

# Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме

Т.М. Решетняк<sup>1,2</sup>, К.С. Нурбаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А  
<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

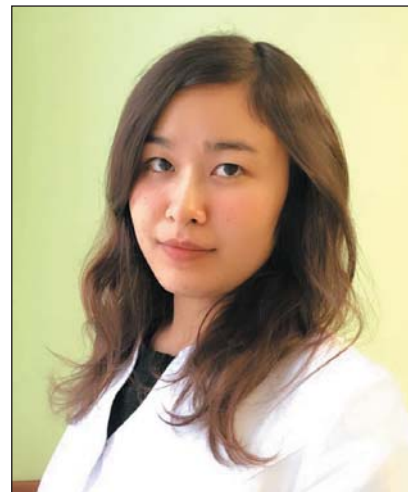
**Контакты:** Татьяна Магомедалиевна Решетняк, [t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)

**Contacts:** Tatiana Reshetnyak, [t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)

**Поступила** 26.10.2020  
**Принята** 13.11.2020



**Решетняк Татьяна Магомедалиевна** – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией сосудистой ревматологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой»



**Нурбаева Камила Сериковна** – ординатор 2 года, ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой»

Антифосфолипидный синдром – приобретенная аутоиммунная тромбофилия, характеризующаяся развитием рецидивирующих тромбозов сосудов любого калибра и типа или акушерской патологией и обязательным выявлением стойко позитивных антифосфолипидных антител. Основным препаратом в терапии больных с антифосфолипидным синдромом является варфарин. Роль прямых оральных антикоагулянтов в терапии антифосфолипидного синдрома остается противоречивой. В статье рассмотрены современные данные о месте прямых оральных антикоагулянтов в лечении антифосфолипидного синдрома.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, прямые оральные антикоагулянты, антифосфолипидные антитела, тромбоз, антикоагулянты

**Для цитирования:** Решетняк ТМ, Нурбаева КС. Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):708–715.

## DIRECT-ACTING ORAL ANTICOAGULANTS IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Tatiana M. Reshetnyak <sup>1,2</sup>, Kamila S. Nurbaeva<sup>1</sup>

Antiphospholipid syndrome is an acquired autoimmune thrombophilia characterized by the development of recurrent vascular thrombosis of any caliber and type or obstetric pathology and the mandatory identification of persistently positive antiphospholipid antibodies. The main drug in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome is warfarin. The role of direct-acting oral anticoagulants in the treatment of antiphospholipid syndrome remains controversial. The article discusses modern data on the place of direct-acting oral anticoagulants in the treatment of antiphospholipid syndrome.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, direct-acting oral anticoagulants, antiphospholipid antibodies, thrombosis, anticoagulants

**For citation:** Reshetnyak TM, Nurbaeva KS. Direct-acting oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):708–715 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2020-708-715

Антифосфолипидный синдром (АФС) – приобретенная аутоиммунная тромбофилия, которая характеризуется развитием рецидивирующих тромбозов сосудов любого калибра и локализации или акушерской патологией, и обязательным наличием стойкой позитивности по антифосфолипидным антителам (аФЛ) [1–3], к которым относятся

антитела к кардиолипину (аКЛ), антитела к бета-2-гликопротеину 1 (анти-β2-ГП1) и волчаночный антикоагулянт (ВА) [4]. Условно выделяют первичный АФС и вторичный АФС, ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями, наиболее часто – с системной красной волчанкой (СКВ). Для АФС характерен высокий риск

рецидивирования тромбозов и акушерской патологии, который ассоциируется с характеристиками гиперпродукции аФЛ [5, 6], а именно с увеличением концентрации (позитивностью) одного, двух или трех типов аФЛ, их уровнями (низко-позитивный, умеренно-позитивный и высоко-позитивный) и «стойкостью» выявления антител при повторных исследованиях. Высокий риск рецидивирования тромбозов (несмотря на антикоагулянтную терапию) наблюдается у пациентов с «тройной позитивностью» по аФЛ (ВА+аКЛ+анти-β2-ГП1), «двойной позитивностью» по аФЛ (в любой комбинации) и позитивностью по ВА в двух и более исследованиях [7–13]. Частота рецидива тромбозов при АФС составляет 16,6%, а расчетный риск рецидива – 3,3% на одного пациента в год [14], а у больных с «тройной позитивностью» по аФЛ – 12,2% (95% доверительный интервал (ДИ): 9,6–14,8) через 1 год, 26,1% (95% ДИ: 22,3–29,9) – через 5 лет и 44,2% (95% ДИ: 38,6–49,8) – через 10 лет [11]. У нелеченых пациентов с АФС вероятность повторного тромбоза колеблется от 19 до 29% в год [8].

Терапия АФС направлена на первичную профилактику тромбозов у пациентов с профилем аФЛ высокого риска и вторичную профилактику рецидива тромбозов у больных с установленным диагнозом АФС. Выделяют две основные группы антитромботических препаратов: антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты [7, 15]. Антитромбоцитарные препараты (низкие дозы аспирина) рекомендовано назначать пациентам без клинических проявлений АФС, но имеющим профиль аФЛ высокого риска, а также пациентам с СКВ без АФС и женщинам, у которых АФС проявляется только акушерской патологией в анамнезе [7]. Кроме того, лечение аспирином можно использовать в комбинации с антикоагулянтами для профилактики вторичных артериальных тромбозов при АФС.

