

Sulodeksyd w zapobieganiu nawrotom zakrzepicy żył głębokich – badanie SURVET

Sulodexide for the prevention of recurrent deep vein thrombosis – SURVET study

Article history:

Received: 27.11.2017

Accepted: 18.04.2018

Grzegorz Madycki

Klinika Chirurgii i Angiologii CMKP, Szpital Bielański im. Ks. J. Popieluszki w Warszawie

Streszczenie

U pacjentów z pierwszym epizodem niesprowokowanej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) występuje duże ryzyko nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliwego. U około 20% pacjentów stwierdza się nawrót ŻChZZ w ciągu 2 lat od zaprzestania leczenia [1]. Wydłużenie czasu leczenia przeciwkrzepliwego zmniejsza ryzyko nawrotu, ale wiąże się ze wzrostem liczby powikłań krwotocznych.

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo – SURVET (*Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis*), wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sulodeksydu w zapobieganiu nawrotom ŻChZZ, po zakończeniu leczenia VKA u pacjentów z pierwszym epizodem niesprowokowanej ŻChZZ.

Sulodeksyd podawany doustnie po zakończeniu leczenia przeciwkrzepliwego zmniejsza o 51% ryzyko nawrotu ŻChZZ, bez znaczącego zwiększenia ryzyka krwawienia.

Wyniki badania SURVET udowadniają, że sulodeksyd podawany doustnie mógłby znaleźć zastosowanie jako przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego w zapobieganiu nawrotom zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych.

Sulodeksyd jest wysoko oczyszczonym glikozaminoglikanem, zbudowanym z 2 składowych: heparyny szybko przemieszczającej się w polu elektroforezy (*fast mobility heparin* – FMH) i siarczanu dermatanu (DS). Wykazuje wiele korzystnych działań na strukturę i funkcję śródbłonka naczyniowego oraz wywiera efekt przeciwzakrzepowy. Obydwie frakcje sulodeksydu – FMH i DS – nasilają hamowanie trombiny dzięki jednoczesnej interakcji odpowiednio z antytrombiną i kofaktorem heparynowym II.

Abstract

Patients with a first episode of unprovoked venous thromboembolism (VTE) are at high risk of recurrence after discontinuation of anticoagulant therapy. About 20% of patients have a recurrence within 2 years after discontinuation of treatment. Extending anticoagulation reduces the risk of recurrence but increases the risk of bleeding.

The randomized, double-blind, controlled SURVET trial (*Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis*) proved the efficacy and safety of sulodexide in the prevention of recurrent VTE after the end of the VKA treatment in patients with a first-ever unprovoked VTE.

Sulodexide given orally after discontinuation of the anticoagulant treatment has induced a 51% decrease of the VTE recurrence risk, with no significant increase of bleeding. The SURVET trial results suggest that oral sulodexide may have a role in extended prevention of recurrent VTE in patients with high risk of bleeding complications.

Sulodexide is a highly purified glycosaminoglycan composed of two distinct fractions: fast mobility heparin fraction (FMH) and dermatan sulfate (DS). It exerts a number of important effects on the structure and function of endothelial cells resulting in an antithrombotic action. The FMH and DS fractions of sulodexide accelerate the inhibition of thrombin by their simultaneous interactions with antithrombin and heparin cofactor II, respectively.

© 2018 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. All rights reserved.

Słowa kluczowe: ŻChZZ, nawroty ŻChZZ, przedłużona antykoagulacja, sulodeksyd, badanie SURVET

Keywords: venous thromboembolism, recurrence VTE, extended anticoagulation, sulodexide, SURVET trial

W okresie 2 lat od wystąpienia pierwszego epizodu niesprowokowanej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) dochodzi do nawrotu zakrzepicy u prawie 20% chorych [1].

Algorytmy i zalecenia dotyczące leczenia ŻChZZ są powszechnie znane i akceptowane [2, 3]. Otwarte pozostaje pytanie, czy i jak leczyć chorych z przebytą ŻChZZ, po zakończeniu rekomendowanej terapii. Najważniejszy problem, jaki wynika z określenia standardów rekomendowanej terapii wyrażony w wytycznych ACCP, to ustalenie równowagi pomiędzy ryzykiem nawrotowej ŻChZZ a ryzykiem krwawienia wynikającym z przyjmowania leków przeciwkrzepliwych.

