



Масько М.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Наследственные тромбофилии: современное состояние проблемы и возможности лечения прямыми оральными антикоагулянтами

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 11.07.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: margovolkova@gmail.com

Резюме

Наследственная тромбофилия – это генетически обусловленная склонность к венозной тромбоэмболии, которая развивается у молодых пациентов и имеет тенденцию к рецидивированию. В настоящее время описаны несколько генетических мутаций, которые приводят к повышенному тромбообразованию. Наиболее частой является резистентность к активированному протеину С, вызванная мутацией в человеческом факторе V (factor V Leiden), эта аномалия присутствует у 40% пациентов, у которых развивается венозная тромбоэмболия, и имеет высокую частоту в общей популяции европейского происхождения. Вклад других мутаций и их комбинаций также активно изучается.

После разработки прямых оральных антикоагулянтов исследуется возможность их применения при тромбозах, ассоциированных с наследственными тромбофилиями. К настоящему времени установлена сопоставимая с варфарином эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов при тяжелых наследственных тромбофилиях.

Ключевые слова: тромбоз, гиперкоагуляционный синдром, тромбофилия, наследственная тромбофилия, прямые оральные антикоагулянты

Masko M.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Inherited Thrombophilia: Current State of the Problem and Treatment Options with Direct Oral Anticoagulants

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 11.07.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: margovolkova@gmail.com

Abstract

Hereditary thrombophilia is a genetically determined predisposition to venous thromboembolism, which develops in young patients and tends to recur. Currently, several genetic mutations have been described, that lead to increased thrombus formation. The most common is resistance to activated protein C, caused by the mutation in human factor V (factor V Leiden), which is present in 40% of patients who develop venous thromboembolism and has a high frequency in the general European population. The contribution of other mutations and their combinations is also being actively studied. After the development of direct oral anticoagulants, their use in thrombosis associated with hereditary thrombophilias is being investigated. To date, direct oral anticoagulants have been shown to be as effective and safe as warfarin in the treatment of severe hereditary thrombophilias.

Keywords: thrombosis, hypercoagulation syndrome, thrombophilia, hereditary thrombophilia, direct oral anticoagulants

■ ВВЕДЕНИЕ

Венозная тромбоземболия (ВТЭ), к которой относится тромбоз глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА), является третьей по распространенности причиной смерти во всем мире [1].

Достижения здравоохранения последних лет привели к линейному снижению заболеваемости и смертности, связанных с ВТЭ, с 12,8 до 6,5 на 100 000 человек [2]. Однако расходы на здравоохранение, связанные с ВТЭ, остаются высокими и оцениваются в 1,5–2,2 миллиарда евро в Европе [2] и 7–10 миллиардов долларов США в Соединенных Штатах Америки ежегодно, при этом в первый год на каждого выжившего после ВТЭ приходится 12 000–14 000 долларов США [3]. Во многих случаях ВТЭ является предотвратимым заболеванием, поэтому ранняя стратификация пациентов по риску и выявление пациентов с высоким риском может привести к разработке более эффективных терапевтических стратегий, что, по оценкам, сэкономит 0,5–1,1 миллиарда евро в год [2, 4].

К ВТЭ могут приводить внутренние факторы риска и факторы окружающей среды посредством нескольких различных механизмов [5]. Одним из внутренних факторов риска является наследственная тромбофилия.

Наследственная тромбофилия – это генетически обусловленная склонность к венозной тромбоземболии, которая развивается у молодых пациентов (моложе 45 лет) и имеет тенденцию к рецидивированию. Среди наследственных дефектов механизмов гемостаза, которые вызывают тромбофилическое состояние, наиболее частым является резистентность к активированному протеину С, вызванная мутацией Arg506Gln в коагуляционном факторе V (factor V Leiden). Эта аномалия присутствует у 40% пациентов с венозной тромбоземболией и имеет высокую частоту встречаемости в общей популяции европейского происхождения. Дефекты естественных антикоагулянтных белков антитромбина, протеина С и протеина S в общей сложности составляют от 5 до 10% случаев ВТЭ [6]. Наследственная тромбофилия часто ассоциируется с неконтролируемой ВТЭ у молодых пациентов [7]. Существующие данные о риске ВТЭ при наследственной тромбофилии достаточно обширны, но содержат противоречивые результаты, требующие систематических обзоров для более точной оценки риска. Ранее опубликованные систематические обзоры либо не актуальны [8], либо посвящены конкретным подгруппам, таким как беременные женщины [9], дети [10] или пациенты с определенными заболеваниями [11]. Исследования, посвященные изучению эффективности прямых антикоагулянтов у пациентов с тяжелой формой тромбофилии, пока малочисленны.

В статье проанализированы современные данные о рисках ВТЭ при наследственной тромбофилии, а также возможности использования прямых пероральных антикоагулянтов в этой группе пациентов.

■ ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

Некоторые случаи ВТЭ возникают без какой-либо очевидной серьезной причины (так называемые неспровоцированные ВТЭ), однако большинство ВТЭ имеют один или несколько идентифицируемых факторов риска, которые могут вызывать ВТЭ или способствовать ее возникновению. Эти факторы могут быть связаны как с особенностями пациентов, обычно постоянными, так и с острыми клиническими состояниями, обычно преходящими [12]. Имеются убедительные доказательства того, что риск ВТЭ возрастает с увеличением числа предрасполагающих факторов [12]. Известно, что различные факторы имеют различный риск ВТЭ. По результатам крупных обсервационных исследований все факторы риска были классифицированы на слабые (определяемые как отношение шансов <2), умеренные (определяемые как отношение шансов 2–9) и сильные (определяемые как отношение шансов >9) (см. таблицу) [13].

