



THUỐC CHỐNG ĐÔNG VÀ THAI KỲ

BS. Vũ Nhật Khang

Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Các bác sĩ sản phụ khoa đôi khi phải đối mặt với tình huống thai phụ có nhu cầu sử dụng thuốc chống đông để dự phòng hoặc điều trị các biến chứng của huyết khối trong thai kỳ. Những bệnh nhân này có thể có van tim cơ học, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trước khi có thai hoặc trong khi mang thai, suy tim và hội chứng kháng phospholipid.

Chiến lược duy trì liệu pháp chống đông để tránh tác dụng cho mẹ và thai nhi chủ yếu dựa trên các số liệu hồi cứu, do ý đức và pháp lý thực hiện các thử nghiệm ở những phụ nữ có thai rất khó khăn.

CÁC THUỐC CHỐNG ĐÔNG THƯỜNG GẶP

Warfarin

Thuốc có tác dụng bất hoạt vitamin K trong các tiểu thể của tế bào gan nên ngăn cản sự tổng hợp các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K (II, VII, IX và X), qua đó có hiệu quả chống đông.

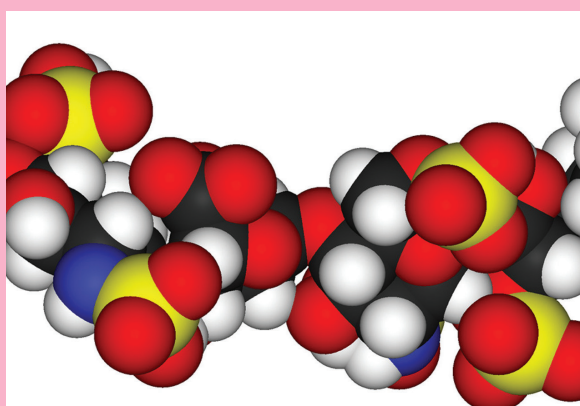
Hiệu quả chống đông của warfarin được duy trì cho tới khi các yếu tố vón cục của mạch máu thải trừ hoàn toàn khỏi mạch máu. Trong một vài ngày đầu sau khi sử dụng liệu pháp warfarin, sẽ có kéo dài thời gian

prothrombin chủ yếu do phản ứng dội của nó ức chế yếu tố VII. Do đó, phải mất thời gian 5-7 ngày thuốc mới có tác dụng.

Warfarin là thuốc chống đông dài hạn được lựa chọn cho những bệnh nhân không có thai, nhưng có nhược điểm rất lớn nếu sử dụng trong thai kỳ, do nó có thể qua được hàng rào nhau thai, do trọng lượng của thuốc thấp và có thể gây ảnh hưởng đến thai nhi. Bởi vì lý do này, warfarin được FDA phân loại thuốc sử dụng trong thời kỳ mang thai là X. Tuy nhiên, ở những phụ nữ nuôi con bằng sữa mẹ, có thể sử dụng thuốc an toàn do có bằng chứng thuốc không qua được sữa.

Tác dụng phụ của warfarin có thể gây ra quái thai và có khuynh hướng gây chảy máu ở thai nhi. Bằng chứng sử dụng warfarin gây ra quái thai đã được chứng minh. Ảnh hưởng gây ra quái thai của warfarin khi quan sát ở những người mẹ có sử dụng thuốc trong vòng 6-9 tuần vô kinh. Phôi nhiễm với thuốc cũng làm tăng tỉ lệ sảy thai và thai lưu. Ngoài ra, quái thai cũng liên quan với liều sử dụng; với những bệnh nhân sử dụng ít hơn 5 mg/ngày thì an toàn cao nhất.

Một số tác dụng phụ khác ít được ghi nhận là ảnh hưởng của warfarin trên hệ thần kinh (bao gồm: teo gai thị, chậm phát triển tinh thần, co cứng và giảm trương lực). Biến chứng này có thể liên quan do thuốc chống đông gây chảy máu hệ thần kinh của thai nhi. Xuất huyết ở thai nhi hoặc sơ sinh là một mối quan tâm khi sử dụng warfarin trong tam cá nguyệt II và III, tuy nhiên, các biến chứng này rất ít. Nguy cơ lớn nhất khi sử dụng trong khi sinh và sử dụng liền sau hậu sản.



