

# Успішна каротидна ендартеректомія у пацієнта з дефіцитом фактора XII (хвороба Хагемана): клінічний випадок

М. О. Слабий<sup>1,B,C,D</sup>, Г. Ю. Орел<sup>1,C,E</sup>, О. М. Слабий<sup>1,2,A,F</sup>

<sup>1</sup>Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна,

<sup>2</sup>Медичний центр «Medspace», м. Львів, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

каротидна ендартеректомія, хвороба Хагемана, дефіцит фактора XII, стеноз сонної артерії, коагулопатія, активований частковий тромбопластиновий час.

Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 4(151). С. 344-348

**Мета роботи** – описати задокументований випадок успішного виконання каротидної ендартеректомії в пацієнта з тяжким дефіцитом фактора XII та проаналізувати особливості періопераційного ведення.

**Матеріали і методи.** Описано клінічний випадок пацієнта віком 70 років із критичним стенозом лівої внутрішньої сонної артерії (90 %) та випадково виявленим під час передопераційного обстеження тяжким дефіцитом фактора XII (активність – 0,1 %, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) – 235,0 с). Здійснили комплексну диференційну діагностику причин подовження АЧТЧ із визначенням активності факторів внутрішнього шляху згортання крові та імунологічним дослідженням. Виконано класичну каротидну ендартеректомію під місцевою анестезією, застосували стандартний протокол періопераційної тромбопрофілактики.

**Результати.** Операція та післяопераційний період минули без ускладнень. Крововтрата становила 150 мл. Здійснили стандартну тромбопрофілактику нефракціонованим гепарином інтраопераційно, низькомолекулярним гепарином – у післяопераційному періоді. Під час контрольного обстеження через 3 місяці підтверджено задовільний результат реконструкції та одержано нормальні показники кровотоку.

**Висновки.** Ізольований дефіцит фактора XII не є протипоказанням до виконання каротидної ендартеректомії, якщо здійснили правильну передопераційну діагностику та дотримувалися стандартних протоколів періопераційного ведення. Мультидисциплінарний підхід із залученням гематолога є важливою складовою успішного лікування таких пацієнтів.

## Keywords:

carotid endarterectomy, factor XII deficiency, Hageman disease, carotid stenosis, coagulopathy, case report.

Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(4):344-348

## Successful carotid endarterectomy in a patient with factor XII deficiency (Hageman disease): a case report

M. O. Slabyi, H. Yu. Orel, O. M. Slabyi

**Aim.** To present the first documented case of successful carotid endarterectomy in a patient with severe Factor XII deficiency and analyze the features of perioperative management.

**Materials and methods.** We report a case of a 70-year-old male with critical left internal carotid artery stenosis (90 %) and incidentally discovered severe Factor XII deficiency (activity 0.1 %, activated partial thromboplastin time (aPTT) 235.0 seconds) during preoperative screening. A comprehensive differential diagnosis of prolonged aPTT was performed, including measurement of intrinsic coagulation factor activities and immunological testing. Classical carotid endarterectomy under local anesthesia was performed using a standard perioperative thromboprophylaxis protocol.

**Results.** The surgery and postoperative period were uneventful with a blood loss of 150 ml. Standard thromboprophylaxis was administered using unfractionated heparin intraoperatively and low molecular weight heparin postoperatively. At 3-month follow-up, ultrasound confirmed satisfactory reconstruction with normal flow parameters.

**Conclusions.** Isolated factor XII deficiency is not a contraindication for carotid endarterectomy when proper preoperative diagnosis is established, and standard perioperative protocols are followed. A multidisciplinary approach involving a hematologist is essential for successful management of such patients.

Атеросклеротичне ураження сонних артерій – одна з основних причин ішемічного інсульту, спричиняє 17–19 % усіх цереброваскулярних подій [1]. За даними Oxford Vascular Study, частота каротид-асоційованих інсультів значно зростає з віком: від 15 % у пацієнтів віком 50–64 роки до 30 % у старших за 75 років [2].