Сильные факторы риска, такие как серьезные хирургические вмешательства, травмы или переломы шейки бедра, как правило, хорошо распознаются клиницистами. Однако наличие факторов умеренного или слабого риска может остаться незамеченным [13]. Пока не исследованным остается суммарный риск ВТЭ у пациентов с наличием нескольких факторов умеренного или слабого риска.

Для стратификации риска ВТЭ в клинической практике разработано несколько моделей, но единого мнения о том, какую из них лучше использовать, пока нет. Например, у госпитализированных пациентов используются показатели Caprini, Padua и IMPROVE [14]. Шкалы Khorana, Vienna, PROTECHT и CONKO могут быть использованы для прогнозирования риска ВТЭ у онкологических пациентов [15].

Следует отметить, что не все эти шкалы получили убедительную валидацию, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении и разработка надежных инструментов для стратификации риска ВТЭ.

Факторы риска ВТЭ
Risk factors for VTE

Слабые факторы риска
■ Постельный режим >3 дней / длительное путешествие; ■ Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет / артериальная гипертензия / ожирение); ■ Пожилой возраст; ■ Небольшая операция; ■ Беременность / послеродовой период; ■ Варикозное расширение вен
Умеренные факторы риска
■ Артроскопические вмешательства на коленном суставе; ■ Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системный склероз, системный васкулит и другие); ■ Переливание крови / препараты, стимулирующие эритропоэз; ■ Центральные венозные катетеры; ■ Хроническая застойная сердечная недостаточность или дыхательная недостаточность; ■ Заместительная гормональная терапия / экстракорпоральное оплодотворение; ■ Оральная контрацепция; ■ Инфекции (в частности, пневмония, инфекции мочевыводящих путей и ВИЧ); ■ Воспалительные заболевания кишечника; ■ Рак (высокий риск метастазирования) / химиотерапия; ■ Паралитический инсульт; ■ Тромбоз поверхностных вен; ■ Тромбофилия
Сильные факторы риска
■ Перелом нижней конечности / эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава / повреждение спинного мозга; ■ Госпитализация по поводу сердечной недостаточности, фибрилляции/трепетания предсердий или инфаркта миокарда (в течение предыдущих 3 месяцев); ■ Серьезная травма; ■ Перенесенная ВТЭ; ■ Антифосфолипидный синдром; ■ Тромбофилия (гомозиготность по лейденскому фактору V или протромбину 20210, дефицит анти-тромбина и комбинированная тромбофилия)
Неопределенные факторы риска
■ Тромбофилия (гетерозиготность по лейденскому фактору V или протромбину 20210, мутация PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), дефицит протеинов C и S); ■ Мужской пол; ■ Курение; ■ Миопатии

■ ТРОМБОФИЛИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ВТЭ

Тромбофилия – это состояние, при котором нарушение свертываемости крови увеличивает риск образования тромба внутри кровеносного сосуда.

Тромбофилия может быть как приобретенной, так и унаследованной. Взаимодействие между генетическими и приобретенными факторами также может вызывать тромбоз [16]. Антифосфолипидный синдром (АФС), приобретенная тромбофилия, характеризуется тромбозом, осложнениями при беременности и наличием характерных антител. Наследственная тромбофилия вызывается установленными генетическими факторами, включая лейденский фактор V, дефект гена протромбина G20210A, дефицит белка C, дефицит белка S и дефицит антитромбина [17]. Мутации в генах, кодирующих фактор V и протромбин, являются наиболее распространенными

из известных наследственных тромбофилий. Другие наследственные тромбофилии, возникающие в результате дефицита физиологических ингибиторов свертывания крови (дефицит протеинов С и S и антитромбина), встречаются реже. В то же время наименьший риск тромбоза связан с носительством генов лейденского фактора V и протромбина G20210A (незначительная тромбофилия). Наибольший риск связан с дефицитом белков С и S и особенно с приобретенной тяжелой тромбофилией (АФС). Эти варианты тромбофилии представляют собой значимую клиническую проблему из-за потенциальной тяжести клинических исходов и отсутствия клинических исследований, посвященных изучению особенностей их лечения [18].

Лейденский фактор V (ЛФ V). В физиологических условиях фактор V является белком-прокоагулянт, который ускоряет превращение протромбина в тромбин и инактивируется активированным белком С. Фактор V Лейденская мутация (ЛФ) – это мутация с усилением функции, вызывающая резистентность к активированному протеину С, что определяет состояние гиперкоагуляции и повышенный риск ВТЭ [19]. ЛФ V является наиболее распространенной наследственной тромбофилией в общей популяции, но редко встречается у неевропейцев. Мутация может передаваться по наследству в гетерозиготном состоянии с предполагаемой распространенностью 4,7% среди европейцев или лиц с европейским происхождением [20] или в гомозиготном состоянии с распространенностью, оцениваемой в 0,06–0,25% [21]. Риск ВТЭ различается в зависимости от того, наследуется ли он в гомозиготной или гетерозиготной форме. Риск первого эпизода ВТЭ у гетерозиготных носителей ЛФ V примерно в 3 раза выше, чем у пациентов без него (ОШ 3,61, 95% ДИ 2,02–5,95) [22], в то время как риск развития первого эпизода ВТЭ у гомозиготных носителей ЛФ V примерно в 11 раз выше (ОШ 11,45, 95% ДИ 2,02–5,95). 95% ДИ, 6,79–19,29) [23]. Риск рецидива у пациентов, не получающих надлежащую антикоагулянтную терапию, также заметно повышается (ОШ 5,81, 95% ДИ 4,03–8,38) [23].

Распространенность этой наследственной тромбофилии возрастает до 19% у пациентов с диагнозом ТГВ [24] и до 28,4% у пациентов с рецидивирующей ВТЭ [25].