«Золотым стандартом» вторичной профилактики тромбозов при АФС является терапия антикоагулянтами непрямого действия, к которым в первую очередь относится антагонист витамина К (АВК) – варфарин. Однако узкое «терапевтическое окно», непредсказуемые фармакокинетика и фармакодинамика варфарина диктуют необходимость тщательного контроля международного

нормализованного отношения (МНО), подбора индивидуальной дозы и соблюдения диеты, а наличие ВА может приводить к некорректной оценке МНО, что потенциально может приводить к увеличению риска осложнений, в первую очередь тромбозов, у пациентов с АФС. Кроме этого, как уже отмечалось, важной проблемой лечения больных с АФС является высокий риск рецидива тромбозов, который, несмотря на терапию варфарином, варьирует от 3 до 24%, и даже увеличение интенсивности гипокоагуляции (целевое МНО от 3,0 до 4,0), не уменьшает вероятность рецидива [16, 17].

Принимая во внимание, что больные с АФС должны пожизненно получать антикоагулянтную терапию, большие надежды возлагались на прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [18]. В течение последних десяти лет ПОАК были одобрены у пациентов с венозной тромбоэмболией (ВТЭ) и фибрилляцией предсердий (ФП). Сопоставимость их по эффективности с варфарином, более низкий риск развития кровотечений, фиксированная доза, быстрое начало действия, отсутствие необходимости лабораторного контроля и соблюдения диеты позволило ПОАК занять свою нишу в лечении и профилактике ВТЭ и системной эмболии при неклапанной ФП. Напомним, что к классу ПОАК относятся прямые ингибиторы тромбина (фактора IIa свертывания крови) – дабигатран этексилат (Pradaxa®) и прямые ингибиторы фактора Ха свертывания крови – ривароксабан (Xarelto®), апиксабан (Eliquis®), эдоксабан (Lixiana®) и бетриксабан (Bevuxxa®). Фармакологические особенности ПОАК приведены в таблице 1 [19, 20].

ПОАК оказывают антикоагулянтное действие путем прямого ингибирования или фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), или тромбина (дабигатран) [20–22], которое происходит обратимым, конкурентным, высокоселективным и дозозависимым образом. Фактор Ха и тромбин играют ключевую роль в нормальном гемостазе. Первичным физиологическим триггером свертывания крови является взаимодействие между тканевым фактором (ТФ) и активированным фактором VII (VIIa). Фактор VIIa активирует фактор X в фактор Ха, который в свою очередь генерирует тромбин из протромбина.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика прямых оральных антикоагулянтов

Препарат	Дабигатран (Pradaxa®)	Ривароксабан (Xarelto®)	Апиксабан (Eliquis®)
Мишень	Тромбин (фактор II)	Фактор Ха	Фактор Ха
Пролечиваемость	Дабигатран этексилат	Нет	Нет
Биодоступность	6%	>80%	>50%
Связывание белков плазмы	34–35%	92–95%	87%
Время достижения максимальной концентрации препарата	2 часа	3 часа	3 часа
Время полувыведения при нормальной функции почек	14–17 часов	9 часов	9–14 часов
Доза	Фиксированная доза 2 раза в сутки	Фиксированная доза 1 раз в сутки	Фиксированная доза 1 раз в сутки
Лабораторный мониторинг	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Количественное определение	Разведенное ТВ, ЭВС, анти-IIa	Анти-Ха активность, калиброванную для ривароксабана	Анти-Ха активность, калиброванную для апиксабана
Лекарственные взаимодействия	Ингибиторы протонной помпы	Ингибиторы CYP3A4, ингибиторы Р-гликопротеина, антимиотики группы азолов, ингибиторы протеазы ВИЧ	Ингибиторы CYP3A4, ингибиторы Р-гликопротеина
Выведение	Почками (80% в неизменном виде)	66% почками, 33% печенью	25% почками, 55% печенью

**Примечание:** ТВ – тромбиновое время, ЭВС – время свертывания с ядом зйкарин, анти-IIa – хромогенным методом.

Начальное небольшое количество тромбина активирует фактор V, фактор VIII, фактор XI и тромбоциты, что приводит к взрывной генерации тромбина (амплификации). Затем высокие уровни тромбина превращают фибриноген в фибрин, формируя и стабилизируя сгусток. Способность системы свертывания крови генерировать тромбин определяет коагуляционный потенциал крови. Тест генерации тромбина (ТГТ) представляет собой лабораторный метод определения динамики образования и инактивации *in vitro* ключевого фермента гемостаза — тромбина. Плазменная система (в которой функционирует тромбин), ответственная за образование и последующее угнетение тромбина в крови, в случае избытка свободного тромбина приведет к ВТЭ (гиперкоагуляция), а при недостаточной активности тромбина — к кровоточивости (гипокоагуляция). Для количественной характеристики генерации тромбина используется показатель эндогенного тромбинового потенциала (ЕТР, нМ/мин) и максимальный уровень генерации тромбина (Peak thrombin, нМ), вычисляемый с использованием калиброванной автоматизированной тромбинографии в бедной тромбоцитами плазме крови. При сравнении степени угнетения генерации тромбина варфарином и ривароксабаном у больных с АФС установлено, что по антикоагулянтным свойствам ривароксабан не уступал варфарину [23]. Предполагается, что ПОАК, блокируя протеазно-активированный рецептор (PARs), являющийся белковыми G-ассоциированными рецепторами тромбина, тем самым может оказывать противовоспалительное, антифибротическое и антиангиогенное действие [24] и подавлять активацию системы комплемента по классическому пути (ривароксабан), играющую важную роль в патогенезе АФС [25]. Однако некоторые потенциально серьезные

лекарственные взаимодействия ПОАК с другими препаратами (циклоsporин, такролимус, производные имидазола и триазола, препараты антиретровирусной терапии, амиодарон, противосудорожные препараты, селективные ингибиторы серотонина, рифампицин) могут увеличить риск кровотечения или приводить к снижению эффективности терапии [26, 27]. Кроме того, эти препараты противопоказаны у беременных женщин и пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

Данные об эффективности ПОАК в профилактике повторных тромбозов при АФС остаются противоречивыми. Проведены несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивающих ПОАК (ривароксабан) и варфарин [23, 28], однако большинство работ представляют собой небольшие когортные исследования и клинические наблюдения [29–38] (табл. 2).

