

مقایسه پیامدهای بارداری هیپارین با وزن ملکولی کم با هیپارین شکسته نشده در درمان سقط مکرر ثانویه به سندرم آنتی فسفولیپید

محسن جانقربانی (PhD)*^۱، علی عباسی (MSc)^۲

۱- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- سازمان تامین اجتماعی استان قم

دریافت: ۹۱/۱۱/۲۷، اصلاح: ۹۱/۱۲/۱۶، پذیرش: ۹۲/۲/۱۱

خلاصه

سابقه و هدف: سندرم آنتی فسفولیپید اختلال خودایمنی سیستمیکی است که با ترومبوزهای شریانی و وریدی و پیامدهای ناخواسته بارداری مشخص می شود. هدف از مطالعه حاضر مقایسه نسبی کارایی و بی خطری هیپارین با وزن ملکولی کم با هیپارین شکسته نشده در درمان زنان باردار با سابقه سقط مکرر ثانویه به سندرم آنتی فسفولیپید است.

مواد و روشها: این مطالعه آینده نگر بر روی ۸۳ زن با سابقه ۳ بار یا بیشتر سقط قبل از هفته دهم بارداری و با آنتی بادی آنتی فسفولیپید مثبت انجام شد. به محض تشخیص بارداری هیپارین شکسته نشده (۵۰۰ واحد، دو بار در روز) یا هیپارین با وزن ملکولی کم (اناکساپارین ۴۰ میلی گرم، یکبار در روز) دریافت کردند. اطلاعات مربوط به این زنان از سامانه جامع اسناد پزشکی سازمان تامین اجتماعی استان قم استخراج شده است. سپس پیامد بارداری در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: در گروه هیپارین با وزن ملکولی کم ۴۲ زن (۹۵/۵٪) و در گروه هیپارین شکسته نشد ۳۴ زن (۸۷/۲٪) نوزاد زنده به دنیا آوردند ($P > 0.05$). تفاوت معنی داری در سن و وزن هنگام تولد در بین دو گروه دیده نشد. میانگین آپگار دقیقه ۵ در گروه دریافت کننده هیپارین با وزن ملکولی کم 7.7 ± 1.2 و در گروه دریافت کننده هیپارین شکسته نشده 7.7 ± 1.2 بود که از نظر آماری معنی دار ($P < 0.05$) ولی از نظر بالینی اهمیت چندانی نداشت.

نتیجه گیری: به نظر میرسد هر دو هیپارین با وزن مولکولی کم و هیپارین شکسته نشده در درمان زنان باردار با سابقه سقط مکرر ثانویه به سندرم آنتی فسفولیپید موثرند ولی هیپارین با وزن مولکولی کم نسبت به هیپارین شکسته نشده تا حدودی موثرتر به نظر می رسد، هرچند تفاوت آنها به سطح معنی داری آماری نرسید.

واژه های کلیدی: سقط مکرر، هیپارین با وزن ملکولی کم، هیپارین شکسته نشده، سندرم آنتی فسفولیپید.

مقدمه

سندرم فسفولیپید اختلال خودایمنی سیستمیکی است که با ترومبوزهای شریانی و وریدی و پیامدهای ناخواسته بارداری مشخص می شود (۱-۳). این سندرم با سقط راجعه و عوارض بارداری و زایمان نظیر تاخیر در رشد داخل رحمی جنین، زایمان زودرس، پره اکلامپسی و مرگ داخل رحمی به شدت همبستگی دارد. میزان ابتلا به سقط خودبخودی در مبتلایان به سندرم آنتی فسفولیپید بدون درمان مناسب تا ۹۰٪ برآورد شده است (۴و۵). تصور می شود اثرات سوء آنتی بادهای ضد فسفولیپید در تهاجم و افتراق تروفوبلاست، انفارکتوس های جفت، کاهش جریان خون جفت و ترمبوز، علت سقط های مکرر و عوارض بارداری همراه با سندرم آنتی فسفولیپید باشد (۶و۷). طی سه دهه گذشته درمانهای متعددی نظیر هیپارین شکسته نشده، هیپارین با وزن ملکولی کم، پلاسمافرز، کورتیکواستروئیدها، ایمونوگلوبولین داخل وریدی و آسپیرین با دوز کم