Каротидна ендартеректомія залишається оптимальним методом хірургічного лікування симптоматичного стенозу сонних артерій (клас I, рівень доказовості A), що підтверджено результатами багатоцентрових рандомізованих досліджень і наведено в чинних рекомендаціях

European Society of Cardiology [3]. Якщо виявлено симптоматичний стеноз >70 %, ризик розвитку іпсилатерального інсульту протягом 5 років без хірургічного лікування становить 26 % [4].

Порушення системи гемостазу можуть створювати додаткові труднощі під час планування судинних операцій. Активованний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) є одним з основних скринінгових тестів на порушення згортання крові. Подовження АЧТЧ виявляють у клінічній практиці, тому дуже важливо правильно інтерпретувати ці зміни.

У разі виявлення подовженого АЧТЧ у передопераційному періоді доцільною є диференційна діагностика з послідовним виключенням поширених причин. За даними А. Н. Kamal et al. [5], найчастіші набуті причини подовження АЧТЧ – приймання антикоагулянтів, наявність вовчакового антикоагулянта та захворювання печінки. Згідно з сучасними уявленнями, у разі виявлення подовженого АЧТЧ алгоритм обстеження має включати визначення рівня факторів внутрішнього шляху згортання крові (VIII, IX, XI, XII), тест на вовчаковий антикоагулянт і визначення фактора Віллебранда [6].

Дефіцит фактора XII (хвороба Хагемана) – рідкісне спадкове порушення згортання крові. Уперше це захворювання описали Оскар Рапопорт і Джон Хагеман у 1955 році [7], які виявили подовження часу згортання крові в асимптомного пацієнта під час передопераційного обстеження.

Особливість цієї патології – значне подовження АЧТЧ, коли немає клінічних проявів кровоточивості. Епідеміологічні дослідження дали змогу встановити, що поширеність гомозиготного дефіциту фактора XII становить 1,5–3,0 % серед осіб з ізольованим подовженням АЧТЧ [8]. Автори зауважили, що частота гетерозиготного носійства може бути значно вищою.

Досі не здійснено великих рандомізованих досліджень, під час яких оцінювали б безпечність судинних реконструктивних операцій у таких пацієнтів. Немає чітких рекомендацій щодо оптимальних схем антикоагулянтної профілактики в періопераційному періоді. Опубліковано праці, де описано хірургічні втручання при дефіциті фактора XII загалом [9] та особливості гемостазу при дефіциті фактора XII зокрема [10].

У результаті розширеного пошуку в провідних наукових базах даних не виявлено публікацій, що описували б випадки каротидної ендартеректомії в пацієнта із дефіцитом фактора XII.

У цій статті наводимо власне клінічне спостереження успішної каротидної ендартеректомії в пацієнта із підтвердженим тяжким дефіцитом фактора XII.

## Мета роботи

Описати задокументований випадок успішного виконання каротидної ендартеректомії в пацієнта з тяжким дефіцитом фактора XII та проаналізувати особливості періопераційного ведення.

## Клінічний випадок

Дослідження схвалено Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол від 18.03.2024 р. № 3). Пацієнт надав письмову інформовану згоду на використання клінічних даних і результатів обстежень для наукової публікації з дотриманням конфіденційності. Обстеження та лікування пацієнта здійснили на базі Медичного центру «Medspace», який є клінічною базою кафедри хірургії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Пацієнт К., 70 років, звернувся до відділення судинної хірургії зі скаргами на періодичні запаморочення, нестійкість ходи та епізоди короточасної втрати

мовлення. В анамнезі – транзиторна ішемічна атака (серпень 2024 року) з розвитком правобічного геміпарезу та моторної афазії тривалістю 40 хвилин, що повністю регресувала.

У пацієнта діагностовано гіпертонічну хворобу протягом 15 років, він отримував регулярну антигіпертензивну терапію. Хворий мав тривалий стаж куріння (40 років). Спадковий та алергологічний анамнез не обтяжені.