В исследовании S. Sciascia и соавт. [29] было включено 35 пациентов с АФС и ВТЭ, которые получали ривароксабан в дозе 20 мг. За время наблюдения (в среднем в течение 10 месяцев) не было выявлено ни одного нового случая рецидива тромбозов или клинически значимых кровотечений. A.S. Resseguir и соавт. [30] наблюдали 23 пациента с АФС, из них 82,6% пациентов были с венозными тромбозами, 2 — имели «тройную позитивность» по аФЛ. Больные наблюдались в среднем 35,6 месяца (29–40 месяцев). За это время рецидив тромбоза или ТЭЛА на фоне ривароксабана был только у одного пациента с «тройной позитивностью» по аФЛ. J.F. Betancur и соавт. [31] описали 8 пациентов с АФС, у 4 из них был первичный АФС, у одного — «тройная позитивность» по аФЛ, у 6 из 8 пациентов в анамнезе были артериальные тромбозы. Больные получали ПОАК (7 — ривароксабан, 1 — аликсабан) в среднем

Таблица 2. Результаты применения ПОАК у пациентов с АФС

Авторы	Число больных	Тромбозы в анамнезе (п)	Тройная позитивность по аФЛ	ПОАК (п, доза)	Рецидив тромбозов (п, %)
Sciascia S. и соавт. [29]	35 (нет данных)	Только ВТЭ	Нет данных	35 — РВ 20 мг/сут	0
Resseguir F.S. и соавт. [30]	23 (пАФС — 18, вАФС — 5)	АТ — 2, ВТ — 19, АТ+ВТ — 1, кАФС — 1	2	17 — РВ 20 мг/сут, 4 — РВ 15мг 2 раза/сут	1 — 4,8% (с тройной позитивностью)
Betancur J.F. и соавт. [31]	8 (пАФС — 4, вАФС — 4)	АТ+ВТ — 3, ВТ — 5	1	7 — РВ 20 мг/сут, 1 — АП 5 мг 2 раза/сут	0
Haładyj E. и соавт. [32]	23 (пАФС — 17, вАФС — 6)	АТ — 8, АТ+ВТ — 5, ВТ — 9	4	23 — РВ	1 — 4,3%, нет данных по позитивности по аФЛ
Noel N. и соавт. [33]	26 (пАФС — 12, вАФС — 14)	АТ — 9, АТ+ВТ — 4	7	13 — РВ 20 мг/сут, 2 — РВ 15 мг/сут, 11 — ДЭ 150 мг 2 раза/сут	1 — двойная позитивность (аКЛ+ВА)
Malec K. и соавт. [34]	56 (пАФС — 41%, вАФС — 60%)	АТ+ВТ — 8, ВТ — 48	16	49 — РВ, 4 — ДЭ, 3 — АП	6 — 10,7%, из них 4 — с тройной позитивностью
Kunk P.R. и соавт. [35]	11 (нет данных)	ВТЭ — 11, АТ — нет данных, АТ+ВТ — нет данных	4	5 — РВ, 6 — АП	0
Signorelli F. и соавт. [36]	8 с пАФС	АТ+ВТ — 2, ВТ — 6	3	8 — РВ 20 мг/сут	100%
Schaefer J.K. и соавт. [37]	3 (пАФС — 2, вАФС — 1)	АТ — 1, АТ+ВТ — 1, ВТ — 1	1	2 — РВ, 1 — ДЭ	100%
Win K. и соавт. [38]	3 с пАФС	АТ — 1, АТ+ВТ — 1, ВТ — 1	1	Нет данных	100%

**Примечание:** ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, пАФС — первичный антифосфолипидный синдром, вАФС — вторичный антифосфолипидный синдром, кАФС — катастрофический антифосфолипидный синдром АТ — артериальный тромбоз, ВТ — венозный тромбоз, ВТЭ — венозные тромбозомболии, РВ — ривароксабан, АП — аликсабан, ДЭ — дабигатран этексилат, аФЛ — антифосфолипидные антитела, аКЛ — антитела к кардиолипину, ВА — волчаночный антикоагулянт.