جهت درمان زنان باردار با سابقه سقط جنین مکرر ثانویه به سندرم فسفولیپید استفاده شده است (۶) و درباره استفاده از این داروها عقاید متفاوتی وجود دارد. یک متآنالیز شامل ۱۳ کارآزمایی شاهددار تصادفی شده گزینه های درمانی مختلف برای زنان باردار با سابقه سقط مکرر ثانویه به سندرم آنتی فسفولیپید نشان داد که ترکیب هیپارین شکسته نشده با آسپیرین با دوز کم بهترین گزینه درمانی است و سقط جنین را تا ۵۴٪ کاهش میدهد (۸). در دهه گذشته از هیپارین با وزن ملکولی کم بطور گسترده جهت پیشگیری و درمان مبتلایان به ترمبوز وریدی و شریانی استفاده شده است که کارایی و بی خطری آن بیشتر یا حداقل برابر با هیپارین شکسته نشده بوده است (۹و۱۰). در مطالعه ای که توسط Deruelle و همکاران انجام گرفت، ایمن بودن دارو را در دوران بارداری مورد تأیید قرار داد و نشان داد که استفاده از این دارو در دوران بارداری عوارض جانبی کمی بر روی

این مقاله حاصل پایان نامه علی عباسی دانشجوی کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی و طرح تحقیقاتی به شماره ۳۹۱۲۷۰ دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می باشد.

مسئول مقاله:

e-mail: Janghorbani@yahoo.com

دکتر: اصفهان، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، تلفن: ۰۳۱۱-۷۹۲۲۷۷۴

اصفهان و پس از بحث و توضیح طرح برای بیماران و کسب رضایت در آنها جهت شرکت در مطالعه و مرور پرونده های پزشکی آنها انجام گردید.

پس از شناسایی بیماران در سامانه جامع اسناد پزشکی سازمان تامین اجتماعی استان قم با آنها تماس گرفته شد و مصاحبه به عمل آمد. پرونده پزشکی تمام بیماران بررسی و صحت اطلاعات گردآوری شده تأیید گردید. افراد با سابقه ۳ بار یا بیشتر سقط خود بخودی قبل از هفته دهم بارداری، آنتی بادی کاردیولیپید یا فسفولیپید مثبت در ۲ آزمون با فاصله حداقل ۱۲ هفته (آنتی بادی کاردیولیپید و آنتی بادی های ضد بتا ۲ گلیکوپروتئین I؛ بالاتر از صدک ۹۹ یا بیش از ۴۰ واحد فسفولیپید IgM یا Igm مثبت (۲)، که علل آناتومیک با هیستروسالیپینوگرافی و علل اندوکراین با آزمونهای مربوطه رد شده باشد، سن بین ۱۸-۳۸ سال، شاخص توده بدن (وزن به کیلوگرم تقسیم بر مربع قد به متر) کمتر از ۳۰، وارد مطالعه شدند و افراد با ناهنجاری های کروموزومی، تغییر شکل رحم، باز بودن دهانه رحم، نقص در فاز لوتئال، آزمونهای عملکرد تیروئید غیر طبیعی، هیپر پرولاکتینمی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، ترومبوفیلی ارثی، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، سابقه ترمیوز وریدی یا شریانی، دیابت، بیماری کلیوی یا کبدی، زخم معده، حساسیت به هیارین شکسته نشده یا انوکسپارین از مطالعه خارج شدند. با توجه به بررسی های انجام شده در سیستم جامع اسناد پزشکی سازمان تامین اجتماعی استان قم و پیگیری موارد مثبت آنتی فسفولیپید، موارد دارای شرایط ورود به مطالعه شامل ۱۰۰ مورد بود. ۱۷ نفر از مادران بدلیل دارا بودن شرایط خروج از مطالعه، از مطالعه کنار گذاشته شدند و ۸۳ پرونده کامل از مادران در نظر گرفته شد که ۴۴ نفر هیارین با وزن ملکولی کم (انوکسپارین) و ۳۹ نفر هیارین شکسته نشده دریافت کرده بودند. داده های بدست آمده توسط نرم افزار SPSS/V18 و با استفاده از آزمونهای آماری T و Mann-Whitney و آزمون مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سن مادران مورد مطالعه در گروه هیارین شکسته نشده $29/5 \pm 5/2$ سال و در گروه دریافت کننده هیارین با وزن ملکولی کم $31 \pm 5/5$ سال بود که تفاوت سن دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۱). در گروه هیارین با وزن ملکولی کم ۴۲ زن ($95/5\%$) و در گروه هیارین شکسته نشده ۳۴ زن ($87/2\%$) نوزاد زنده به دنیا آوردند. در گروه هیارین با وزن ملکولی کم ۲ زن و در گروه هیارین شکسته نشده ۵ زن در طی نخستین سه ماهه بارداری سقط کردند. ۶ زن در گروه هیارین با وزن ملکولی کم و ۶ زن در گروه هیارین شکسته نشده نوزاد کمتر از ۲۵۰۰ گرم به دنیا آوردند. در گروه هیارین با وزن ملکولی کم ۳۴ زن ($77/3\%$) و در گروه هیارین شکسته نشده ۳۰ زن ($76/9\%$) با سزارین زایمان کردند. میانگین وزن نوزادان در مادران دریافت کننده هیارین با وزن ملکولی کم $2992/2 \pm 615/9$ گرم و در گروه دریافت کننده هیارین شکسته نشده $2982/3 \pm 647/9$ گرم بود که دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشتند. میانگین تعداد سقط ها در گروه دریافت کننده هیارین با وزن ملکولی کم $3/6 \pm 1/1$ و در گروه دریافت کننده هیارین شکسته نشده $3/7 \pm 0/8$ بود که تفاوت معنی داری بین این دو گروه مشاهده نشد. میانگین آپگار ۵ دقیقه در گروه دریافت کننده هیارین با وزن ملکولی کم $8/4 \pm 1/2$ و در گروه دریافت کننده هیارین