Một nghiên cứu cho thấy không có bất thường bẩm sinh ở 46 thai phụ có van tim cơ học sử dụng warfarin trong tam cá nguyệt I. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác không tìm thấy các kết cục an toàn như vậy, đặc biệt ở những bệnh nhân có sử dụng thuốc giữa tuần thứ 6 và 12 của thai kỳ. Ví dụ, trên 72 trường hợp phụ nữ có thai có van tim cơ học:

- Không có bệnh lý của phôi ở tuần 23 ở những phụ nữ không sử dụng warfarin ở tuần thứ 6 và tuần thứ 12 của thai kỳ.
- Khoảng 25% trên 12 sản phụ có bệnh lý của phôi thai khi không ngừng warfarin sau 7 tuần vô kinh.
- Khoảng 30% trên 37 phụ nữ mang thai vẫn tiếp tục sử dụng warfarin suốt thai kỳ có bệnh lý của phôi thai.

Một số nghiên cứu nhỏ hơn cho thấy ảnh hưởng trên phôi thai ở những phụ nữ sử dụng warfarin suốt thai kỳ. Bệnh lý thường gặp ở thai nhi nhất là thiếu sản xương mũi, các biến chứng nặng thường rất hiếm.

Có mối liên quan giữa liều lượng warfarin sử dụng và bất thường trên thai nhi (không phụ thuộc INR). Nghiên cứu trên phụ nữ có van tim nhân tạo cần sử dụng trong suốt thai kỳ, có 30 trường hợp sảy thai, 4 trường hợp bệnh lý của phôi thai do warfarin và 5 trường hợp bị thai lưu. Phụ nữ uống hơn 5 mg/ngày có nguy cơ cao nhất so với những phụ nữ sử dụng liều thấp hơn (82% so với 8%).

Xuất huyết thai nhi: do hệ thống enzyme thai nhi chưa trưởng thành và nồng độ vitamin K khá thấp làm cho thai nhi nhạy cảm với warfarin hơn so với mẹ, vì vậy, khi sử dụng warfarin trong thai kỳ sẽ làm tăng nguy cơ xuất huyết thai nhi khi sinh ngã âm đạo. Để làm giảm nguy cơ, warfarin không nên sử dụng sau 34-36 tuần của thai kỳ hoặc nên cân nhắc mổ lấy thai.

Việc theo dõi sẽ phức tạp hơn nếu một phụ nữ sinh non có sử dụng warfarin do cả mẹ và thai nhi đều ở trong tình trạng chống đông. Việc sử dụng vitamin K không đảo ngược hệ chống đông của sản phụ, trong những trường hợp này nên sử dụng huyết tương tươi hoặc đông lạnh, quan trọng hơn các yếu tố chống đông của thai nhi không tương đồng với mẹ mặc dù đã truyền huyết tương

cho mẹ. Mổ lấy thai có thể ngừa được hiện tượng xuất huyết thai nhi và sau khi lấy thai ra ngoài, nên truyền huyết tương tươi hoặc đông lạnh liền cho em bé. Việc sử dụng chống đông có thể cân nhắc sau 6 giờ sau sinh nếu không có dấu xuất huyết đe dọa, có thể sử dụng warfarin đường uống trở lại do warfarin không qua sữa.

Heparin không phân đoạn hay heparin tiêu chuẩn

Heparin là một chất có hiệu quả chống đông rất mạnh, ngăn cản sự hình thành của thrombin cũng như gây bất hoạt thrombin. Bản thân heparin không có tác dụng chống đông, nhưng khi kết hợp với antithrombin tạo nên phức hợp heparin-antithrombin thì có tác dụng chống thrombin, và nó cũng bất hoạt các yếu tố chống đông máu khác như yếu tố Xa, IXa, XIa và XIIa.

Heparin không phân đoạn là một hỗn hợp không đồng nhất những chuỗi mucopolysaccharide có chiều dài rất khác nhau, trọng lượng phân tử cao 3.000-30.000 dalton, do đó, không qua được hàng rào nhau thai. Heparin không phân đoạn được FDA xếp vào nhóm C các thuốc sử dụng trong thai kỳ, sử dụng thuốc không có nguy cơ gây ra quái thai cũng như không gây ra chảy máu ở thai nhi.