в течение 19 месяцев (2–36 месяцев). За время наблюдения рецидива тромбозов не было. E. Naładyj и соавт. [32], наблюдавшие 23 пациента с АФС (17 — с первичным АФС, у 4 — «тройная позитивность» по аФЛ, у 13 — в анамнезе артериальные тромбозы) в среднем 20 месяцев, зарегистрировали 1 рецидив артериального тромбоза. N. Noel и соавт. [33] у 26 пациентов с АФС (12 — с первичным АФС, 7 — с «тройной позитивностью» по аФЛ), которые получали ривароксабан ( $n=15$ ) или дабигатран ( $n=11$ ), зарегистрировали 1 артериальный тромбоз и 2 случая кровотечения на ривароксабане, что привело к его отмене. Основной причиной назначения ПОАК вместо варфарина была трудность в достижении целевых значений МНО. В исследовании K. Males и соавт. [34] 56 пациентов с АФС (у 23 был первичный АФС и у 28,6% — «тройная позитивность» по аФЛ) получали ПОАК (87,5% — ривароксабан, 7,3% — дабигатран, 5,4% — апиксабан) в среднем 22 месяца (от 6 до 144 месяцев). Причинами назначения ПОАК были предпочтение пациентов или нестабильная гипокоагуляция на фоне лечения варфарином. У 10,7% больных, большинство из которых были с «тройной позитивностью» по аФЛ, рецидивировали тромбозы. У 2 пациентов с повторными тромбозами была низкая приверженность к лечению. R. Kunk и соавт. [35] провели ретроспективный анализ 11 пациентов с АФС (все больные были с ВТЭ, 36% — с «тройной позитивностью» по аФЛ), которые получали ривароксабан (45%) или апиксабан (55%) в среднем в течение 11 месяцев (5–39 месяцев). Ни у одного пациента не было зарегистрировано случаев тромбозов или кровотечений. По данным других исследований, на фоне применения ПОАК, в частности ривароксабана, было отмечено повышение частоты рецидивов тромбозов [36–38]. Тромботические нарушения чаще имели место в группах высокого риска (с «тройной позитивностью» по аФЛ и/или с артериальными тромбозами) или у пациентов с рецидивирующими венозными тромбозами, несмотря на терапию варфарином. Так, F. Signorelli и соавт. [36] описали 8 пациентов с первичным АФС с предшествующей терапией варфарином (двое — с тромбозами сочетанной локализации, 3 — с «тройной позитивностью» по аФЛ, 3 — с рецидивирующими тромбозами на варфарине, 1 — некомплаентный), которые получали ривароксабан в дозе 20 мг/сутки. У всех пациентов развились тромботические осложнения (у 6 — артериальные, у 2 — венозные тромбозы), что потребовало возобновления приема варфарина. J.K. Schaefer и соавт. [37] ретроспективно проанализировали трех пациентов, которые принимали ПОАК. Причиной перехода с варфарина на ПОАК были нестабильность уровня гипокоагуляции по МНО (1 пациент), внутричерепное кровоизлияние на фоне приема варфарина (1 пациент), желание принимать ПОАК (1 пациент). У всех пациентов на фоне терапии ПОАК развились артериальные и венозные тромбозы. В другой работе у всех 3 пациентов, принимавших ПОАК (2 пациента получали ривароксабан 20 мг, 1 — дабигатран 150 мг 2 раза), развились тромботические осложнения после перехода с варфарина [38]. Следует отметить, что у всех пациентов имел место высокий риск тромбоза по профилю аФЛ и рецидивирующие тромбозы в анамнезе, в том числе артериальные, на фоне приема варфарина.

Данные РКИ противоречивы (табл. 3) [23, 39–45]. В РКИ (фаза 2/3) RAPS (Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome) [23] изучали эффективность ривароксабана (20 мг/сут) по сравнению с варфарином (целевое

МНО — 2,0–3,0) у пациентов с АФС. «Тройная позитивность» по аФЛ имела место у 20 и 12% пациентов в группах варфарина и ривароксабана соответственно. Для оценки эффективности терапии использовали показатель «эндогенного потенциала тромбина», а не частоту развития тромбозов. В течение 6 месяцев наблюдения в обеих группах не было зарегистрировано ни одного эпизода тромбоза. В многоцентровом РКИ TRAPS (Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome) [39] сравнивали эффективность и безопасность ривароксабана (20 или 15 мг/сут у пациентов с нарушенной функцией почек) с варфарином (целевое МНО — 2,5) у 120 пациентов с АФС с «тройной позитивностью» по аФЛ, среди которых 59 получали ривароксабан, 61 — варфарин. Исследование было досрочно завершено из-за высокого числа тромбозов и кровотечений в группе ривароксабана. Средний период наблюдения составил 569 дней, за этот период было зарегистрировано 4 (7%) случая инсульта и 3 (5%) — инфаркта миокарда в группе ривароксабана и ни одного случая тромбоза на фоне приема варфарина (отношение шансов (ОШ) — 6,7; 95% ДИ: 1,5–30,5). Клинически значимые кровотечения произошли у 4 (7%) пациентов в группе ривароксабана и у 2 (3%) — в группе варфарина. Таким образом, прием ривароксабана у больных с АФС с высоким риском тромбоза (с «тройной позитивностью» по аФЛ) ассоциируется с большей частотой осложнений (рецидива тромбоза) по сравнению с варфарином (19 и 3% соответственно). Целью другого РКИ [40] было сравнение эффективности варфарина (целевое МНО — от 2,0 до 3,0 или от 3,0 до 4,0) с ривароксабаном (20 мг/сут). В исследование было включено 180 больных с тромботическими проявлениями АФС (60,5% имели «тройную позитивность» по аФЛ), среди которых 90 пациентов получали аценокумарол, 90 — ривароксабан. В течение 3 лет тромбозы на терапии ривароксабаном возникли у 11,6% (10 артериальных, 2 венозных тромбоза), а в группе варфарина — у 6,3% (3 артериальных, 3 венозных) (ОШ — 1,88; 95% ДИ: 0,67–5,27). В группе ривароксабана у 9 пациентов развился инсульт, в группе варфарина этого осложнения не отмечено. Геморрагические осложнения регистрировались у 6,3% пациентов в группе ривароксабана и у 7,4% — в группе варфарина (ОШ — 0,88; 95% ДИ: 0,30–2,63). Риск тромбоза в группе ривароксабана был в 2 раза выше, чем у больных, получавших варфарин, однако различие не было статистически значимым. Анализ (post-hoc) показал, что у больных, получавших ривароксабан, риск рецидива тромбозов, по сравнению с варфарином, был выше у пациентов с артериальными тромбозами в анамнезе, сетчатым ливедо или поражение клапанов сердца [40].