مادر و جنین دارد (۱۱). در یک مرور سیستماتیک این نتیجه حاصل شد که استفاده از هیارین با وزن ملکولی کم در دوران بارداری، نسبت به هیارین شکسته نشده در بارداریهای متعاقب ترومبولیتیک ایمن تر و موثرتر می باشد (۱۲). اگر چه مشاهدات اخیر نشان می دهد که هیارین با وزن ملکولی کم در درمان زنان باردار با سابقه سقط مکرر ثانویه به سندرم آنتی فسفولیپید موثر می باشد (۱۳ و ۱۴)، معلوم نیست آیا کارایی و بی خطری هیارین با وزن ملکولی کم با هیارین شکسته نشده برابر است یا خیر. محدودیت اصلی استفاده از هیارین با وزن ملکولی کم نسبت به هیارین شکسته نشده هزینه بسیار زیاد آن، بویژه در کشورهای در حال توسعه نظیر ایران، می باشد که باید موقع تعیین نوع داروی مورد تجویز برای زن باردار مورد توجه قرار گیرد. زیرا در صورت انتخاب هیارین با وزن ملکولی کم بدون توجه به شرایط مالی مادر باردار به دلیل نداشتن اطلاعات کافی در مورد داروی جایگزین با هزینه کمتر و نیز عدم اطلاع از عواقب ترک دارو، اقدام به قطع دارو نموده و از دریافت داروی ارزانتر نیز بی بهره می ماند.

از اینرو، با توجه به گران بودن هیارین با وزن ملکولی کم نسبت به هیارین شکسته نشده و مشکلات اجرایی یک کارآزمایی شاهددار تصادفی شده و نیز عدم مقایسه نتایج کامل بارداری در این زمینه، مطالعه حاضر با استفاده از داده های گردآوری شده بطور روتین در سامانه جامع اسناد پزشکی سازمان تامین اجتماعی استان قم طی سالهای ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۰ برای مقایسه کارایی و بی خطری هیارین با وزن ملکولی کم با هیارین شکسته نشده در درمان زنان باردار با سابقه سقط مکرر ثانویه به سندرم فسفولیپید طراحی شده است.