Wyniki badań jednoznacznie wskazują, że ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych przy stosowaniu bezpośrednio działających doustnych leków przeciwkrzepliwych (DOAC) jest znaczące i wzrasta z czasem ich przyjmowania (Tab. 1).

Aktualne wytyczne określają czas leczenia pierwotnej ŻChZZ jako długoterminowy (*long-term*) – do 3 miesięcy terapii, a okres dłuższy niż 3 miesiące – jako przewlekły (*extended*) [2].

Problemem w obecnej terapii przeciwkrzepliwiej jest kwestia: co można zaoferować choremu w leczeniu przewlekłym, po leczeniu początkowym (do 7 dni) i zakończeniu długoterminowej

* Adres do korespondencji: Grzegorz Madycki, Klinika Chirurgii i Angiologii CMKP, Szpital Bielański im. Ks. J. Popieluszki, ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa, e-mail: g.madycki@interia.pl

Tabela I. Częstość poważnych krwawień i ryzyko (hazard względny) wystąpienia istotnych klinicznie krwawień podczas przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego z zastosowaniem bezpośrednio działających leków przeciwkrzepliwych (DOAC) oraz sulodeksydu

Table I. The incidence of major bleedings and the hazard ratio regarding clinically relevant bleedings following extended anticoagulation with Direct Oral Anticoagulants (DOACs) and sulodexide

Badanie	Rodzaj zastosowanego leczenia	Czas trwania leczenia (miesiące)	Liczba epizodów poważnego krwawienia	Ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego krwawienia vs placebo [HR (95% CI)]	
SURVET [4]	Sulodeksyd	24	0	0,97 (0,14-6,88)	p = 0,98
RE – SONATE [5]	Dabigatran	6	2	2,92 (1,52-5,60)	p = 0,001
EINSTEIN – EXT [6]	Rywaroksaban	12	4	5,19 (2,3-11,70)	p < 0,001
AMPIFY – EXT [7]	Apiksaban (2,5 mg)	12	2	1,2 (0,69-2,10)	
AMPIFY – EXT [7]	Apiksaban (5,0 mg)	12	1	1,62 (0,96-2,73)	

antykoagulacji po 3 miesiącach. Obecnie nadal niektórzy kontynuują podawanie heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz), zalecanej w tym okresie terapii wyłącznie u kobiet w ciąży i u chorych na ŻChZZ w przebiegu choroby nowotworowej [3], doustne antykoagulanty z grupy antagonistów witaminy K (VKA) lub przedłużoną terapią lekami przeciwkrzepliwymi nowej generacji (DOAC).

Należy jednak pamiętać o podstawowej kwestii w przewlekłym leczeniu ŻChZZ – terapia polega na balansowaniu pomiędzy ryzykiem krwawienia a ryzykiem nawrotu zakrzepicy.

Powstaje więc pytanie: skoro w okresie 10 lat ryzyko nawrotowej ŻChZZ wynosi ok. 50% [1], to którym pacjentom powinno się zalecać bezterminową antykoagulację?

W kontekście wspomnianych problemów i wątpliwości dotyczących leczenia chorych z przebytą ŻChZZ, wprowadzenie leku alternatywnego, redukującego w sposób znaczący statystycznie ryzyko nawrotowej zakrzepicy, przy jednoczesnej redukcji ryzyka krwawień, wydaje się szczególnie zalecane.

Wśród leków o udowodnionym efekcie przeciwzakrzepowym, a jednocześnie bezpiecznym z punktu widzenia ryzyka krwawień należy wymienić sulodeksyd.

Jest to lek doskonale znany, stosowany w praktyce klinicznej (m.in. patologii żyłnej) od prawie 40 lat.