В исследованиях RE-MEDY (Secondary Prevention of Venous Thrombo Embolism (VTE) и RECOVER (Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism) [41, 42] сравнивалась эффективность дабигатрана с варфарином в профилактике рецидивов ТЭЛА, в том числе у пациентов с АФС. В этих работах было показано, что терапия дабигатраном этексилатом (150 мг 2 раза в сутки) не менее эффективна, чем прием варфарина. При этом дабигатран оказался безопаснее варфарина по влиянию на риск развития кровотечений.

В рамках РКИ ASTRO-APS (Apixaban for Secondary Prevention of Thromboembolism Among Patients With Antiphospholipid Syndrome) [43] сравнивается эффективность и безопасность апиксабана (5 мг 2 раза в сутки)



Таблица 3. Рандомизированные клинические исследования ПОАК

РКИ	Дизайн	Популяция пациентов	Сравниваемые препараты	Первичный результат	Результаты к предполагаемой дате завершения
RAPS (Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome – NCT02116036) [23] Cohen H. и соавт.	РКИ, фаза 2/3	пАФС или вАФС с предыдущим изолированным ВТ	РВ 20 мг/сут, В – МНО 2,0–3,0	Оценка эндогенного тромбоингибиторного потенциала	РВ не уступал В по антикоагулянтному действию
TRAPS (Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome) [39]	РКИ, фаза 3	Пациенты с АФС с «тройной позитивностью» по аФЛ	РВ 20 мг/сут, 15 мг/сут (при КК 30–50) В – МНО 2,0–3,0	Частота тромбозов, больших кровотечений, смерть от сосудистых осложнений	Досрочно завершено из-за высокого числа тромбозов и кровотечений в группе РВ
ASTRO-APS (Apixaban for Secondary Prevention of Thromboembolism Among Patients With Antiphospholipid Syndrome) [43]	РКИ, фаза 4	Первичная или вторичная профилактика тромбозов	АП 5 мг/сут, увеличено до 10 мг/сут В – МНО 2,0–3,0	Частота тромбозов, больших кровотечений, смерть от сосудистых осложнений, плюс малые кровотечения в течение года	Поправки к протоколу вносились 2 раза из-за увеличения риска АТ
Cortes-Hernandez J и соавт. [40]	Проспективное открытое РКИ, фаза 3	Пациенты с АФС с предшествующими АТ и РТ	РВ 20 мг/сут, 15 мг/сут (при КК 30–50) АЦК – МНО 2,0–3,0 при РТ 2,5–3,5	Рецидив тромбоза или большое кровотечение за 36 мес.	РВ не уступал В
RISAPS (Rivaroxaban for Stroke patients with AntiPhospholipid Syndrome – Dufrost V. и соавт. [45])	Проспективное контролируемое РКИ, фаза 2/3. Проверка гипотезы, что ривароксабан не хуже варфарина	пАФС или вАФС с инсультом или другими ТИА	РВ 30 мг/сут В – МНО 3,0–4,0	МРТ в дебюте и через год для оценки частоты инсультов	По плану завершение в октябре 2022 г.

**Примечание:** МНО – международное нормализованное отношение, аФЛ – антифосфолипидные тела, АТ – артериальный тромбоз; ВТ – венозный тромбоз, ВТЭ – венозные тромбозы, РТ – рецидивирующий тромбоз; РВ – ривароксабан, В – варфарин, АЦК – аценокумарол, АП – апиксабан, ДЭ – дабигатран этексилат, АП4 – апиксабан, пАФС – первичный антифосфолипидный синдром, вАФС – вторичный антифосфолипидный синдром, кАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром, ТИА – транзиторная ишемическая атака, КК – клиренс креатинина; МРТ – магнитно-резонансная томография.

и варфарина (целевой уровень МНО – 2,5) у пациентов с АФС, однако результаты исследования еще не опубликованы.

Но протокол клинического исследования менялся из-за развития рецидивирующих тромбозов в группе пациентов, получавших апиксабан: произведено увеличение дозы апиксабана с 5 до 10 мг/сут и исключение пациентов с артериальными тромбозами, в том числе с инсультами, в анамнезе по данным МРТ.

В настоящее время инициировано РКИ RISAPS (Rivaroxaban for Stroke Patients with Antiphospholipid Syndrome) [44], целью которого является сравнение эффективности ривароксабана (30 мг/сут) и варфарина (целевое МНО – 3,5) в отношении профилактики рецидива артериальных тромбозов у 140 пациентов с первичным АФС или вторичным АФС (на фоне СКВ), перенесших инсульт, ТИА или имеющих ишемические изменения в головном мозге по данным МРТ. Критерием исключения являлась «тройная позитивность» по аФЛ. Конечной точкой исследования была динамика данных МРТ, а именно количества зон гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга при МРТ, отражающих ишемическое повреждение головного мозга, через 24 месяца наблюдения.

J. Ordi-Ros и соавт. [28] сравнили эффективность и безопасность фиксированной дозы ривароксабана и АВК для вторичной профилактики тромбозов при АФС. В исследование было включено 190 пациентов с АФС с предшествующими венозными и/или артериальными тромботическими осложнениями. За 3 года наблюдения было зарегистрировано 12 тромботических осложнений в группе ривароксабана (12,6% пациентов) и 6 (6,3% пациентов) – в группе АВК (ОШ – 1,83, 95% ДИ: 0,71–4,76). Эти тромботические события были в основном артериальными:

артериальные тромбозы (инсульт) имели место у 9 пациентов, получавших ривароксабан (чаще с артериальным тромбозом в анамнезе), и ни одного – у пациентов, получавших АВК (ОШ – 19,00, 95% ДИ: 1,12–321,9). Во время лечения ривароксабаном у одного пациента развился катастрофический АФС. Таким образом, ривароксабан не предотвращает артериальный тромбоз, особенно у пациентов с АФС с артериальным тромбозом в анамнезе.