مواد و روشها

این مطالعه آینده نگر بر روی ۸۳ زن باردار با سابقه ۳ بار یا بیشتر سقط قبل از هفته دهم بارداری و با آنتی بادی آنتی فسفولیپید مثبت که اطلاعات مربوط به آن در سامانه جامع اسناد پزشکی سازمان تامین اجتماعی استان قم وجود داشت، انجام شد. تنها بیماران با تشخیص قطعی سقط مکرر ثانویه به سندرم آنتی فسفولیپید اولیه در مطالعه منظور شدند. مطالعه بر روی موارد ثبت شده از سال ۱۳۸۸ لغایت سال ۱۳۹۰ انجام گردید که اطلاعات مربوط به این داروها در سامانه ثبت شده است. سامانه جامع اسناد پزشکی سازمان تامین اجتماعی استان قم یک سامانه نرم افزاری پیشرفته جهت نگهداری اسناد پرونده های بیماران بیمارستانها و سایر مراکز درمانی می باشد، بگونه ای که دسترسی سریع، مدیریت بهینه به همراه امنیت داده ای و کاهش هزینه های سازمان در نگهداری و بایگانی را در اختیار کاربران قرار می دهد. این سامانه با برخورداری از روش ذخیره سازی منحصر داده ای امکان ذخیره هر تعداد پرونده با هر حجم صفحه ای را فراهم می آورد. این بیماران به محض تشخیص بارداری هیارین شکسته نشده (۵۰۰۰ واحد، دو بار در روز) یا هیارین با وزن ملکولی کم (اناکسپارین ۴۰ میلی گرم، یکبار در روز) دریافت می کردند و در طول بارداری تا هفته ۳۷ بارداری ادامه می دادند. داده های استخراج شده عبارت از نوع درمان (هیارین شکسته نشده یا هیارین با وزن ملکولی کم)، سن مادر، نوبت زایمان، تعداد سقط های قبلی، سن در نخستین بارداری و نخستین سقط، نوع زایمان، سابقه زایمان زودرس، سوابق پزشکی، وزن هنگام تولد نوزاد، امتیاز آپگار و گزینه های درمانی بود. پروتکل این مطالعه پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی

یک از داروها عارضه جانبی ثبت نشده بود و نیز توسط مادران بیان نشد. ارتباطی بین سابقه فامیلی سقط جنین و سقط های ثبت شده، مشاهده نشد.

شکسته شده $7/7 \pm 1/2$ بود که از نظر اماری معنی دار ($p < 0/05$) ولی از نظر بالینی معنی دار نبود (جدول ۲). در هیچ یک از مادران باردار دریافت کننده هر

جدول ۱. ویژگی های زنان باردار بر حسب نوع درمان

ویژگی	نوع درمان	
	هیپارین شکسته نشده Mean±SD	هیپارین با وزن ملکولی کم Mean±SD
سن (سال)	۲۹/۵±۵/۲	۳۱±۵/۵
نوبت زایمان	۱/۷±۰/۹۵	۲±۱/۰
تعداد سقط	۳/۷±۰/۴۸	۳/۶±۰/۳۴
سن ازدواج (سال)	۱۹/۸±۵/۲	۲۱/۳±۴/۷
سن در نخستین بارداری (سال)	۲۲/۷±۵/۱	۲۳/۶±۴/۲
سن در نخستین سقط (سال)	۲۲/۶±۶/۱	۲۴/۵±۵/۱
وزن هنگام تولد (گرم)	۳۹۸۲/۳±۶۴۸/۰	۳۹۹۲/۱±۶۱۵/۹
آپگار ۵ دقیقه	۷/۷±۱/۲	۸/۴±۱/۲

جدول ۲. مقایسه پیامدهای بارداری در ۸۳ زن باردار در خطر سقط جنین پس از درمان با هیپارین با وزن ملکولی کم یا هیپارین شکسته نشده.