Một số lưu ý khi sử dụng heparin không phân đoạn trong thai kỳ, bao gồm: khó duy trì liều heparin ổn định, bất tiện của việc sử dụng thuốc, các biến chứng của heparin như giảm tiểu cầu và loãng xương nếu bệnh nhân cần điều trị hơn 7 tuần. Loãng xương có thể dẫn đến gãy thân đốt sống hoặc xương dài và những tổn thương này có thể không phục hồi lại được.

Sử dụng liều cao heparin trong thai kỳ với mục đích đạt được nồng độ điều trị cũng như dự phòng thai. Khi đã có liều chống đông như mong muốn, liều lượng có thể điều chỉnh dựa trên aPTT hoặc nồng độ heparin, tương tự như những người không có thai. Tuy nhiên, cho tới thời điểm hiện tại, vẫn chưa có sự thống nhất liều tốt nhất cho phụ nữ có thai, liều khoảng 7.500IU đến 10.000IU tiêm dưới da có thể là liều hợp lý nhất.

Với những phụ nữ có chỉ định sử dụng heparin cho tới lúc sinh, nếu sinh ngã âm đạo thì số lượng máu mất không khác biệt so với những phụ nữ không sử dụng thuốc. Tuy nhiên, ở những phụ nữ sinh mổ thì số lượng máu mất nhiều hơn đáng kể. Dung dịch truyền heparin phải ngừng trước khi mổ lấy thai khoảng 4 giờ. Ở một số trường hợp sinh non, phụ nữ đang sử dụng heparin thì nên sử dụng protamine sulfate để trung hòa heparin.

Heparin trọng lượng phân tử thấp

Heparin trọng lượng phân tử thấp (low molecular weight heparin – LMWH) có trọng lượng phân tử bằng 1/3 trọng lượng phân tử của heparin không phân đoạn, có tính khả dụng sinh học lớn hơn và thời gian bán hủy dài hơn. LMWH gắn với antithrombin làm ức chế yếu tố Xa, cũng ức chế trực tiếp một phần thrombin (yếu tố IIa).

Hiện tại, trên thị trường có rất nhiều loại LMWH khác nhau bởi các qui trình sản xuất, bao gồm: acid nitrous, alkaline và enzyme depolymerization. Enoxaparin và fondaparinux là các thuốc heparin trọng lượng phân tử thấp được FDA xếp vào nhóm B của thai kỳ.

Heparin trọng lượng phân tử thấp có thể giải quyết hầu hết những nhược điểm của các thuốc chống đông sử dụng trong thai kỳ như: dễ đạt được liều điều trị, duy trì đáp ứng ổn định và có thể giảm khó chịu cho bệnh nhân nhờ tiêm dưới da do hoạt tính sinh học mạnh hơn và thời gian bán hủy lâu hơn (liều điều trị chỉ cần tiêm dưới da một hoặc hai ngày/lần). Việc theo dõi điều trị thường không cần thực hiện ở những bệnh nhân không có thai, nhưng đối với những phụ nữ có thai, một số tác giả khuyến cáo nên thực hiện định lượng yếu tố chống Xa 4 giờ sau khi tiêm thuốc. Hoạt tính chống yếu tố Xa cần đạt được là 0,6-1,0 đơn vị/ml. Phụ nữ có thai nên được chỉnh liều liên tục do khi mang thai thường tăng cân và một số yếu tố khác.

LMWH ít gây ức chế cục máu đông khi tác dụng chống đông vẫn còn, do đó, nguy cơ chảy máu thấp hơn so với heparin không phân đoạn, cũng như ít gây ra hiện tượng giảm tiểu cầu phụ thuộc heparin.