Метаанализ, включающий 1748 случаев тромбоза вен сетчатки и 2716 контрольных случаев, также показал повышенную распространенность ЛФ V у пациентов с обструкцией вен сетчатки (ОШ 1,66, 95% ДИ 1,19–2,32) [26]. Повышенная распространенность мутации ЛФ V была также обнаружена в когорте пациентов с тромбозом спланхниальных вен, ее распространенность варьировала от 4 до 26% у пациентов с синдромом Бадда – Киари [27].

В недавнем метаанализе гетерозиготность по ЛФ V была оценена у 68 939 человек, из которых у 8687 (12,5%) выявили носительство мутации. Общий риск ВТЭ составил 2,97 (95% ДИ: 2,41–3,67), риск первичной ВТЭ составил 2,74 (95% ДИ: 1,59–4,75), рецидивирующей ВТЭ – 2,16 (95% ДИ: 1,16–4,03). На гомозиготность по ЛФ V были обследованы 62 722 пациента, из них 338 (0,5%) были гомозиготными по ЛФ V. Общий риск ВТЭ составил 5,58 (95% ДИ: 4,61–6,74), риск первичной ВТЭ составил 7,38 (95% ДИ: 4,68–11,65), рецидива ВТЭ – 3,82 (95% ДИ: 0,87–16,67) [28].

Мутация гена протромбина (фактора II) G20210A. Мутация гена протромбина G20210A (МГП), по оценкам, является второй наиболее часто наследуемой тромбофилией после ЛФ V [29]. При этой мутации повышается уровень протромбина, а также может повышаться уровень тромбина, что приводит к повышенному риску ВТЭ [30].

Распространенность МГП составляет 2,0% в общей популяции [31] и колеблется в пределах 3–22% у пациентов с тромбозом воротной вены [27]. Также сообщалось о встречаемости МГП у пациентов с тромбозом вен головного мозга (ОШ 5,84, 95% ДИ: 3,96–8,58) [32]. Риск развития первого эпизода ВТЭ у носителей МГП повышается почти в 2–3 раза (ОШ 2,80, 95% ДИ: 2,25–3,48) [23], в то время как риск развития тромбоза воротной вены, по оценкам, в 4 раза выше (ОШ 4,48, 95% ДИ: 3,10–6,48), чем у лиц, не являющихся носителями мутации. Распространенность МГП у пациентов, у которых развивается рецидив ВТЭ, оценивается в 6% [24], у носителей МГП нет очевидного более высокого риска рецидива ВТЭ (ОШ 1,45, 95% ДИ: 0,96–2,21) [33], что ставит под сомнение необходимость длительной антикоагулянтной терапии у этих пациентов.

В недавнем системном анализе гетерозиготность МГП была оценена у 60 648 человек, из которых у 2614 (4,3%) выявили носительство мутации. Общий уровень риска ВТЭ составил 2,21 (95% ДИ: 1,70–2,87), риск первичной ВТЭ составил 2,39 (95% ДИ: 0,74–7,71), рецидива ВТЭ – 1,26 (95% ДИ: 0,78–2,03). Гомозиготность по МГП была исследована у 56 260 человек, из которых 27 (0,05%) были гомозиготными по МГП. Общий риск ВТЭ составил 5,16 (95% ДИ: 3,12–8,52), риск первичной ВТЭ составил 5,46 (95% ДИ: 2,73–10,93). Для расчета риска повторной ВТЭ данных было недостаточно [28].

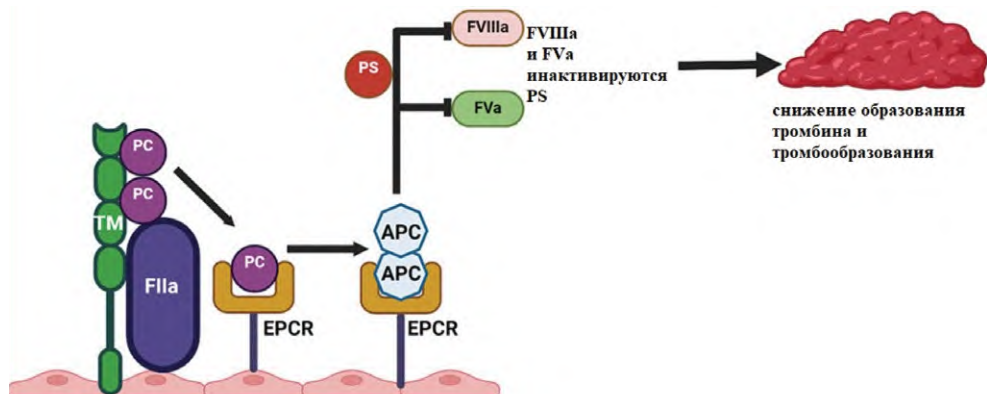
Сложная гетерозиготность по ЛФV и МГП. Сложная гетерозиготность по ЛФV и МГП была оценена у 9483 пациентов, и у 119 (1,3%) было выявлено носительство обеих мутаций. Общий риск ВТЭ составил 4,64 (95% ДИ: 2,25–9,58). Риск первичной ВТЭ составил 2,82 (95% ДИ: 0,48–16,57), для расчета риска повторной ВТЭ данных было недостаточно.

Недостаточность протеина S и протеина C. Протеин S – это многофункциональный белок, участвующий в различных физиологических процессах, таких как гемостаз, воспаление и другие клеточные механизмы [34]. В контексте гемостаза антикоагулянтный протеин S играет решающую роль в каскаде свертывания крови (см. рисунок) [35]. Он является кофактором для других белков и действует как ингибитор прямого связывания фактора IXa. Дефицит протеина S может быть как наследственным, так и приобретенным в результате внешних факторов. Наследственный дефицит протеина S – это редкое, но значимое аутосомно-доминантное заболевание, преобладающими клиническими проявлениями которого у лиц с гетерозиготным дефицитом протеина S являются ТГВ и ТЭЛА [36]. Случаи гомозиготного и сложного гетерозиготного дефицита протеина S регистрируются нечасто [37], и в большинстве случаев они связаны с развитием тяжелой молниеносной пурпуры у новорожденных. Точная распространенность дефицита протеина S среди населения в целом остается неопределенной.