Sulodeksyd jest wysoko oczyszczonym glikozaminoglikanem zbudowanym z 2 składowych: heparyny szybko przemieszczającej się w polu elektroforezy (FMH) i siarczanu dermatanu (DS). Wykazuje korzystny wpływ na dysfunkcję śródbłonna, modyfikując strukturę i właściwości glikokaliks [8] oraz wywiera efekt przeciwzakrzepowy [9-12]. Obydwie frakcje sulodeksydu – FMH i DS – nasilają hamowanie trombiny dzięki interakcji odpowiednio z antytrombiną i kofaktorem heparynowym II [9-12]. Działanie przeciwzakrzepowe jest wzmacniane przez hamowanie adhezji płytek krwi oraz pobudzenie układu fibrynolitycznego – zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) oraz obniżenie stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) [9,12-14]. Sulodeksyd działa również przeciwzapalnie, zmniejszając uwalnianie cytokin oraz wydzielanie metaloproteiny 9 z leukocytów [15-17].

Wprowadzenie sulodeksydu do arsenału leków stosowanych w terapii u chorych z przeżytym epizodem zakrzepicy żył głębokich wydaje się racjonalne i uzasadnione. Badanie SURVET zaprojektowano w taki sposób, aby można było określić skuteczność tego leku, jego rolę i miejsce we wspomnianej powyżej patologii.

Badanie to oznaczono w skrócie jako SURVET = *The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis*: „Sulodeksyd w zapobieganiu nawrotom zakrzepicy żył głębokich” (ZŻG) – badanie wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, z kontrolą placebo [4].

Do badania tego zrandomizowano 617 chorych z przeżytym niedawno pierwszym epizodem niesprowokowanej ZŻG w odcinku proksymalnym lub zatorowością płucną (ZP). Wszyscy chorzy ukończyli leczenie przeciwkrzepliwie, trwające zgodnie z wytycznymi od 3 do 12 miesięcy i zgłaszali chęć przedłużenia profilaktyki. Pacjentów losowo przydzielono do jednej z dwóch podwójnie zaślepionych grup: grupy otrzymującej sulodeksyd w dawce 2 x 500 SU/dobę lub grupy otrzymującej placebo. Chorzy z obu grup musieli w trakcie badania, trwającego 24 miesiące, stosować wyroby kompresyjne o II stopniu ucisku [4].

Z badania wykluczono wszystkich chorych z klasycznymi przeciwwskazaniami do rekrutacji, np. zespół antyfosfolipidowy, trombofilia, choroba nowotworowa, uzasadniona konieczność bezterminowej kontynuacji poprzedniej terapii przeciwkrzepliwiej itp. Jednym z kluczowych kryteriów diagnostycznych było bardzo szczegółowe badanie ultrasonograficzne układu żylnego z zastosowaniem opcji kolorowego Dopplera oraz oceny refluksu żylnego wg van Bemmelen, a także kliniczna ocena stopnia niewydolności żyłnej i zmian pozakrzepowych z zastosowaniem skali Villalta. Wizyty kontrolne w ośrodkach prowadzących badanie odbywały się co 3 miesiące, a co miesiąc przeprowadzano kontrolne rozmowy telefoniczne z chorymi. U każdego pacjenta z klinicznymi objawami wskazującymi na możliwość nawrotowej ZŻG wykonywano badanie ultrasonograficzne układu żylnego, w każdym uzasadnionym przypadku tomografię komputerową z programem naczyniowym (angio-TK) tętnic płucnych w celu weryfikacji możliwości wystąpienia ZP [4].

Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto nawrót objawowej obiektywnie potwierdzonej ŻChZZ, definiowany jako ZŻG potwierdzona w badaniu USG z próbą uciskową i niezakończoną lub zakończoną zgonem ZP obiektywnie potwierdzonej za pomocą angio-TK lub scyntygrafii perfuzyjnej płuc [16]. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały wystąpienie dystalnej ZŻG lub zakrzepicy żył powierzchownych i niezakończonego lub zakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub ostrego niedokrwienia kończyn dolnych [4].