Về mặt loãng xương, vẫn chưa ghi nhận sử dụng LMWH hiệu quả hơn so với heparin không phân đoạn. Một nghiên cứu ngẫu nhiên 44 phụ nữ có thai sử dụng dalteparin và heparin tiêu chuẩn nhận thấy mật độ xương trung bình ở xương thắt lưng thấp hơn 1 tuần cho tới 3 năm sau sinh ở những phụ nữ sử dụng heparin không phân đoạn. Hơn nữa, không có sự khác biệt trong mật độ xương ở những phụ nữ được điều trị bằng LMWH so với nhóm chứng (những phụ nữ sau sinh không tiếp xúc với LMWH hay heparin tiêu chuẩn). Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác cho thấy không có sự khác biệt trong sự thay đổi mật độ xương giữa hai nhóm heparin (enoxaparin và heparin không phân đoạn), hoặc những phụ nữ đã điều trị với LMWH so với nhóm chứng. Do đó, chưa phát hiện khác biệt ý nghĩa giữa các loại heparin khác nhau và loãng xương. Cần nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ mật độ xương ở những phụ nữ sử dụng LMWH và heparin không phân đoạn trong thời kỳ mang thai.

Kinh nghiệm lâm sàng sử dụng LMWH trong thai kỳ đã được phổ biến rộng rãi ở phụ nữ khi có thai yêu cầu sử dụng thuốc chống đông để dự phòng hoặc liệu pháp điều trị chống đông trong thời kỳ mang thai.

Ví dụ, một nghiên cứu đánh giá hiệu quả của enoxaparin ở 69 phụ nữ có thai: trong 61 người có nguy cơ huyết khối tĩnh mạch (VTE) sâu, chỉ có một bệnh nhân có thuyên tắc phổi trong thời kỳ hậu sản.

Một đánh giá hệ thống của 64 nghiên cứu liên quan với

2.777 thai phụ cho thấy tính an toàn và hiệu quả của LMWH khi sử dụng để điều trị hoặc dự phòng VTE:

- VTE và huyết khối động mạch ghi nhận 0,86% và 0,5%, không ghi nhận trường hợp nào tử vong.
- Xuất huyết, thường kết hợp với các nguyên nhân sản khoa, xảy ra khoảng 1,98%, phản ứng dị ứng da khoảng 1,8% và gãy xương khoảng 0,04%. Không có trường hợp nào có giảm tiểu cầu do heparin.
- Tỷ lệ sinh sống ghi nhận 94,7%, bao gồm 85,4% bệnh nhân sử dụng LMWH điều trị sảy thai liên tiếp.

Nghiên cứu kết luận rằng LMWH an toàn và hiệu quả để phòng ngừa hoặc điều trị VTE trong thai kỳ.

Một số nghiên cứu khác ở những phụ nữ không mang thai ghi nhận tỉ lệ xuất huyết tử vong khi thực hiện gây tê ngoài màng cứng. Vì lý do này, bệnh nhân nên chuyển sang sử dụng heparin không phân đoạn khoảng 2 tuần trước khi dự sinh, khi này bệnh nhân có thể gây tê vùng cho sinh âm đạo cũng như mổ. Sử dụng LMWH không làm tăng nguy cơ thai dị tật so với trong dân số thường.

NHỮNG SẢN PHỤ CẦN PHẢI SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG ĐÔNG KHI THEO DÕI THAI

Sự cần thiết sử dụng chống đông trong thai kỳ thường liên quan với bệnh lý về van tim của thai phụ hoặc VTE. Việc quản lý các thai phụ cần sử dụng thuốc chống đông vẫn còn đang tranh cãi vì thiếu các thử nghiệm lâm sàng cuối cùng.

Khuyến cáo chung

Đây là hướng tiếp cận và xử trí sử dụng thuốc chống đông trong thai kỳ được ủng hộ:

- Tích cực điều chỉnh liều heparin không phân đoạn trong suốt thai kỳ, heparin được chỉ định tiêm dưới da mỗi 12 giờ, chỉnh liều để đạt aPTT gấp 1,5-2,5 lần giá trị chúng hoặc aPTTT đạt trong khoảng 50-75 giây. Sau khi đạt được liều điều trị ổn định, aPTT nên được

xét nghiệm ít nhất mỗi tuần một lần.

