 1989; 48: 795-797.

12. Mehdi A., Uthman I., Khamashta M. Treatment of antiphospholipid antibody Syndrome. Int J Clin Rheumatol 2010; 5(2): 241-254.

13. Out J., Kooijman D., Bruinse W., Derksen H. Histopathological findings in placenta from patients with intra uterine fetal death and anti-phospholipids antibodies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 41: 179-186.

14. Dawes J., Bara L., Billaud E., Samma M. Relationship between biological activity and concentration of a low molecular weight heparin (PK 10169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. Haemostasis 1986; 16 (116): 122.

15. Dulitzki M., Pauzner R., Langevitz P., Many A., Schiff E. Low molecular weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. Obstet Gynecol 1996; 87: 380-383.

16. Asherson A., Cervera R., de Groot G. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus 2003; 12(7): 530-534.

17. Kuttah H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1584-1589.

18. Carla A., Karen A., Christine A., Mark R., Jeff S. et al. Low molecular weight heparin and aspirin loss: result from the randomized, controlled HepASA trial. J Rheumatol 2009. doi: 10.3899/jrheum.080763. Published online before print February 4.

19. Triolo G., Ferrante A., Ciccio F., Accardo-Palum A., Perino A. et al. Randomize study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum 2003; 48(3): 728-731.

20. Royal College of Obstetrician and Gynaecologists. The investigation and treatment of recurrent miscarriage [internet], Guideline No 17. London: RCOG Press, 2003 May [cited 2009 Feb 8]. 13 p.

21. Mohamed M., Abdou O., Assem M., Mustafa M., Soghier M. Anticardiolipin antibodies in children with insulin dependent diabetes mellitus. Metabolism 2002; 51: 1148-1152.

22. Stef K., Mariette G., Joris M., Van P., Barbara H. et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. N Engl J Med 2010; 362: 1586-1596.