عنوان	هیپارین با وزن ملکولی کم		هیپارین شکسته نشده	
	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)
نوع زایمان	سزارین	۳۴ (۷۷/۳)	۳۰ (۷۶/۹)	۰/۷۵۷
	طبیعی	۸ (۱۸/۲)	۴ (۱۰/۳)	
	سقط	۲ (۴/۵)	۵ (۱۲/۸)	
زایمان زودرس	دارد	۷ (۱۵/۹)	۶ (۱۵/۴)	۰/۲۱۸
	ندارد	۳۷ (۸۴/۱)	۳۳ (۸۴/۶)	
دیابت بارداری	دارد	۴ (۹/۱)	۷ (۱۷/۹)	۰/۳۸۸
	ندارد	۴۰ (۹۰/۹)	۳۳ (۸۲/۱)	
خونریزی در دوران بارداری	دارد	۱۱ (۲۵/۰)	۷ (۱۷/۹)	.
	ندارد	۳۳ (۷۵/۰)	۳۲ (۸۲/۱)	۰/۶۰۹
پروتئینوری در دوران بارداری قبلی	دارد	۲ (۴/۵)	۴ (۱۰/۳)	.
	ندارد	۴۲ (۹۵/۵)	۳۵ (۸۹/۷)	۰/۵۶۳
پروتئینوری در دوران بارداری فعلی	دارد	۲ (۴/۵)	۲ (۵/۱)	۰/۶۹۷
	ندارد	۴۲ (۹۵/۵)	۳۷ (۹۴/۹)	
تولد نوزاد نارس	دارد	۸ (۱۸/۲)	۷ (۱۷/۹)	۰/۷۹۶
	ندارد	۳۶ (۸۱/۸)	۳۳ (۸۲/۱)	
تولد نوزاد کم وزن قبلی	دارد	۷ (۱۵/۹)	۱۰ (۲۵/۶)	۰/۴۱۰
	ندارد	۳۷ (۸۴/۱)	۲۹ (۷۴/۴)	
تولد نوزاد کم وزن فعلی	دارد	۷ (۱۵/۹)	۱۰ (۲۵/۶)	۰/۴۱۰
	ندارد	۳۷ (۸۴/۱)	۲۹ (۷۴/۴)	

بحث و نتیجه گیری

سندرم آنتی فسفولیپید شد، ولی تفاوت آن به سطح معنی داری آماری نرسید. تعداد محدودی مطالعه کوچک نشان داده اند که هیپارین با وزن ملکولی کم در

در مطالعه حاضر، هیپارین با وزن ملکولی کم در مقایسه با هیپارین شکسته نشده باعث افزایش میزان تولد زنده در زنان باردار با سابقه سقط مکرر ثانویه به

هیپارین با وزن ملکولی کم در درمان زنان باردار با سابقه سقط مکرر ثانویه به سندرم آنتی فسفولیپید موثرتر می‌باشد (۱۳ و ۱۴)، ولی کارائی و بی خطری هیپارین با وزن ملکولی کم نسبت به هیپارین شکسته نشده در مطالعات کمی مورد بررسی قرار گرفته اند (۱۷-۱۵) که تمام این مطالعات قدرت کافی جهت کشف تفاوتی به این اندازه را نداشتند. در یک مرور سیستماتیک که داده های هیپارین با وزن ملکولی کم و هیپارین شکسته نشده با هم ادغام شده بودند تنها ۳۵٪ سقط ها کاهش یافته بود (۸). بیشتر مطالعاتی که در این مرور سیستماتیک در نظر گرفته شده بودند کارآزمایی های کوچکی بودند که تخصیص تصادفی در برخی از آنها به درستی انجام نشده بود. شاید شباهت اثر گذاری این دو دارو بدلیل هم خانواده بودن هیپارین شکسته نشده و هیپارین با وزن ملکولی کم و عملکرد نسبتا یکسان این دو باشد. در این مطالعه پیامد های بارداری همچون وزن هنگام تولد و میزان سقط جنین یکسان بودند. تنها میانگین نمره آپگار ۵ دقیقه در دو گروه دارویی از نظر آماری متفاوت بود ولی از نظر بالینی این تفاوت محسوس نبود.