На предмет генетического дефицита протеина S было обследовано 39 673 пациента, из которых у 1103 (2,8%) был выявлен дефицит протеина S. В целом относительный риск ВТЭ составил 3,01 (95% ДИ: 2,26–4,02). Риск первичной ВТЭ составил 2,71 (95% ДИ: 2,14–3,43), а риск повторной ВТЭ – 1,59 (95% ДИ: 0,54–4,67) [28].

Протеин C – это витамин K-зависимый зимоген, который играет важную роль в регуляции тромбоза и гемостаза у человека (см. рисунок).

Этиология дефицита протеина C может быть генетической (врожденной) или приобретенной. Генетический вариант заболевания может быть гетерозиготным или гомозиготным. Большинство пациентов с дефицитом протеина C имеют гетерозиготный дефицит, проявления которого варьируют от бессимптомного течения до ВТЭ и ТЭЛА [38].



Механизмы активации белков C и S. На поверхности мембраны эндотелиальных клеток тромбин (FIIa) связывается с тромбомодулином (TM), образуя комплекс FIIa-TM, который активирует белок C (APC). Сродство и эффективность протеина C значительно повышаются после связывания с рецептором эндотелиального протеина C (EPCR), а после диссоциации повышается его антикоагулянтная активность. APC связывается с белком S (PS) в качестве кофактора с образованием комплекса APC-PS и подавляет активность теназы и протромбиназы путем ингибирования FVa и FVIIIa и последующего снижения выработки тромбина и тромбообразования [34]

Mechanisms of protein C and S activation. On the endothelial cell membrane surface, thrombin (FIIa) binds to thrombomodulin (TM) to form the FIIa-TM complex, which activates protein C (APC). The affinity and potency of protein C are greatly enhanced after binding to the endothelial protein C receptor (EPCR), and its anticoagulant activity is enhanced after dissociation. APC binds to protein S (PS) as a cofactor to form the APC-PS complex and inhibits tenase and prothrombinase activity by inhibiting FVa and FVIIIa and subsequently reducing thrombin generation and thrombus formation [34]

Серьезным потенциальным осложнением дефицита протеина C, которое встречается у взрослых, является некроз кожи, вызванный варфарином [39]. Обычно этот процесс развивается на третий или четвертый день после начала приема варфарина у пациентов с дефицитом протеина C. Симптомы начинаются с боли, кровоподтеков и покраснения пораженной области и могут прогрессировать. Гомозиготное носительство дефектных генов протеина C манифестирует уже в младенческом возрасте, сопровождается тяжелыми тромботическими событиями, такими как фульминантная пурпура, тромбоз почечных вен, тромбоз вен стекловидного тела (приводящий к слепоте), гидроцефалия, и является жизнеугрожающим при отсутствии лечения [40].

Риск ВТЭ при дефиците протеина C варьирует у отдельных пациентов и членов их семей и, вероятно, связан как со степенью дефицита, так и с наличием других приобретенных или наследственных факторов риска тромбоза. Имеются данные, что около 5% пациентов с ВТЭ могут иметь гетерозиготный дефицит протеина C [38]. Было показано, что наличие приобретенных факторов риска, таких как беременность, терапия экзогенными эстрогенами, иммобилизация или хирургическое вмешательство, увеличивает частоту ВТЭ у лиц с дефицитом протеина C. Однако не все тромбофилические расстройства повышают риск тромбоза у гетерозиготных пациентов с дефицитом протеина C [38].

Недостаточность протеина С была исследована у 43 439 человек, из которых у 715 (1,6%) были выявлены генетические изменения. Общий показатель относительного риска для ВТЭ составил 3,23 (95% ДИ: 2,05–5,08). Риск первичной ВТЭ составил 2,70 (95% ДИ: 1,14–6,43) и 1,97 (95% ДИ: 0,60–6,53) соответственно рецидивирующей ВТЭ [28].

Дефицит антитромбина. Антитромбин (АТ) является ключевым регулятором свертывания крови, ингибируя прокоагулянтные сериновые протеазы, такие как тромбин и активированный (а) фактор (F) X, FIXa, FXIIa и FVIIa, в комплексе с тканевым фактором. Дефицит АТ наследуется аутосомно, и его пенетрантность очень высока, более чем у 50% носителей в возрасте до 50 лет развивается тромбоэмболия [6]. У пациентов с дефицитом АТ наблюдается значительная клиническая неоднородность в зависимости от факторов риска окружающей среды, типа дефицита и генетических факторов [41]. Существует два типа дефицита АТ. Дефицит I типа является количественным дефектом и приводит к параллельному снижению уровня активности АТ и уровня белка в плазме. II тип – это качественный дефект, характеризующийся наличием варианта белка АТ, который секретируется в нормальных количествах, но с нарушенной функцией. Дефицит II типа подразделяется на три подтипа: мутации, влияющие на реактивный участок (тип IIa), при котором дефекты нарушают взаимодействие фермента с ингибитором; дефекты сайта связывания гепарина (HBS), приводящие к нарушению связывания гепарина с АТ (тип IIb); и плеiotропная группа мутаций вблизи реактивной петли, приводящая к снижению активности АТ (тип IIc). У 80% людей с дефицитом АТ и тромбоэмболическими осложнениями наблюдается дефицит I типа. Пациенты с дефицитом I и IIa/IIc типов демонстрируют значительно более тяжелый фенотип с более высоким риском тромбоэмболии, чем лица с гетерозиготными мутациями HBS (тип IIb) [42]. Пациенты, как правило, гетерозиготны, поскольку при гомозиготном состоянии шансы на выживание минимальны. Важно подчеркнуть, что приобретенный дефицит АТ встречается чаще, чем наследственный. Активность АТ может снижаться в нескольких клинических ситуациях, таких как нарушение функции печени, повышенное потребление белка (например, хирургическое вмешательство, острая тромбоэмболия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, беременность), потеря белка (например, нефротический синдром, энтеропатия с потерей белка), вызванное лекарственными препаратами истощение АТ (например, гепарином, L-аспарагиназой, терапия эстрогенами) и экстракорпоральное кровообращение [43].