Głównym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było wystąpienie poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego krwawienia innego niż poważne. Jawne krwawienie zdefiniowano jako poważne, jeśli zakończyło się zgonem chorego, wystąpiło w krytycznej lokalizacji lub wymagało przetoczenia ≥ 2 j. krwi pełnej lub koncentratu krwinek czerwonych. Klinicznie istotne krwawienie, inne niż poważne, zdefiniowano jako krwawienie niespełniające kryteriów krwawienia poważnego i związane było z koniecznością zastosowania interwencji medycznej, kontaktu z lekarzem lub odstawienia badanego leku, albo też powodowało dyskomfort lub upośledzało wykonywanie codziennych czynności.

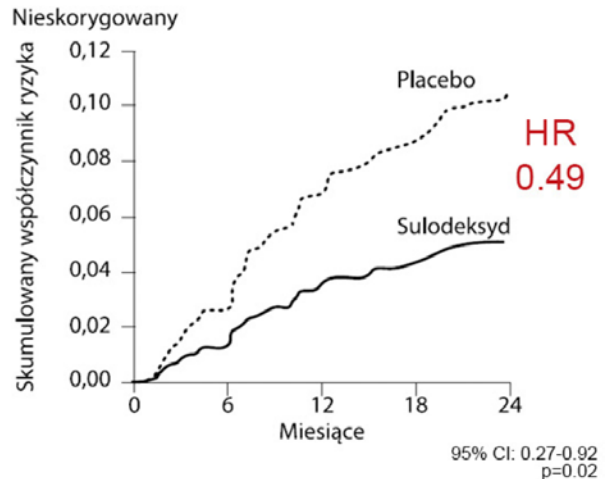
Okres obserwacji w badaniu SURVET wynosił 24 miesiące, był znacznie dłuższy niż w badaniach dotyczących DOAC. 617 chorych poddano randomizacji, a 615 uwzględniono w analizie skuteczności. Nawrót ŻChZZ stwierdzono u 45 chorych: u 36 w postaci proksymalnej ZŻG (potwierdzony w badaniu ultrasonograficznym), a u 9 w postaci ZP (potwierdzony badaniem angio-TK). W sumie nawrót ŻChZZ wystąpił u 15 chorych przyjmujących sulodeksyd (4,9%; 95% CI: 2,9-8,1) oraz u 30 chorych w grupie placebo (9,7%; 95% CI: 6,8-13,7; HR, 0,49; 95% CI: 0,27-0,92; $p = 0,02$). Wykazano, że stosowanie sulodeksydu zmniejsza o 51% ryzyko nawrotu ŻChZZ [4] (Ryc. 1). Analiza uwzględniająca takie czynniki, jak wiek, płeć, zdarzenie indeksowe ZŻG lub ZP, kraj, czas leczenia VKA, odstęp pomiędzy zakończeniem leczenia VKA i randomizacją, wykazała zmniejszenie ryzyka nawrotu ŻChZZ w grupie leczonej sulodeksydem o 55% względem placebo (skorygowany hazard względny – HR, 0,45; 95% CI: 0,24-0,84; $p = 0,01$) (Ryc. 2).

Co najważniejsze – w badanych grupach nie stwierdzono żadnego poważnego krwawienia, a jedynie 2 krwawienia klinicznie istotne inne niż poważne. HR dla wystąpienia klinicznie istotnego krwawienia wyniósł 0,97 (95% CI: 0,14-6,88, $p = 0,98$) [4].

Wyniki badania nad sulodeksydem, jako lekiem przedłużającym leczenie przeciwzakrzepowe, po zakończeniu stosowania innych antykoagulantów, są obiecujące.