Представляются интересными результаты метаанализов исследований, касающихся эффективности ПОАК при АФС. В одном из них обобщены материалы 47 исследований, в которых наблюдались 447 больных с АФС, получавших ПОАК (290 – ривароксабан, 144 – дабигатран, 13 – апиксабан). У 73 (16%) пациентов регистрировался рецидив тромбоза на фоне антикоагулянтной терапии, в среднем через 12,5 месяца. Факторами риска развития тромбозов на фоне лечения ПОАК были «тройная позитивность» по аФЛ – частота тромбозов у этих пациентов был выше в 4 раза, чем в группе сравнения (53 против 23%, ОШ – 4,3, 95% ДИ: 2,3–7,7,  $p < 0,0001$ ), и артериальные тромбозы в анамнезе – риск развития тромбозов на фоне лечения повышался в 2,8 раза (32 против 14%; ОШ – 2,8, 95% ДИ: 1,4–5,7,  $p = 0,006$ ) [45]. Метаанализ исследований, в которые вошли 728 пациентов с АФС (в том числе 48,3% – с «тройной позитивностью» по аФЛ), показал, что частота тромбозов на фоне лечения ПОАК (76,6% – ривароксабан, 20,8% – дабигатран, 2,6% – апиксабан) составляет 13,9%. Факторами риска рецидивов тромбозов на фоне приема ПОАК являлись высокая частота тромбозов в анамнезе, множественные тромбозы, лечение низкомолекулярными гепаринами в анамнезе, прием иммуносупрессантов на фоне высокой активности заболевания (ритуксимаб), отмена ПОАК по решению пациента. Статистически

значимых различий между риском развития тромбозов и кровотечений при использовании ПОАК и варфарина выявлено не было [46]. В еще один метаанализ были включены материалы 8 РКИ, в которых сравнивалась эффективность ПОАК (4 — с ривароксабаном, 3 — с дабигатраном, 1 — с эдоксабаном) и варфарина у 1994 больных с ВТЭ. Часть из них имели маркеры генетической тромбофилии и у 476 пациентов имел место АФС. Не было выявлено статистически значимых различий между риском развития повторных ВТЭ в группе ПОАК и варфарина у пациентов с АФС. Кроме того, наличие или отсутствие тромбофилии не повлияло на эффективность ПОАК. Таким образом, у больных с АФС ПОАК по эффективности в отношении профилактики рецидива ВТЭ не уступают варфарину [47]. Данные метаанализа V. Dufrost и соавт. [48], в котором были включены четыре РКИ (282 пациента, получавших ПОАК, и 294 пациента, леченных варфарином), свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в отношении риска рецидива ВТЭ в сравниваемых группах пациентов. Однако риск рецидива артериальных тромбозов был достоверно выше у пациентов, получавших ПОАК, по сравнению с пациентами, получавшими терапию варфарином (ОШ — 5,17, 95% ДИ: 1,57–17,04). Сходные результаты получены в метаанализе Р. Cerdà и соавт. [49], включавшем три РКИ (426 пациентов), в которых ривароксабан сравнивался с варфарином. Частота рецидивов артериальных или венозных тромбозов была выше у пациентов, получавших ривароксабан, чем варфарин (особенно при «тройной позитивности» по аФЛ), однако различия были статистически недостоверны. У пациентов на ривароксбане отмечалась более высокая частота тромбоэмболических рецидивов по сравнению с варфарином.

Определенный интерес представляют результаты нашего исследования, в котором оценивалась эффективность и безопасность дабигатрана этексилата у пациентов с АФС. Было выделено три группы пациентов: 58 (39%) больных с АФС (1-я группа) находились на терапии дабигатраном этексилата и наблюдались проспективно; 91 (61%) больной — на терапии варфарином, при этом 60 больных (2-я группа) проанализированы ретроспективно и 31 пациент (3-я группа) — проспективно. Средний срок наблюдения составил 25 месяцев. В группе пациентов, получавших дабигатран, был зарегистрирован 21 случай рецидива тромбоза у 20 (34,5%) из 58 пациентов: 7 случаев тромбозов вен нижних конечностей, 1 случай тромбоза надпочечниковых вен, 1 случай ТЭЛА, 2 случая тромбоза артерий нижних конечностей, 8 случаев инсульта, 1 случай транзиторной ишемической атаки (ТИА) и 1 случай летального исхода. Причиной смерти в этом случае был рецидив инсульта. В группе ретроспективного анализа на варфарине были зарегистрированы 12 случаев тромбоза у 9 (15%) из 60 пациентов. Локализация тромбозов была различной: 1 случай тромбоза вен нижних конечностей, 2 случая острых нарушений мозгового кровообращения, 2 случая инфаркта миокарда, 6 случаев ТИА. Был

зарегистрирован 1 случай летального исхода, причиной которого также был инсульт. В группе проспективного наблюдения на фоне лечения варфарином было зарегистрировано 15 случаев тромбоза у 9 (29%) из 31 пациента. Локализация тромбоза была следующей: 6 случаев тромбоза вен нижних конечностей, 2 тромбоза артерий нижних конечностей, 2 инсульта, 2 случая ТИА, 1 — ТЭЛА, 2 инфаркта миокарда. Рецидивы артериальных тромбозов у больных с АФС, принимавших дабигатран, ассоциировались с сетчатым ливедо, полиморфизмом генов рецепторов тромбоцитов и артериальными тромбозами в анамнезе [50].

Представленные выше данные, а также материалы обзора Кокрейновского обзора [51] послужили основанием для рекомендации международных ассоциаций [52–57], включая EULAR [4], не применять ривароксабан для профилактики тромбозов у пациентов с АФС, особенно с «тройной позитивностью» по аФЛ. Назначение ПОАК возможно только при непереносимости или недостаточной эффективности АВК.