Генетически обусловленный дефицит антитромбина был оценен у 64 893 человек, из которых 3161 (4,9%) имел генетически обусловленную недостаточность этого белка. Общий относительный риск для ВТЭ составил 4,01 (95% ДИ: 2,50–6,44). Риск первичной ВТЭ составил 2,541 (95% ДИ: 0,64–10,10), а риск повторной ВТЭ – 2,13 (95% ДИ: 1,09–4,13) [28].

Мутации гена ингибитора активатора плазминогена-1. Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) – это сериновая протеаза, которая играет ключевую роль в фибринолитической системе, ингибируя активаторы фибринолиза tPA и uPa. Благодаря этому механизму PAI-1 нарушает превращение плазминогена в плазмин, который растворяет фибриновые сгустки крови [44]. 4G/4G – этот гомозиготный генотип PAI-1 проявляется улучшением функции и связан с более высоким уровнем PAI-1, который может нарушать клиренс фибрина с патологическим отложением фибрина

и повышенным риском ВТЭ [45]. В исследовании, проведенном Folsom et al., распространенность этой мутации в ее гомозиготной форме оценивается в 7,2% у пациентов с эпизодом ВТЭ и 3,4% у здоровых лиц контрольной группы [46]. Мутация PAI-1 ассоциирована с повышенной восприимчивостью к ВТЭ (ОШ 1,25, 95% ДИ: 1,05–1,49), если рассматривать ее в гомозиготной форме 4G/4G по сравнению с диким типом 5G/5G, и с ОШ 1,38 (95% ДИ: 1,06–1,81), если рассматривать общую предрасположенность к ВТЭ носительства мутантного аллеля по сравнению с диким типом [45].

Данные о частоте рецидивов ВТЭ при носительстве мутации PAI-1 в настоящее время отсутствуют.

■ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ТЕРАПИИ ВТЭ

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) стали антикоагулянтами первой линии для лечения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [47, 48].

Ривароксабан представляет собой небольшую молекулу, которая обратимо ингибирует как свободный, так и связанный со сгустком фактор Ха и тем самым является прямым ингибитором фактора Ха.

Терапевтическое действие ривароксабана было изучено при различных тромбоэмболических и атеротромботических состояниях [49]. На фармацевтическом рынке Республики Беларусь представлен европейский дженерик ривароксабана – Рикულатрон (производство ОАО «Геден Рихтер»), который биоэквивалентен оригинальному препарату и обладает сравнимой эффективностью. Преимуществом Рикулатрона является более доступная по сравнению с оригинальным ривароксабаном цена.

До недавнего времени ривароксабан использовался в основном для лечения неклапанной фибрилляции предсердий с риском 2 по шкале CHA₂DS₂-VASc [50], ТГВ или ВТЭ [51], но его применение расширяется при растущем разнообразии сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца и тромбопрофилактике.

Установлена безопасность и эффективность ривароксабана для профилактики тромбозов после тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов [52], а также у онкологических пациентов [53].

Рассматривается возможность использования ПОАК при остром коронарном синдроме [54] и заболеваниях периферических артерий [55], однако внедрение этой терапии в практику ограничено повышенным риском кровотечений.

Использование прямых оральных антикоагулянтов в терапии ВТЭ при тромбофилии. Исследования, посвященные изучению эффективности ПОАК у пациентов с тяжелой формой тромбофилии, пока малочисленны. Эффективность и безопасность ПОАК, используемых при лечении ВТЭ у пациентов со всеми типами наследственной тромбофилии, были оценены в 2019 году в систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Elsebaie и соавт. [56]. Они показали, что частота рецидивов ВТЭ (ОР 0,70; 95% ДИ: 0,34–1,44) и всех кровотечений (ОР 0,92; 95% ДИ: 0,62–1,36) была сходной у пациентов с тромбофилией, получавших ПОАК, по сравнению с антагонистами витамина К (АВК), что позволяет предположить, что ПОАК являются подходящим вариантом лечения в этой популяции пациентов [56]. Однако, несмотря на то, что анализ подгруппы пациентов с наследственным физиологическим дефицитом антикоагулянтов показал равную эффективность/безопасность ПОАК и АВК, этот метаанализ был ограничен небольшим размером исследуемой выборки.

Campello E. и соавторы в своем проспективном когортном исследовании сравнили эффективность ПОАК с эффективностью АВК, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса для лечения ВТЭ у 597 пациентов с наследственной тромбофилией при наблюдении в течение 24 месяцев после прекращения приема антикоагулянтов. В исследовании приняли участие 204 (34%) пациента с тяжелой формой тромбофилии (91 – на ПОАК против 113 – на АВК / низкомолекулярном гепарине). Совокупная частота рецидивов тромбоза во время приема антикоагулянтов составила 1,09% против 1,83%; скорректированный ОР составил 0,67 (95% ДИ: 0,16–2,77), при этом совокупная частота кровотечений составила 10,2% против 4,97% (ОР 2,24; 95% ДИ: 1,10–4,58). После прекращения приема антикоагулянтов те, кто получал ПОАК, имели значительно более низкий риск рецидива тромбоза в течение 2 лет по сравнению с традиционными антикоагулянтами (ОР 0,61; 95% ДИ: 0,47–0,82), в то время как частота кровотечений была ниже у тех, кто получал АВК [57].