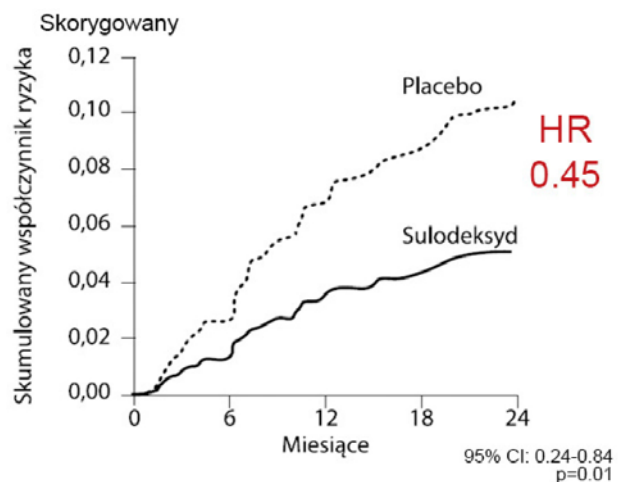
Jak wiadomo, zakończenie terapii przeciwkrzepliwej likwiduje ryzyko powikłań krwotocznych, jednak pozostawia istotne ryzyko nawrotu ZŻG [1].

Uzyskanie 51% redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu ŻChZZ, bez zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych, stanowi bardzo korzystną alternatywę w stosunku do leków o mniejszym profilu bezpieczeństwa w przedłużonym leczeniu przeciwkrzepliwym. Opublikowane w bieżącym roku polskie wytyczne wskazują na istotne miejsce sulodeksydu w przedłużonym leczeniu przeciwzakrzepowym (okres następujący po pierwszych 3 miesiącach terapii przeciwzakrzepowej) [18]. Zgodnie z wytycznymi, sulodeksyd zaleca się szczególnie u chorych, u których jest konieczne zwiększenie bezpieczeństwa terapii, przy zachowaniu odpowiedniego poziomu efektywności. W przypadku przedłużonego leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z niesprowokowaną ZŻG i dużym ryzykiem powikłań krwotocznych autorzy Konsensusu Polskiego 2017 zalecają, aby nie przerywać antykoagulacji i stosować sulodeksyd [18].



Ryc. 1. Skumulowane ryzyko nawrotu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u chorych leczonych sulodeksydem, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Zmodyfikowane wg [4]. HR – hazard względny

Fig. 1. Cumulative risk of recurrence of venous thromboembolism in patients treated with sulodexide compared to the placebo group. Adapted from [4]. HR – hazard ratio



Ryc. 2. Ryzyko nawrotu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u chorych leczonych sulodeksydem w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Analiza ryzyka przeprowadzona po uwzględnieniu takich czynników, jak wiek, płeć, indeks zdarzeń (zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich), czas trwania terapii przeciwkrzepliwej oraz czasu od ukończenia terapii przeciwkrzepliwej do momentu randomizacji. Zmodyfikowane wg [4]. HR – hazard względny

Fig. 2. Risk of recurrence of venous thromboembolism in patients treated with sulodexide compared to placebo group. Results of an analysis of risk after adjustment for age, sex, index event (pulmonary embolism, or deep vein thrombosis), duration of anticoagulant therapy, and time from completion of anticoagulation therapy to randomization. Adapted from [4]. HR – hazard ratio

Najważniejsze mocne punkty w metodyce oraz wynikach badania SURVET

Czas obserwacji

W badaniu SURVET wyniósł on 24 miesiące. Okres ten w większości innych badań dotyczących roli leków przeciwkrzepliwych w terapii przedłużonej w ostatnich latach nie przekraczał 12 miesięcy.

Bezpieczeństwo terapii

Brak epizodów dużego krwawienia w ciągu 2 lat w którejkolwiek grupie terapeutycznej – klinicznie istotne krwawienie mniejsze wystąpiło tylko u 2 pacjentów w każdej grupie terapeutycznej: HR: 0,97; 95% CI: 0,14-6,88; p = 0,98.

Kliniczna korzyść netto dotycząca leków stosowanych w przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej, tj. biorąca pod uwagę epizody nawrotów ŻChZZ i znaczące klinicznie powikłania krwotoczne, jest największa dla apiksabanu oraz sulodeksydu (zgodnie z wytycznymi dotyczącymi profilaktyki, diagnostyki i leczenia ŻChZZ (18).