Еще более строгие ограничения в отношении применения ПОАК сформулированы SSC/ISTH (Scientific and Standardization Committee/International Society on Thrombosis and Haemostasis) [58]:

1. ПОАК не должны назначаться пациентам с АФС с высоким риском тромбоза:

- с «тройной позитивностью» по аФЛ;
- с артериальными тромбозами;
- с тромбозами мелких сосудов или органными поражениями;
- с патологией клапанов сердца.

2. Пациентам с рецидивирующими тромбозами, которым требуется интенсификация антикоагулянтной терапии, вместо назначения ПОАК следует тщательно подобрать дозу АВК, добавить при необходимости лечение низкомолекулярными гепаринами и/или антитромбоцитарными препаратами.

Таким образом, роль ПОАК в лечении АФС требует дальнейших исследований, в первую очередь в отношении возможности применения этих препаратов у пациентов с АФС с низким риском рецидивирования тромбов, а также сравнительной эффективности и безопасности разных классов ПОАК, оптимальных доз и возможности сочетания с антитромбоцитарными препаратами.

#### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Изд-во «Литтера»; 2004:454. [Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome. Moscow: Littera Publishing House; 2004:454. (In Russ.)].
2. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56–71. [Reshetnyak TM.

- Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and clinical manifestations. (Lecture). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):56–71 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
3. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):2010–2021. DOI: 10.1056/NEJMra1705454

4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
5. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):237–242. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
6. Volkov I, Seguro L, Leon EP, et al. Profiles of criteria and non-criteria anti-phospholipid autoantibodies are associated with clinical phenotypes of the antiphospholipid syndrome. *Auto Immun Highlights.* 2020;11(1):8. DOI: 10.1186/s13317-020-00131-3
7. Tektonidou MG., Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–1304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
8. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood.* 2018;131(19):2151–2160. DOI: 10.1182/blood-2017-09-805689
9. Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, et al. Long-term outcome of patients with primary antiphospholipid syndrome: A retrospective multicenter study. *J Rheumatol.* 2017;44(8):1165–1172. DOI: 10.3899/jrheum.161364
10. Tincani A, Andreoli L, Casu C, Cattaneo R, Meroni P. Antiphospholipid antibody profile: implications for the evaluation and management of patients. *Lupus.* 2010;19(4):432–435. DOI: 10.1177/0961203310361491
11. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: A multicenter prospective study. *Blood.* 2011;118(17):4714–4718. DOI: 10.1182/blood-2011-03-340232
12. Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: “PRE-APS” (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes (“MAPS”). *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):76–80. DOI: 10.1016/j.autrev.2006.06.008
13. Jackson WG, Oromendia C, Unlu O, et al. Antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international networking. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis on antithrombotic therapy. *Blood Adv.* 2017;1(25):2320–2324. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017008185
14. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1011–1018. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204838
15. Кондратьева ЛВ, Решетняк ТМ. Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме. Современная ревматология. 2009;3(3):18–22. [Kondratyeva LV, Reshetnyak TM. Prevention of thromboses in antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya Rheumatologia = Modern Rheumatology Journal.* 2009;3(3):18–22 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2009-552
16. Martinelli I, Abbattista M, Bucciarelli P, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies treated with vitamin K antagonists or rivaroxaban. *Haematologica.* 2018;103(7):e315–e317. DOI: 10.3324/haematol.2017.185132
17. Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):219–226. [Satybalдыеva MA, Reshetnyak TM. New oral anticoagulants in the therapy of antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):219–226 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-219-226
18. Hlavacek P, Guo JD, Rosenblatt L, et al. Safety, effectiveness, and health care cost comparisons among elderly patients with venous thromboembolism prescribed warfarin or apixaban in the United States Medicare population. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(12):2043–2051. DOI: 10.1080/03007995.2019.1653067
19. Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct oral anticoagulant use: A practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):e017559. DOI: 10.1161/JAHA.120.017559
20. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e44S–e88S. DOI: 10.1378/chest.11-2292
21. Almarashad F, Alaklabi A, Bakhsh E, Pathan A, Imegren M. Use of direct oral anticoagulants in daily practice. *Am J Blood Res.* 2018;8(4):57–72. DOI: 10.1097/MB.0000000000000247
22. Undas A, Góralczyk T. Direct oral anticoagulants in patients with thrombophilia: Challenges in diagnostic evaluation and treatment. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(6):1321–1330. DOI: 10.17219/acem/65853
23. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. RAPS trial investigators. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e426–e436. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30079-5
24. Alberio L. The new direct oral anticoagulants in special indications. Rationale and preliminary data in cancer, mechanical heart valves, APS, HIT, and beyond. *Semin Hematol.* 2014;51(2):152–156. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.03.002
25. Arachchillage DR, Mackie IJ, Efthymiou M, et al. Rivaroxaban limits complement activation compared with warfarin in antiphospholipid syndrome patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2016;14(11):2177–2186. DOI: 10.1111/jth.13475
26. Balbi GGM, Pacheco MS, Monticelo OA, et al. Antiphospholipid Syndrome Committee of the Brazilian Society of Rheumatology position statement on the use of direct oral anticoagulants (DOACs) in antiphospholipid syndrome (APS). *Adv Rheumatol.* 2020;60(1):29–43. DOI: 10.1186/s42358-020-00125-9
27. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: A focus on clinically relevant drug interactions. *Blood.* 2018;132(21):2230–2239. DOI: 10.1182/blood-2018-06-848747
28. Ordi-Ros J, Saerz-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: A randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med.* 2019;171(10):685–694. DOI: 10.7326/M19-0291
29. Sciascia S, Breen K, Hunt BJ. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(4):476–477. DOI: 10.1097/MB.0000000000000247
30. Resseguier AS, Pereira B, Rieu V, et al. Direct oral anticoagulants: An alternative treatment for thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2017;26(12):1297–1303. DOI: 10.1177/0961203317701841
31. Betancur JF, Bonilla AF, Hormaza AA, et al. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: A real-life case series. *Lupus.* 2016;25(6):658–652. DOI: 10.1177/0961203315624555
32. Haładyj E, Olesińska M. Rivaroxaban – a safe therapeutic option in patients with antiphospholipid syndrome? Our experience in 23 cases. *Reumatologia.* 2016;54(3):146–149. DOI: 10.5114/reum.2016.61217
33. Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N, et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015;14(8):680–685. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.03.007
34. Malec K, Góralczyk T, Undas A. The use of direct oral anticoagulants in 56 patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;152:93–97. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.12.009
35. Kunk PR, Brown J, McShane M, et al. Direct oral anticoagulants in hypercoagulable states. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(1):79–85. DOI: 10.1007/s11239-016-1420-x
36. Signorelli F, Nogueira F, Domingues V, et al. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: A series of eight cases. *Clin Rheumatol.* 2016;35(3):801–805. DOI: 10.1007/s10067-015-3030-y