Margaglione и соавторы провели наблюдательное многоцентровое когортное исследование с участием 4866 пациентов с ВТЭ. Результаты тестирования на тромбофилию были доступны у 2756 из этих пациентов. Тромбофилия была доказана у 446 пациентов, из которых у 140 пациентов была тяжелая форма тромбофилии. Среди пациентов с тяжелой формой тромбофилии 84 пациента получали лечение препаратами ПОАК и 56 – препаратами АВК. Кровотечения возникали чаще при лечении АВК, чем при лечении ПОАК (7% против 2,2%), в то время как тромбоз возник у 0,6% пациентов, получавших АВК, по сравнению с 1,1% пациентов, получавших ПОАК [58]. Ограничением этого исследования является отсутствие данных о типе используемых ПОАК.

Cohen и соавторы представили результаты из регистра RIETE для сравнения частоты рецидивов ВТЭ, крупных кровотечений и смертности во время лечения антикоагулянтами у пациентов с ВТЭ с наследственной тромбофилией и без нее в зависимости от типа антикоагулянтной терапии. В общей сложности в исследование были включены 8342 пациента с тромбофилией, которые находились под наблюдением в течение 6–12 месяцев. Было обследовано 4555 пациентов с тяжелой тромбофилией, но только 101 из них первоначально получал лечение с помощью ПОАК, а 407 – длительное лечение с помощью ПОАК (ривароксабан – у 242, апиксабан – у 101, эдоксабан – у 48 и дабигатран – у 16). Результаты регистра RIETE среди пациентов с тромбофилией показали частоту рецидивов ВТЭ в группах ПОАК и варфарина 1,9% и 2,7% соответственно (скорректированный ОР – 0,75; 95% ДИ: 0,46–1,24). Серьезные кровотечения чаще возникали при лечении стандартными антикоагулянтами, чем при лечении ПОАК (1,26% против 0,55%; ОР 0,66; 95% ДИ: 0,27–1,66). Что касается клинических исходов и типа антикоагулянтов, то у пациентов с дефицитом протеина S, получавших ПОАК (n=69), частота рецидивов ВТЭ была выше, чем у пациентов, получавших стандартные антикоагулянты (n=657), 4,3% против 2,2%. Частота рецидивов ВТЭ при лечении всеми антикоагулянтами была самой высокой у пациентов с дефицитом антитромбина, в то время как частота серьезных кровотечений на фоне лечения была самой низкой среди пациентов с мутациями ЛФ V и МГП по сравнению с пациентами без тромбофилии [59].

Результаты этих когортных исследований убедительно свидетельствуют об отсутствии четких различий в эффективности ПОАК и других стандартных антикоагулянтов у пациентов с тяжелой тромбофилией. Частота рецидивов ВТЭ, рассчитанная

по результатам когортных исследований для ПОАК, в сравнении с варфарином, низкая и составляет от 0,3 до 0,75, а преимущества ПОАК аналогичны преимуществам данных препаратов при лечении других пациентов с ВТЭ. Данных о риске кровотечений меньше, но в целом риск кровотечений на фоне приема препарата ПОАК у пациентов с тяжелой формой тромбофилии сопоставим или ниже, чем у пациентов, принимающих АВК [56].

В целом ПОАК и АВК показали сходную эффективность и частоту кровотечений при лечении ВТЭ у пациентов с тяжелой тромбофилией [60].

В общей сложности в когортные исследования было включено более 5000 пациентов с тяжелой формой тромбофилии, и лишь меньшинство из них получали ПОАК. В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования эффективности и безопасности ПОАК при тромбофилии, когортные исследования имеют очень неоднородные дизайн и результаты. В проведенных исследованиях представлена ограниченная информация о генетическом исследовании пациентов, а также о соблюдении режима приема пациентами антикоагулянтов.

Значительным ограничением проведенных исследований является то, что эффективность ПОАК по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией оценивалась при всех наследственных тромбофилиях в общем, без подразделения по типу тромбофилии. Исключением является исследование RIETE, которое показало, что у пациентов с тяжелой тромбофилией риск повторного венозного тромбоза при лечении ПОАК аналогичен таковому при лечении АВК (ОР 1,05, 95% ДИ: 0,61–1,79) [59].

Основным недостатком проведенных исследований является недостаточная представленность случаев дефицита физиологических антикоагулянтов, а также неоднородность используемых терапевтических методов, отсутствие информации о диагностических тестах, используемых для диагностики функционального дефицита физиологических антикоагулянтов. Кроме того, в проведенных исследованиях не учитывалась вариабельность риска развития тромботических осложнений в зависимости от генетического дефекта и наличия приобретенных факторов риска у конкретного человека, например, ожирения, возраста и сопутствующих заболеваний. Также не исследовались вопросы комплаентности и приверженности лечению, которые являются важным фактором эффективности терапии. Анализ этих данных необходим для понимания причин неэффективности ПОАК у отдельных пациентов [56].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент мы располагаем ограниченными данными о рисках рецидивирующей ВТЭ или кровотечения при терапии ПОАК при тромбофилии. В основном эти данные базируются на результатах когортных исследований [57, 59, 60]. В целом получены убедительные свидетельства об эффективности и безопасности применения ПОАК для вторичной профилактики ВТЭ у пациентов с тяжелой наследственной тромбофилией. Очевидно, что понимание риска тромбоза важно для определения необходимости тромбопрофилактики и продолжительности лечения антикоагулянтами при тромбофилии. Риск ВТЭ, связанный с индивидуальной тромбофилией, должен приниматься во внимание наряду с другими факторами риска. Согласно современным рекомендациям следует тестировать бессимптомных родственников первой степени родства пробандов с дефицитом естественных антикоагулянтов [61] и начинать тромбопрофилактику у асимптомных лиц с дефицитом протеина S,

протеина С или дефицитом АТ [62]. Результаты исследований пока не подтверждают это однозначно, поскольку дефицит естественных антикоагулянтов приводит к промежуточному риску ВТЭ. Однако необходимо учитывать различия в риске ВТЭ при дефиците естественных антикоагулянтов, обусловленных различными генетическими подтипами.