Індекс маси тіла становив 27,8 кг/м<sup>2</sup>. Визначено задовільну пульсацію на всіх периферичних артеріях. Артеріальний тиск – 145/90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 76 уд./хв. Неврологічний статус – виявлено похитування в позі Ромберга та зниження ахілового рефлексу справа.

Під час ультразвукового дуплексного сканування (УЗД) брахіоцефальних артерій, що виконане на апараті Toshiba Aplio 500 (TUS-A500, Японія), виявлено критичний стеноз (90 %) лівої внутрішньої сонної артерії (BCA) та гетерогенну атеросклеротичну бляшку з максимальною висотою  $h = 4,5$  мм, довжина  $L = 20$  мм; пікова систолічна швидкість – 57/390 см/с.

Комп'ютерна томографія головного мозку, здійснена на мультиспіральному комп'ютерному томографі GE BrightSpeed Elite (General Electric, США), дала змогу виявити дифузні атрофічні зміни кори лівої півкулі й ознаки хронічної ішемії.

Під час електрокардіографічного дослідження на 12-канальному електрокардіографі GE MAC1200ST (General Electric, Німеччина) визначено синусовий ритм з ознаками гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ).

Ехокардіографія, виконана на апараті Toshiba Aplio 500 (TUS-A500, Японія) з використанням матричних датчиків, показала ознаки гіпертрофії стінок ЛШ, діастолічної дисфункції ЛШ I типу, фракція викиду ЛШ – 58 %.

Встановлено клінічний діагноз: гіпертонічна хвороба III ст. 2 ст., ризик IV; серцева недостатність стадія В; атеросклероз; критичний стеноз лівої BCA; транзиторна ішемічна атака (20.08.2024 р.); недостатність мозкового кровообігу II ст.

Рекомендовано приймання ацетилсаліцилової кислоти в дозі 100 мг 1 раз на добу, розувастатину в дозі 40 мг 1 раз на добу, продовження гіпотензивної терапії, а також планове оперативне втручання – ендартеректомію з лівої BCA.

Перед оперативним втручанням здійснили комплексне лабораторне обстеження. Загальний аналіз крові виконано на гематологічному аналізаторі SYSMEX серії XN-2000. Одержані показники – в межах референтних значень.

Біохімічні дослідження крові здійснили на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas серії pro (8000), аналітичних блоках c501. Встановили нормальні показники функції печінки: аланінамінотрансфераза – 23,0 Од/л, аспартатамінотрансфераза – 21,3 Од/л, загальний білірубін – 7,68 мкмоль/л, загальний білок – 79,2 г/л. Показники азотистого обміну також відповідали нормі: креатинін – 91,6 мкмоль/л, сечовина – 5,53 ммоль/л. Рівень глюкози крові становив 5,38 ммоль/л. У результаті дослідження ліпідного спектра зафіксовано дисліпідемію: загальний холес-

терин – 6,8 ммоль/л, ліпопротеїни низької щільності – 4,2 ммоль/л.

Показники системи гемостазу досліджено на автоматичному коагулометрі SYSMEX серії CS-2000i. Встановлено значне ізольоване подовження АЧТЧ – до 235,0 с (норма – 24–36 с), при цьому зафіксовано нормальні рівні інших показників коагулограми: протромбіновий час – 10,7 с, протромбіновий індекс – 102,0 %, міжнародне нормалізоване співвідношення – 0,97, фібриноген – 3,3 г/л. Індекс АЧТЧ становив 7,6; на підставі цих даних зробили висновок про суттєве порушення внутрішнього шляху коагуляції.

Враховуючи виявлені зміни, здійснили диференційну діагностику причин подовження АЧТЧ. Пацієнт заперечував приймання антикоагулянтів, а біохімічні показники функції печінки відповідали нормі. Для виключення дефіциту факторів внутрішнього шляху згортання та наявності інгібіторів виконали розширене коагулологічне дослідження.