اثرات جانبی مصرف هیپارین در طی بارداری برای جنین گزارش نشده زیرا هیپارین از جریان خون جفت عبور نمی کند. نگرانی اصلی از مصرف طولانی هیپارین، بویژه هیپارین شکسته نشده، استئوپروز، شکستگی، ترومبوسیتوپنی و خونریزی است (۲۶). در مطالعه حاضر هیچ یک از مادران باردار مصرف کننده هر یک از داروها عارضه جانبی گزارش نکردند و در پرونده پزشکی آنها نیز ثبت نشده بود. گرچه این مطالعه نخستین مطالعه ای است که از سامانه جامع اسناد پزشکی سازمان تامین اجتماعی برای ارزیابی کارائی و بی خطری هیپارین با وزن ملکولی کم در مقایسه هیپارین شکسته نشده استفاده می کند و این سامانه می تواند یک پایگاه اطلاعاتی ارزان و در دسترس جهت ارزیابی کارائی و بی خطری دارو ها باشد، شاید مهم ترین محدودیت آن اندازه به نسبت کوچک آن باشد. بنابراین، مقایسه تاثیر این دو مداخله در یک نمونه بزرگتر در مراکز متعدد و توسط پژوهشگران مختلف و نیز تحلیل متاآنالیز مطالعه های موجود ضروری به نظر می رسد. عدم رابطه معنی دار آماری تعداد تولد های زنده در دو گروه ناشی از محدودیت قدرت آماری این مطالعه می باشد ولی از نتایج این مطالعه می توان در متاآنالیز و مرور سیستماتیک برای مقایسه اثر این دو دارو استفاده کرد. توضیح ممکن برای اختلاف بین نتایج این مطالعه و نتایج محدود مطالعه های قبلی ممکن است به تفاوت های روش شناختی، نظیر نحوه انتخاب بیماران و بررسی بیماران در مراحل مختلف دوره بارداری و مقدار و نوع هیپارین مصرف شده مربوط باشد. زیرا دوز دقیق هیپارین با وزن ملکولی کم و هیپارین شکسته نشده هنوز مشخص نشده است. با توجه به مشاهدات مطالعه اخیر و تفاوت جزئی بین دو دارو به نظر میرسد توجه به وضعیت مالی مادران باردار یک امر کلیدی جهت تجویز داروی ضد انعقادی در شرایط ترمیوتیک می باشد، زیرا در صورت تجویز داروی گرانتر مادر باردار از دریافت داروی ارزانتر که دارای اثرات تقریبا یکسان می باشد بی بهره خواهد شد که میتواند اثرات زیانباری برای مادر و جنین داشته باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مدیریت محترم سامانه جامع اسناد پزشکی سازمان تامین اجتماعی استان قم تقدیر و تشکر می شود.

درمان زنان بار دار با سابقه سقط مکرر ثانویه به سندرم آنتی فسفولیپید موثرتر است (۲۳-۱۵). Brenner و همکاران که کارائی هیپارین با وزن ملکولی کم به اضافه آسپیرین با دوز کم را در ۶۶ زن ترومبوفیلی با سقط مکرر شامل ۹ زن مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید بررسی کردند، ۶۹٪ زنانی که با دوز ۴۰ میلی گرم در روز اناکساپارین درمان شده بودند در مقایسه با ۸۳٪ زنانی که با دوز ۸۰ میلی گرم در روز اناکساپارین درمان شده بودند تولد زنده داشتند (۱۸). در یک کارآزمایی بالینی که هیپارین با وزن ملکولی کم به اضافه آسپیرین با دوز کم را با ایمونوگلوبولین داخل وریدی در زنان بار دار با سابقه سقط مکرر ثانویه به سندرم آنتی فسفولیپید مقایسه نمود، نشان داد که هیپارین با وزن ملکولی کم به اضافه آسپیرین با دوز کم باعث میزان تولد زنده بیشتری می شود. (۷۲/۵٪ در مقابل ۳۹/۵٪) (۱۹). در یک مطالعه دیگر نیز هیپارین با وزن ملکولی کم به اضافه آسپیرین با دوز کم باعث ۸۴٪ تولد زنده در مقایسه با ۸۰٪ تولد زنده در زنانی که با هیپارین شکسته نشده درمان شده بودند، شد (۲۰). در یک کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی شده که هیپارین با وزن ملکولی کم (دالتپارین) را با هیپارین شکسته نشده مقایسه نمود، هیپارین با وزن ملکولی کم بیش از هیپارین شکسته نشده باعث میزان تولد زنده شد (۲۱) ولی نظیر مطالعه حاضر بخاطر کوچکی اندازه نمونه این تفاوت به سطح معنی داری آماری نرسید.