При тромбофилиях с низким риском ВТЭ, т. е. при гетерозиготном ЛФ V и МГП, в настоящее время не рекомендуют проводить тестирование родственников с симптомами или без симптомов [60].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ни наличие, ни тип тромбофилии не должны быть единственными факторами, определяющими продолжительность лечения антикоагулянтами после ВТЭ. Поэтому пациенты должны, независимо от типа наследственной тромбофилии, проходить индивидуальную оценку риска рецидива ВТЭ с учетом как наследственных, так и внешних факторов риска ВТЭ [5]. Предполагается, что на величину риска влияет как тромбогенность основной мутации, так и другие, еще не установленные наследственные факторы тромбофилии. Для обеспечения точного лечения пациентов с наследственной тромбофилией необходимы хорошо спланированные клинические исследования, определяющие риск ВТЭ для конкретных генотипов и дающие представление о риске ВТЭ в целом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Klemen N.D., Feingold P.L., Hashimoto B. et al. Mortality risk associated with venous thromboembolism: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020;7:e583–e593. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30211-8
2. Barco S., Mahmoudpour S.H., Valerio L. et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–2015: Analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:277–287. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30354-6
3. Grosse S.D., Nelson R.E., Nyarko K.A. et al. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb. Res.* 2016;137:3–10. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.033
4. Barco S., Woerschling A.L., Spyropoulos A.C. et al. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2016;115:800–808. doi: 10.1160/TH15-08-0670
5. Pastori D., Cormaci V.M., Marucci S. et al. A Comprehensive Review of Risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4). doi: 10.3390/ijms24043169
6. Martinelli I., Mannucci P.M., De Stefano V. et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood.* 1998;92(7):2353–8.
7. Weingarz L., Schwonberg J., Schindewolf M. et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol.* 2013;163(5):655–665. doi: 10.1111/bjh.12575
8. Langlois N.J., Wells P.S. Risk of venous thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia: a systematic review. *Thromb Haemost.* 2003;90(1):17–26.
9. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvetkot J.J. et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017;359:j4452. doi: 10.1136/bmj.j4452
10. Tormene D., Gavasso S., Rossetto V., Simioni P. Thrombosis and thrombophilia in children: a systematic review. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(7):724–728. doi: 10.1055/s-2006-951457
11. Giri S., Angadi S., Varghese J. et al. Prothrombotic states in portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome in India: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol.* 2023;42(5):629–641. doi: 10.1007/s12664-023-01400-5
12. Anderson F.A., Jr; Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:16–19. doi: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6
13. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 2020;41:543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
14. Pandor A., Tonkins M., Goodacre S. et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: A systematic review. *BMJ Open.* 2021;11:e045672. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045672
15. Van Es N., di Nisio M., Cesarman G. et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: A prospective cohort study. *Haematologica.* 2017;102:1494–1501. doi: 10.3324/haematol.2017.169060
16. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353(9159):1167–73. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10266-0
17. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. *Thromb J.* 2006;4(15). doi: 10.1186/1477-9560-4-15
18. Ageno W., Beyer-Westendorf J., Garcia D.A. et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):129–43. doi: 10.1007/s11239-015-1308-1
19. Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369:64–67. doi: 10.1038/369064a0

20. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K., Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: Clinical implications. *Semin. Thromb. Hemost.* 1998;24:367–379. doi: 10.1055/s-2007-996025
21. Stevens S.M., Woller S.C., Bauer K.A. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016;41:154–164. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1
22. Heit J.A., Sobell J.L., Li H., Sommer S.S. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: A community-based cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2005;3:305–311. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.01117.x
23. Simone B., De Stefano V., Leoncini E. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: A meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur. J. Epidemiol.* 2013;28:621–647. doi: 10.1007/s10654-013-9825-8
24. Christiansen S.C., Cannegieter S.C., Koster T. et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005;293:2352–2361. doi: 10.1001/jama.293.19.2352
25. Ho W.K., Hankey G.J., Quinlan D.J., Eikelboom J.W. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: A systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2006;166:729–736. doi: 10.1001/archinte.166.7.729
26. Rehak M., Rehak J., Muller M. et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2008;99:925–929. doi: 10.1160/TH07-11-0658
27. De Stefano V., Martinelli I. Splanchic vein thrombosis: Clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern. Emerg. Med.* 2010;5:487–494. doi: 10.1007/s11739-010-0413-6
28. Alnor A.B., Gils C., Vinholt P.J. Venous thromboembolism risk in adults with hereditary thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2024;103:4285–4294. doi: 10.1007/s00277-024-05926-2
29. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996;88:3698–3703.
30. Martinelli I., Bucciarelli P., Mannucci P.M. Thrombotic risk factors: Basic pathophysiology. *Crit. Care Med.* 2010;38:3–9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c9cbd9
31. Rosendaal F.R., Doggen C.J., Zivelin A. et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb. Haemost.* 1998;79:706–708.
32. Gonzalez J.V., Barboza A.G., Vazquez F.J., Gandara E. Prevalence and Geographical Variation of Prothrombin G20210A Mutation in Patients with Cerebral Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016;11:e0151607. doi: 10.1371/journal.pone.0151607
33. Segal J.B., Brotman D.J., Necochea A.J. et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: A systematic review. *JAMA.* 2009;301:2472–2485. doi: 10.1001/jama.2009.853
34. Alshehri F.S., Bashmeil A.A., Alamar I.A., Alouda S.K. The natural anticoagulant protein S; hemostatic functions and deficiency. *Platelets.* 2024;35(1):2337907. doi: 10.1080/09537104.2024.2337907
35. Walker F.J. Regulation of activated protein C by a new protein. A possible function for bovine protein S. *J Biol Chem.* 1980;255(12):5521–4. doi: 10.1016/S0021-9258(19)70660-7
36. Kearon C., Crowther M., Hirsh J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Annu Rev Med.* 2000;51(1):169–85. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.169
37. Pung-Amritt P., Poort S., Vos H. et al. Compound heterozygosity for one novel and one recurrent mutation in a Thai patient with severe protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 1999;81(2):189–92. doi: 10.1055/s-0037-1614440
38. Dinarvand P., Moser K.A. Protein C Deficiency. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;10:1281–1285. doi: 10.5858/arpa.2017-0403-R5
39. McGehee W.G., Klotz T.A., Epstein D.J., Rapaport S.I. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann Intern Med.* 1984;101(1):59–60. doi: 10.7326/0093-4819-101-1-59
40. Ichiyama M., Ohga S., Ochiai M. et al. Fetal hydrocephalus and neonatal stroke as the first presentation of protein C deficiency. *Brain Dev.* 2016;38(2):253–256. doi: 10.1016/j.braindev.2015.07.004
41. Bravo-Pérez C., Vicente V., Corral J. Management of antithrombin deficiency: an update for clinicians. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(06):397–405. doi: 10.1080/17474086.2019.1611424
42. Alhenc-Gelas M., Plu-Bureau G., Hugon-Rodin J. MHGFT Study Group on Genetic Thrombophilia. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. *Thromb Haemost.* 2017;117(06):1040–1051. doi: 10.1160/TH16-08-0635
43. Linnemann B., Hart C. Laboratory diagnostics in thrombophilia. *Hamostaseologie.* 2019;39(01):49–61. doi: 10.1055/s-0039-1677840
44. Tsantes A.E., Nikolopoulos G.K., Bagos P.G. et al. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thromb. Res.* 2008;122:736–742. doi: 10.1016/j.thromres.2007.09.005
45. Zhang Q., Jin Y., Li X. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism – A meta-analysis and systematic review. *Vasa.* 2020;49:141–146. doi: 10.1024/0301-1526/a000839
46. Folsom A.R., Cushman M., Heckbert S.R. et al. Prospective study of fibrinolytic markers and venous thromboembolism. *J. Clin. Epidemiol.* 2003;56:598–603. doi: 10.1016/s0895-4356(03)00052-0
47. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:709–18. doi: 10.1056/NEJMoa1113697
48. Campello E., Prandoni P. Evolving knowledge on primary and secondary prevention of venous thromboembolism in carriers of hereditary thrombophilia: a narrative review. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48:937–48. doi: 10.1055/s-0042-1753527
49. Mueck W., Stampfuss J., Kubitz D., Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clinical Pharmacokinetics.* 2014;53(1):1–16. doi: 10.1007/s40262-013-0100-7
50. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64(21):e1–76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022
51. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
52. Liu J., Zhao J., Yan Y., Su J. Effectiveness and safety of rivaroxaban for the prevention of thrombosis following total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(9):e14539. doi: 10.1097/MD.00000000000014539

53. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(20):2017–2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034
54. Oldgren J., Wallentin L., Alexander J.H. et al. New oral anti coagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2013;34(22):1670–1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehd049
55. Bauersachs R., Wu O., Briere J.B. et al. Antithrombotic treatments in patients with chronic coronary artery disease or peripheral artery disease: a systematic review of randomised controlled trials. *Cardiovascular Therapeutics*. 2020;2020:3057168. doi: 10.1155/2020/3057168
56. Elsebaie M.A.T., van Es N., Langston A. et al. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17:645–56. doi: 10.1111/jth.14398
57. Campello E., Spiezia L., Simion C. et al. Direct oral anticoagulants in patients with inherited thrombophilia and venous thromboembolism: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e018917. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018917>
58. Margaglione M., Antonucci E., D'Andrea G. et al. Anticoagulation in Italian patients with venous thromboembolism and thrombophilic alterations: findings from START2 register study. *Blood Transfus*. 2020;18:486–95. doi: 10.2450/2020.0091-20
59. Cohen O., Kenet G., Levy-Mendelovich S. et al. Outcomes of venous thromboembolism in patients with inherited thrombophilia treated with direct oral anticoagulants insights from the RIETE registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2024;57:710–20. doi: 10.1007/s11239-024-02957-4
60. Goldhaber S.Z., Eriksson H., Kakkar A. et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY. *Vasc Med*. 2016;21:506–14. doi: 10.1177/1358863X16668588
61. Arachchillage D.J., Mackillop L., Chandratheva A. Thrombophilia testing: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022;198(3):443–458. doi: 10.1111/bjh.18239
62. Luxembourg B., Pavlova A., Geisen C. et al. Impact of the type of SERPINC1 mutation and subtype of antithrombin deficiency on the thrombotic phenotype in hereditary antithrombin deficiency. *Thromb Haemost*. 2014;111(2):249–257. Available at: <https://doi.org/10.1160/TH13-05-040>