Під час оцінювання активності окремих факторів згортання визначено нормальні або підвищені рівні більшості факторів: фактор VIII – 192,0 %, фактор IX – 120,5 %, фактор XI – 127,0 %, фактор Віллебранда – 135,5 %. Разом із тим зафіксовано критично низьку активність фактора XII – 0,1 %. Скринінг на наявність інгібіторів до факторів згортання негативний. Агрегаційна активність тромбоцитів з аденозиндифосфатом становила 22,0, що відповідало нормі.

Для диференційної діагностики здійснили імунологічне дослідження на аналізаторі Cobas серії pro (8000): антифосфоліпідні антитіла (IgG, IgM) та вовчаковий антикоагулянт не виявлено. В анамнезі не зафіксовано випадки тромботичних ускладнень і системні аутоімунні прояви.

На підставі отриманих даних зробили висновок про наявність у пацієнта тяжкого гомозиготного дефіциту фактора XII (хвороба Хагемана). Враховуючи, що дефіцит фактора XII не асоціюється з підвищеним ризиком кровотечі, пацієнт визнаний придатним до планового оперативного втручання.

Під місцевою анестезією виконано класичну каротидну ендартеректомію лівої ВСА. Загальна тривалість операції становила 95 хвилин, крововтрата – 150 мл.

Періопераційне антитромботичне ведення пацієнта передбачало три етапи. Інтраопераційно перед накладанням судинних затисків внутрішньовенно введено нефракціонований гепарин у дозі 5000 ОД. У ранньому післяопераційному періоді, через 4 години після введення нефракціонованого гепарину для профілактики тромбоемболічних ускладнень призначено еноксапарин у дозі 40 мг підшкірно один раз на добу. Профілактику низькомолекулярним гепарином проводили протягом усього періоду стаціонарного лікування (4 доби). Одночасно продовжили приймання ацетилсаліцилової кислоти в дозі 100 мг один раз на добу. Беручи до уваги дуже високий серцево-судинний ризик, при виписці пацієнту призначено подвійну антитромботичну терапію, що включала ацетилсаліцилову кислоту 100 мг один раз на добу та ривароксабан у низькій дозі 2,5 мг двічі на добу.

Оперативне втручання та післяопераційний період минули без ускладнень, на четверту добу пацієнт виписаний зі стаціонару.

Під час контрольного обстеження через 3 місяці у пацієнта не виявлено неврологічних симптомів. За результатами УЗД підтверджено задовільний результат реконструкції – прохідність ВСА та задовільні показники кровотоку.

## Обговорення

Описано клінічний випадок успішного виконання каротидної ендартеректомії у пацієнта з вираженим дефіцитом фактора XII (активність – 0,1 %). У сучасній фаховій літературі описано обмежену кількість випадків виконання хірургічних втручань у пацієнтів із цією рідкісною коагулопатією. Саме тому кожен документований випадок є цінним джерелом клінічного досвіду.

Особливість описаного випадку – раннє виявлення коагулопатії під час передопераційного обстеження; це дало змогу здійснити повноцінну диференційну діагностику. У разі виявлення ізольованого подовження АЧТЧ необхідне виключення більш поширених причин: гемофілії А і В, хвороби фон Віллебранда та антифосфоліпідного синдрому, – оскільки ці стани асоціюються з підвищеним ризиком тромбозів [11]. В описаному клінічному випадку диференційно-діагностичний пошук повністю відповідав цим рекомендаціям.

Фактор XII – ключовий компонент внутрішнього шляху коагуляції, який активується при контакті з негативно зарядженими поверхнями, як-от колагеном у пошкодженій стінці судини. Активація фактора XII призводить до утворення XIIa, який далі активує фактор XI та запускає контактний шлях коагуляції. У результаті досліджень встановлено, що, крім участі в каскаді згортання крові, фактор XII також відіграє роль у калікреїн-кініновій системі; це має важливе значення для розвитку запалення та регуляції судинного тонуусу [12].