37. Schaefer JK, Mcbane RD, Black DF, et al. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: A case series of three patients. *Thromb Haemost.* 2014;112(5):947–950. DOI: 10.1160/TH14-03-0272
38. Win K, Rodgers GM. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol.* 2014;89(10):1017. DOI: 10.1002/ajh.23797
39. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patient with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365–1371. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333
40. Cortés-Hernández J, Sáez Comet L, Perez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus warfarin as secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid syndrome protocol: a randomized, multicenter, open-label, clinical trial. *Ann Intern Med.* 2019;171(10):685–694. DOI: 10.7326/M19-0291
41. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709–718. DOI: 10.1056/NEJMoa1113697
42. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764–772. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450
43. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, Rondina MT. Protocol modification of apixaban for the secondary prevention of thrombosis among patients with antiphospholipid syndrome study (Letter to editor). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(3):239–247. DOI: 10.1177/1076029615615960
44. ISRCTN10280992. Rivaroxaban for stroke patients with antiphospholipid syndrome. DOI: 10.1186/ISRCTN10280992
45. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):1011–1021. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.04.0
46. Sanchez-Redondo J, Espinosa G, Varillas DD, Cervera R. Recurrent thrombosis with direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: A systematic literature review and meta-analysis. *Clin Ther.* 2019;41(9):1839–1862. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.06.015
47. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: A systematic review and met analysis. *J Thromb. Haemost.* 2019;17(4):645–656. DOI: 10.1111/jth.14398
48. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev.* 2020;Nov 13:102711. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102711
49. Cerdà P, Becattini C, Iriarte A, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in antiphospholipid syndrome: A meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2020;79:43–50. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.012
50. Satybaldyeva MA, Seredavkina NV, Nasonov EL, Lila AM, Reshetnyak TM. Dabigatran for failed warfarin treatment in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *ISTH 2019 Final program.* 2019; PB 1097. URL: <https://academy.isth.org/isth/2019/melbourne/264291/nataliya.seredavkina.dabigatran.for.failed.warfarin.treatment.in.high-risk.html?f=list-ing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3D-Dabigatran+for+failed+warfarin+treatment+in+high-risk+patients+with+antiphospholipid+syndrome> (Date accessed: 2020).
51. Bala MM, Celinska-Lowenho M, Szot W, Padjas A, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:CD012169. DOI: 10.1002/14651858.CD012169.pub3
52. European Medicines Agency (EMA). PRAC recommendations on signals. 2019 May 6; URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting_en.pdf) (Date accessed: 2020).
53. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Direct-acting oral anticoagulants (DOACs): Increased risk of recurrent thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome. URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-oral-anticoagulants-doacs-increased-risk-of-recurrent-thrombotic-events-in-patients-with-antiphospholipid-syndrome> (Date accessed: 2020).
54. Arachchillage DRJ, Gomez K, Alikhan R, et al. Addendum to British Society for Haematology Guidelines on Investigation and Management of Antiphospholipid syndrome, 2012 (Br. J. Haematol. 2012; 157: 47–58): Use of direct acting oral anticoagulants. *Br J Haematol.* 2020;189(2):212–215. DOI: 10.1111/bjh.16308.
55. Konstantinides SV, 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(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
56. Agence Nationale de Sécurité du Médicaments (ANSM). Anticoagulants Oraux Directs (AODs) (apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®), dabigatran (Pradaxa®) et edoxaban (Lixiana®/Roteas®) non recommandés chez les patients présentant un Syndrome des Antiphospholipides (SAPL) – Lettre aux professionnels de santé. 2019 May 24. URL: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Anticoagulants-Oraux-Directs-AODs-apixaban-Eliquis-R-rivaroxaban-Xarelto-R-dabigatran-Pradaxa-R-et-edoxaban-Lixiana-R-Roteas-R-non-recommandes-chez-les-patients-presentant-un-Syndrome-des-Antiphospholipides-SAPL-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (Date accessed: 2020).
57. Bauersachs R, Langer F, Kalka C, et al. Treatment of the antiphospholipid syndrome with direct oral anticoagulants: Position statement of German societies. *Vasa.* 2019;48(6):483–486. DOI: 10.1024/0301-1526/a000815
58. Zuily S, Cohen H, Isenberg D, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2126–2137. DOI: 10.1111/jth.1

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Нурбаева К.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>