Dobra tolerancja

Tolerancja leku zbliżona do placebo: zdarzenia niepożądane były podobne w grupie przyjmującej sulodeksyd i placebo

Dobra współpraca ze strony pacjenta

Wcześniejsze zakończenie przyjmowania leku zanotowano tylko u ok. 9% chorych – mniejszy odsetek przerwania leczenia niż w innych badaniach oceniających skuteczność DOAC lub kwasu acetylosalicylowego (ASA): EINSTEIN, AMPLIFY-EXT, ASPIRE (do 10-15%).

Piśmiennictwo/References

- [1] Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92:199–205.
- [2] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 49:315–352.
- [3] Zawilska K.: Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa – postępy 2015/2016. *Med Prakt* 2016;7-8:45–52.
- [4] Andreozzi GM, Bignamini AA, Davì G, et al. SURVET Study Investigators. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*, 2015;132:1891–1897.
- [5] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2013;368:709–718.
- [6] Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499–2510.
- [7] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799–808.
- [8] Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010;53:2646–2655.
- [9] Ofosu FA. Pharmacological actions of sulodexide. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:127–138.
- [10] Lauver DA, Lucchesi BR. Sulodexide: A renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev* 2006;24:214–226.
- [11] Buchanan MR, Liao P, Smith LJ. Prevention of thrombus formation and growth by antithrombin III and heparin cofactor II-dependent thrombin inhibitors: importance of heparin cofactor II. *Thromb Res* 1994;74:463–475.

Wielokierunkowy mechanizm działania sulodeksydu wpływający na wszystkie elementy triady Virchowa sprzyjające rozwojowi ŻChZZ: hamuje aktywne czynniki krzepnięcia, przywraca ujemny ładunek śródbłonna naczyniowego oraz normalizuje parametry lepkości krwi.

Badanie ultrasonograficzne

Niezwykle istotną i cenną wartością dodaną do metodyki badania był protokół badania ultrasonograficznego żył: w badaniu tym koordynatorzy badania wymagali nie tylko oceny kompresyjnej głównych pni żylnych (badania *serii Einstein, Amplify i Rely*), ale przede wszystkim dokładnej oceny morfologicznej całego układu żylnego w połączeniu z oceną refluku – w tym przypadku mierzonego najbardziej rozpowszechnioną i miarodajną techniką według van Bemmelen).

Badanie to cechuje się niezwykle jakością w porównaniu z protokołami serii badań innych leków wymienionych powyżej.

Rozpoznanie zatorowości płucnej: należy tu docenić rzetelność protokołu badania. Zatorowość płucna potwierdzana była dodatnim wynikiem angio-TK, co stanowiło jeden z wymogów dotyczących rekrutacji ośrodków badawczych.

Podsumowanie wyników badania SURVET

Sulodeksyd można stosować w przedłużonym leczeniu u pacjentów po zakończeniu standardowego leczenia przeciwkrzepliwego (VKA, DOAC), u których będzie korzystny wybór skutecznej terapii o małym ryzyku krwawienia. Sulodeksyd podawany doustnie 2 razy dziennie po 500 LSU w przedłużonej terapii, zmniejsza 2-krotnie ryzyko nawrotu ŻChZZ w porównaniu z placebo, bez zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych, ponieważ wywiera wielokierunkowe działanie przeciwzakrzepowe i jest naturalnym glikozaminoglikanem.

- [12] Iacoviello L, D'Adamo MC, Pawlak K, et al. Antithrombotic activity of dermatan sulphates, heparins and their combination in an animal model of arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;76:1102–1107.
- [13] Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol* 2014;33:229–235.
- [14] Crepaldi G, Rossi A, Coscetti G, et al. Sulodexide oral administration influences blood viscosity and fibrinolysis. *Drugs Exp Clin Res* 1992;18:189–195.
- [15] Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:73–81.
- [16] Ciszewicz M, Polubinska A, Suminska-Jasinska K. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Trans Res* 2009;153:118–23.
- [17] Mattana P, Manello F, Ferrari P. Vascular pathologies and inflammation: the anti-inflammatory properties of sulodexide. *J Vasc Endovasc Surg* 2012;19:1–7.
- [18] Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii. *Konsensus Polski 2017. Acta Angiologica* 2017;23:73–113.