Значне подовження АЧТЧ, що виявлене в пацієнта, є типовим лабораторним проявом хвороби Хагемана. У дослідженні B. Lämmle et al., до якого залучені 74 пацієнти, показано: у разі тяжкого дефіциту фактора XII (активність менше ніж 1 %) АЧТЧ значно подовжується, проте це не корелює з ризиком спонтанних і періопераційних кровотеч [9]. Це підтверджено в нашому спостереженні: в пацієнта, в якого активність фактора XII становила 0,1 %, АЧТЧ подовжений до 235 с, але періопераційний період минув без геморагічних ускладнень. Об'єм інтраопераційної крововтррати не перевищував середні показники, що фіксують під час виконання каротидної ендартеректомії без специфічної гемостатичної підтримки.

Особливу увагу приділили профілактиці тромбоемболічних ускладнень. За даними дослідження A. P. Wheeler & D. Gailani, дефіцит фактора XII не захищає від тромбоутворення, а в окремих випадках може навіть асоціюватися з підвищеним ризиком тромботичних подій [13]. У праці A. Girolami et al. показано, що тромботичні події у пацієнтів із тяжким дефіцитом фактора XII зазвичай пов'язані з наявністю додаткових факторів ризику [14]. Тому у нашого пацієнта застосовано стандартний протокол профілактики тромбоемболічних ускладнень із використанням нефракціонованого гепарину інтраопераційно (5000 ОД) та низькомолекулярного гепарину (еноксапарин 40 мг один раз на

добу) в післяопераційному періоді. Використання цього профілактичного протоколу виявилось ефективним.

Під час виписки пацієнту призначено подвійну анти-тромботичну терапію (ацетилсаліцилова кислота у дозі 100 мг один раз на добу та ривароксабан 2,5 мг двічі на добу), оскільки, за даними дослідження COMPASS [15], така комбінація знижує ризик серцево-судинних подій у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судин, зокрема зменшує ризик інсульту на 42 %. У дослідженні VOYAGER PAD підтверджено ефективність цієї схеми у зниженні ризику гострих ішемічних подій після судинних втручань без значного підвищення ризику великих кровотеч [16].

Обмеженням цього дослідження є те, що не було можливості виконати генетичний аналіз для виявлення конкретної мутації, що спричинила дефіцит фактора XII. Проте успішне виконання оперативного втручання та неускладнений післяопераційний період у нашого пацієнта підтверджують безпечність каротидної ендартеректомії при дефіциті фактора XII, якщо здійснено правильну передопераційну діагностику та дотримано стандартні протоколи періопераційного ведення.

## Висновки

1. Описаний клінічний випадок підтверджує можливість успішного виконання каротидної ендартеректомії в пацієнта з тяжким дефіцитом фактора XII (активність – 0,1 %) без специфічної гемостатичної підтримки. Це підтверджує, що ізольований дефіцит фактора XII не є протипоказанням до виконання каротидної ендартеректомії.

2. Виявлення значного подовження АЧТЧ (235,0 с) під час передопераційного обстеження обґрунтовує доцільність ретельної диференційної діагностики з послідовним виключенням більш поширених коагулопатій для встановлення точного діагнозу та визначення оптимальної тактики лікування.

3. Пацієнти з дефіцитом фактора XII не потребують специфічної гемостатичної підготовки перед хірургічним втручанням, оскільки це порушення не асоціюється з підвищеним ризиком кровотечі. Втім, враховуючи, що дефіцит фактора XII не захищає від тромбоутворення, необхідна стандартна тромбопрофілактика в періопераційному періоді.

4. Мультидисциплінарний підхід із залученням гематолога на етапі передопераційної підготовки є важливою складовою успішного лікування пацієнтів із коагулопатіями. Це дає змогу правильно інтерпретувати лабораторні показники та оптимізувати тактику ведення.

## Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 28.02.2025

Після доопрацювання / Revised: 21.04.2025

Схвалено до друку / Accepted: 30.04.2025

## Відомості про авторів:

Слабий М. О., лікар-інтерн каф. хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0009-0003-2844-7904

Орел Г. Ю., судинний хірург, асистент каф. хірургії № 2, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7094-5542

Слабий О. М., судинний хірург, асистент каф. хірургії № 2, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», зав. відділення судинної хірургії, Медичний центр «Medspace», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5676-8348

## Information about the authors:

Slabyi M. O., MD, Intern at the Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University», Ukraine.

Orel H. Yu., MD, Vascular Surgeon, Assistant at the Department of Surgery No. 2, State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University», Ukraine.

Slabyi O. M., MD, Vascular Surgeon, Assistant at the Department of Surgery No. 2, State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University»; Head of the Vascular Surgery Department, «Medspace» Medical Center, Lviv, Ukraine.



Максим Слабий (Maksym Slabyi)  
max1998104z@gmail.com

## References

- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global burden of stroke and risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. doi: 10.1016/s1474-4422(21)00252-0
- Li L, Scott CA, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Trends in Stroke Incidence in High-Income Countries in the 21st Century: Population-Based Study and Systematic Review. *Stroke.* 2020;51(5):1372-80. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028484
- Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3538-700. doi: 10.1093/eurheartj/ehae179
- Naylor R, Rantner B, Ancetti S, de Borst GJ, De Carlo M, Halliday A, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;65(1):7-111. doi: 10.1016/j.ejvs.2022.04.011
- Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(7):864-73. doi: 10.4065/82.7.864
- Bauca JM, Ajzner E, Cadamuro J, Hillarp A, Kristoffersen AH, Meijer P; Working Group on the Postanalytical Phase of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). An international study on activated partial thromboplastin time prolongation. Part 1: Analytical results. *Clin Chim Acta.* 2022;535:167-73. doi: 10.1016/j.cca.2022.08.024
- Ratnoff OD, Colopy JE. A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. *J Clin Invest.* 1955;34(4):602-13. doi: 10.1172/jci103109
- Konrath S, Mailer RK, Renné T. Mechanism, Functions, and Diagnostic Relevance of FXII Activation by Foreign Surfaces. *Hamostaseologie.* 2021;41(6):489-501. doi: 10.1055/a-1528-0499
- Lämmle B, Willemin WA, Huber I, Krauskopf M, Zürcher C, Pflugshaupt R, et al. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency—a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost.* 1991;65(2):117-21. doi: 10.1055/s-0038-1647467
- Kalinin DV. Factor XII(a) inhibitors: a review of the patent literature. *Expert Opin Ther Pat.* 2021;31(12):1155-76. doi: 10.1080/13543776.2021.1945580
- Schmaier AH, Stavrou EX. Factor XII – What's important but not commonly thought about. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(4):599-606. doi: 10.1002/rth2.12235
- Mailer RK, Rangaswamy C, Konrath S, Emsley J, Renné T. An update on factor XII-driven vascular inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol*

- Cell Res. 2022;1869(1):119166. doi: [10.1016/j.bbamcr.2021.119166](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119166)
13. Wheeler AP, Gailani D. Why factor XII deficiency is not protected from thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(6):1053-5. doi: [10.1080/17474086.2016.1191944](https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1191944)
  14. Girolami A, Randi ML, Gavasso S, Lombardi AM, Spiezia F. The occasional venous thromboses seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2004;17(2):139-43. doi: [10.1023/b:thro.0000037670.42776.cd](https://doi.org/10.1023/b:thro.0000037670.42776.cd)
  15. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-30. doi: [10.1056/nejmoa1709118](https://doi.org/10.1056/nejmoa1709118)
  16. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med.* 2020;382(21):1994-2004. doi: [10.1056/nejmoa2000052](https://doi.org/10.1056/nejmoa2000052)