- Điều chỉnh liều LMWH trong suốt thai kỳ dựa theo cân nặng để đạt được liều tối ưu theo nhà sản xuất khuyến cáo, dựa theo nồng độ kháng yếu tố Xa được đo sau bốn giờ sau khi tiêm dưới da.
- Heparin không phân đoạn và LMWH được sử dụng cho đến tuần thứ 13 của thai kỳ, sau đó chuyển sang sử dụng các thuốc kháng vitamin K bằng đường uống cho đến giữa tam cá nguyệt III; và sử dụng lại heparin không phân đoạn hoặc LMWH cho đến lúc sinh.

Tuy nhiên, trong năm 2012, ACCP đã khuyến cáo mạnh mẽ nên sử dụng LMWH trong việc dự phòng và điều trị VTE trong suốt thai kỳ hơn là sử dụng heparin không phân đoạn hoặc kháng vitamin K:

- LMWH nên ngưng sử dụng ít nhất trước 24 giờ kích thích chuyển dạ / sinh mổ hoặc trước khi có ý định gây tê trực thần kinh hơn là tiếp tục sử dụng cho tới thời điểm sinh.
- Heparin có thể sử dụng lại 12 giờ sau khi mổ lấy thai và sau 6 giờ nếu sinh ngã âm đạo. Nếu đã kiểm tra chảy máu ổn định, heparin có thể được sử dụng tiếp tục hoặc chuyển qua warfarin.

Đối với các phụ nữ sử dụng thuốc kháng vitamin K thời gian dài muốn có thai, ACCP đề nghị nên thực hiện thử thai thường xuyên và nên chuyển qua LMWH khi vừa có thai; không nên chuyển qua sử dụng LMWH trong khi đang chuẩn bị có thai.

Đây là một lựa chọn hợp lý cho một người phụ nữ đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn sau:

- Chu kỳ kinh nguyệt đều.
- Đồng ý thực hiện kiểm tra beta-hCG trong vòng 7 ngày trước khi có kinh lại.
- Có thể chuyển qua LMWH khi beta-hCG dương tính.
- Hiểu được nguy cơ dị tật bẩm sinh (3% trong dân số và tăng nguy cơ các bệnh lý của phôi thai nếu tiếp tục sử dụng thuốc kháng vitamin K trong thai kỳ hoặc 6 tuần vô kinh).

Van tim cơ học: ở phụ nữ mang thai có van tim cơ học, sử dụng thuốc chống đông là bắt buộc, do đó, sẽ được thảo luận trong một bài khác.

VTE: nguy cơ bệnh lý VTE tăng lên khi phụ nữ có thai, xảy ra chủ yếu trong giai đoạn hậu sản. Hiện tượng này có thể do gia tăng dần yếu tố kháng protein C thường quan sát thấy trong tam cá nguyệt II và III. Một số thay đổi khác trong các yếu tố đông máu góp phần hình thành VTE, bao gồm: tăng dần một số yếu tố đông máu như yếu tố I, II, VII và VIII và X, gia tăng hoạt động của chất ức chế tan fibrin PAI-1 và PAI-2, tăng ứ tĩnh mạch và tổn thương mạch máu trong thời điểm sinh.

Nguy cơ trong quá trình chuyển dạ và sau sinh nhấn mạnh ở những phụ nữ có bất thường di truyền hoặc thiếu hụt một số yếu tố chống đông máu như: yếu tố V Leiden, prothrombin G20210A, antithrombin, protein C hoặc protein S. Trong một số nghiên cứu, tần suất phát hiện VTE trong thai kỳ hoặc hậu sản cao hơn ít nhất 8 lần ở những phụ nữ thiếu protein C / protein S, yếu tố V Leiden hoặc đột biến gene prothrombin G20210 A so với những phụ nữ bình thường.

Liệu pháp LMWH là phù hợp trong phác đồ dự phòng và lựa chọn ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị VTE sâu và thuyên tắc phổi. Tuy nhiên, số liệu về hiệu quả từ các nghiên cứu còn chưa rõ ràng. Theo dõi yếu tố kháng Xa thường là không cần thiết. Ưu điểm của LMWH so với heparin không phân đoạn là không có hiện tượng giảm tiểu cầu, xuất huyết và loãng xương, dễ điều chỉnh liều và nhanh chóng đạt được liệu pháp chống đông.