در یک مطالعه آینده نگر دیگر نیز هیپارین با وزن ملکولی کم باضافه آسپیرین با دوز کم بیش از هیپارین شکسته نشده باضافه آسپیرین با دوز کم باعث میزان تولد زنده شد (۸۰٪ در مقابل ۶۶/۷٪) (۲۲) ولی نظیر مطالعه حاضر بخاطر کوچکی اندازه نمونه (۳۰ نفر در هر گروه) این تفاوت به سطح معنی داری آماری نرسید. Ghosh و همکاران که کارائی هیپارین با وزن ملکولی کم را در ۳۲ زن ترومبوفیلی با سقط مکرر شامل ۷ زن مبتلا به ترومبوز ورید عمقی بررسی کردند. از تمام ۲۳ بیماری که با هیپارین شکسته نشده درمان شده بودند ۱۶ بیمار (۶۹/۶٪) و از ۹ بیماری که با هیپارین با وزن ملکولی کم درمان شده بودند تمام بیماران (۱۰۰٪) پیامد بارداری موفق داشتند (۲۳).

در مطالعه حاضر میزان تولد زنده در گروه تحت درمان با هیپارین با وزن ملکولی کم ۹۵/۵٪ و در گروه تحت درمان با هیپارین شکسته نشده ۸۷/۲٪ بود. بخاطر کوچک بودن اندازه نمونه در دو گروه این تفاوت به سطح معنی داری آماری نرسید. برای پیدا کردن تفاوت معنی دار بین دو گروه حداقل نمونه لازم در هر گروه ۲۰۰ نفر می باشد تا با قدرت ۸۰٪ در سطح معنی داری ۰/۰۵ (دو دامنه) چنین تفاوتی از نظر آماری معنی دار شود. هر چند در همه مطالعاتی که تاکنون انجام شده اند هیپارین با وزن ملکولی کم در درمان زنان باردار با سابقه سقط مکرر ثانویه به سندرم آنتی فسفولیپید موثرتر از هیپارین شکسته نشده بوده است و کالج پزشکان قفسه صدری آمریکا نیز بر اساس مطالعه های مشاهده ای هیپارین با وزن ملکولی کم را در درمان زنان باردار با سابقه سقط مکرر ثانویه به سندرم آنتی فسفولیپید توصیه می کند (۲۴) با این حال در بسیاری از کشورهای در حال توسعه در عمل از هیپارین شکسته نشده به عنوان گزینه درمانی استفاده می گردد. دلیل این امر هزینه کمتر پیشگیری و درمان با استفاده از هیپارین شکسته نشده نسبت به هیپارین با وزن ملکولی کم است (۲۵). در دهه گذشته هیپارین با وزن ملکولی کم به مقدار زیادی جهت پیشگیری و درمان بیماران مبتلا به ترمبوز وریدی و شریانی استفاده شده است که کارائی و بی خطری آن بیشتر یا حداقل برابر با هیپارین شکسته نشده بوده است (۹). اگرچه بیشتر مطالعات نشان می دهند که

Comparison of Pregnancy Outcomes of Low Molecular Weight Heparin with Unfractionated Heparin in the Treatment of Recurrent Abortion Secondary to Antiphospholipid Syndrome

M. Janghorbani (PhD)^{1*}, A. Abasi (MSc)²

1. Department of Epidemiology & Biostatistics, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2. Social Security Organization, Qom, Iran

J Babol Univ Med Sci; 15(5); Sep 2013; pp: 17-23

Received: Feb 15th 2013, Revised: Mar 6th 2013, Accepted: May 1st 2013.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disorder that is associated with thrombosis in both arteries and veins as well as pregnancy-related complications. The aim of this study was to compare the relative efficacy and safety of low molecular weight heparin (LMWH) with unfractionated heparin (UFH) in the treatment of pregnant women with a history of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome (APS).

METHODS: In this prospective study, 83 women with a history of 3 or more consecutive spontaneous abortions before 10th weeks of pregnancy and positive antiphospholipid antibodies were received either UFH (5000 units, twice daily), or LMWH (enoxaparin 40 mg, once daily) as soon as pregnancy was diagnosed. Information regarding these women was obtained from comprehensive medical records system of Social Security Corporation, Qom, Iran. Then pregnancy outcome was compared in two groups.

FINDINGS: Forty-two women in the LMWH group (95.5%) and 34 women in the UFH group (87.2%) delivered a viable infant ($p>0.05$). There were no significant differences in age and birth weight between the two groups. The mean \pm SD of apgar score in LMWH was 8.4 ± 1.2 and in UFH was 7.7 ± 1.2 . Apgar score was higher in LMWH group ($p<0.05$) that was statistically significant.

CONCLUSION: Both UFH and LMWH were effective in the treatment of pregnant women with a history of recurrent abortion secondary to APS. UFH was successfully used as an alternative to LMWH in the treatment of recurrent abortion secondary to APS.

KEY WORDS: *Recurrent abortion, Low molecular weight heparin, Antiphospholipid syndrome, Unfractionated heparin.*

*Corresponding Author;

Address: Department of Epidemiology & Biostatistics, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Tel: +98 311 2334893

E-mail: janghorbani@hlth.mui.ac.ir

References

1. Shapiro NL, Kominiarek MA, Nutescu EA, Chevalier AB, Hibbard JU. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparin in high risk pregnancy: single-center experience. *Pharmacotherapy* 2011;31(7):678-85.
2. Cohen D Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMI* 2010; 340:c2541.
3. Urbanus RT, Derksen RH, de Groot PG. Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev* 2008;22(2):93-105.
4. Basirat Z, Hajian K, Basirat F. Comparison of baseline hormone levels in patients with recurrent abortion due to known and unknown. *J Babol Univ Med Sci* 2007;9(3):20-6. [in Persian]
5. Cunningham FG, Williams JW. Thromboembolic disorders. In: Cox S, Werner C, Hoffman B. *Williams obstetrics*. 22nd ed. New York: McGraw-Hill Professional 2005; pp: 1073-91.
6. Zare Z, Shadman Zijerdi M. Can ultrasound predict the presence of retained products of conception following first-trimester spontaneous abortion? *Iran Red Crescent Med J* 2010;12(2):187-9.
7. Younis JS, Ohel G, Brenner B, Ben-Ami M. Familial thrombophilia - the scientific rationale for thromboprophylaxis in recurrent pregnancy loss? *Hum Reprod* 1997;12(7):1389-90.
8. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):135-44
9. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9361):901-8.
10. Lim W, Crowther MA. Antiphospholipid antibodies: a critical review of the literature. *Curr Opin Hematol* 2007; 14(5):494-9.
11. Deruelle P, Bouhassoun J, Trillot N, Jude B, Ducloy AS, Subtil D. Polycythemia vera and pregnancy: difficulties for diagnosis and treatment. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(5):331-7.
12. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106(2):401-7.
13. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2006;86(2):362-6.
14. Pettila V, Kaaja R, Leinonen P, Ekblad U, Kataja M, Ikkala E. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. *Thromb Res* 1999;96(4):275-82.
15. Eldor A. The use of low-molecular-weight heparin for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104(1):3-13.
16. Rowan JA, McLintock C, Taylor RS, North RA. Prophylactic and therapeutic enoxaparin during pregnancy: indications, outcomes and monitoring. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43(2):123-8.
17. Thomas TA, Cooper GM. Editorial Board of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Maternal deaths from anaesthesia. An extract from why mothers die 1997-1999, the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *Br J Anaesth* 2002;89(3):499-508.
18. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83(5):693-7.
19. Dendrinis S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104(3):223-5.
20. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005;83(3):684-90.

21. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(8):729-34.
22. Fouda UM, Sayed AM, Abdou AMA, Ramadan DI, Fouda IM, Zaki MM. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2011;112(3): 211-5.
23. Ghosh K, Shetty S, Vora S, Salvi V. Successful pregnancy outcome in women with bad obstetric history and recurrent fetal loss due to thrombophilia: effect of unfractionated heparin and low-molecular weight heparin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14(2):174-9.
24. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e691S-736S.
25. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;106(8):2710-15 .
26. Hawkins D, Evans J. Minimising the risk of heparin-induced osteoporosis during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(3):583-90.

Archive of SID