Các phụ nữ có nguy cơ cao do:

- Thiếu các yếu tố chống đông máu bẩm sinh.
- Tiền căn bị viêm tắc tĩnh mạch.
- Hội chứng kháng phospholipid và tiền căn thai nhi bị lưu, sảy thai hoặc bị huyết khối.

Liều dự phòng của heparin không phân đoạn thường

thay đổi trong các nghiên cứu khác nhau. Số liệu về hiệu quả của heparin không phân đoạn vẫn còn thiếu. Mặc dù còn thiếu các số liệu thống kê trên lâm sàng, nhưng có ý kiến các phụ nữ có thể được hưởng lợi từ việc sử dụng LMWH hoặc heparin không phân đoạn cho đến lúc sinh và sau đó sử dụng warfarin tới 4-6 tuần hậu sản.

Viêm tắc VTE sâu cấp tính và thuyên tắc phổi được chẩn đoán trong khi mang thai cần được quản lý chặt chẽ cũng như các trường hợp khi không có thai, liệu pháp ban đầu sử dụng heparin nhanh chóng đạt được mức độ heparin 0,2-0,4 U/ml bằng xét nghiệm protamine.

Một số bệnh lý khác: thuốc chống đông cũng được chỉ định sử dụng trong một số bệnh lý đặc biệt khi mang thai như:

- Rung nhĩ kết hợp với bệnh lý khác về tim mạch, không phải là rung nhĩ đơn độc.
- Hội chứng kháng phospholipid.
- Hội chứng Eisenmenger.
- Suy tim, đặc biệt khi có sự hiện diện của huyết khối trong tâm thất.
- Huyết cầu tố niệu kịch phát ban đêm.

TỔNG KẾT

Chiến lược duy trì điều trị thuốc chống đông trong thai kỳ nhằm tránh tác dụng phụ trên mẹ và thai nhi chủ yếu dựa trên số liệu hồi cứu do y đức và pháp lý không cho phép thực hiện các thử nghiệm lâm sàng lớn.

- *Các thuốc kháng vitamin K*: có bằng chứng rằng warfarin có thể gây ra dị tật cho thai nhi. Các bệnh lý ảnh hưởng đến phôi thai khi có sự tiếp xúc với thuốc thường xảy ra ở tuần thứ 6 đến tuần thứ 9 của thai kỳ, và độc tính sau giai đoạn này vẫn còn đang nghi ngờ.
- *Heparin không phân đoạn*: một số quan tâm khi sử dụng heparin không phân đoạn trong thai kỳ bao gồm: khó duy trì liều điều trị ổn định, bất tiện trong

việc tiêm thuốc và biến chứng quan trọng nhất là gây ra giảm tiểu cầu và loãng xương ở những bệnh nhân điều trị trên 7 tuần.

- *Heparin trọng lượng phân tử thấp*: LMWH có thể giải quyết hầu hết những khó khăn ở trên như dễ duy trì liều điều trị ổn định. Theo dõi ảnh hưởng của LMWH thường không cần thiết, nhưng một số tác giả khuyến cáo nên xét nghiệm yếu tố chống Xa sau mỗi 4 giờ sau khi tiêm ở phụ nữ có thai.

Dựa trên những quan sát ở trên, khuyến cáo LMWH tốt hơn so với heparin không phân đoạn và thuốc kháng vitamin K trên các thai kỳ cần sử dụng thuốc chống đông.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (2002). ACOG Committee Opinion: safety of Lovenox in pregnancy. *Obstet Gynecol*; 100:845.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. (2008). Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest; 133:160S.
3. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. (2012). 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; 141:e691S.
4. Bates SM, Greer IA, Pabinger I et al. (2008). Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest; 133:844S.
5. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW et al. (2000). Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*; 342:374.
6. Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, Kaatz S (2003). Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med*; 163:694.
7. Hirsh J, Fuster V (1994). Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. American Heart Association. *Circulation*; 89:1449.
8. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH et al. (1999). Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost*; 81:668.
9. Sephton V, Farquharson RG, Topping J et al. (2003). A longitudinal study of maternal dose response to low molecular weight heparin in pregnancy. *Obstet Gynecol*; 101:1307.