

В.Ю. БОГАЧЕВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, Б.В. БОЛДИН<sup>1</sup>, д.м.н., профессор,  
О.В. ДЖЕНИНА<sup>2</sup>, к.м.н., В.Н. ЛОБАНОВ<sup>2</sup>

## Вторичная профилактика острого венозного тромбоза. Современные тенденции

Венозные тромбозмембранные осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбозмембранную легочной артерии (ТЭЛА), являются достаточно частыми, но предупреждаемыми состояниями. В индустриально развитых странах регистрируют 1—2 новых случая ВТЭО на 1 000 человек в год. В США ежегодно ВТЭО переносят 900 тыс. пациентов. Причем приведенные цифры, скорее всего, занижены, т. к. в силу размытости клинической картины и недостаточной чувствительности скрининг-тестов частота верифицированных ВТЭО не превышает 60—70% [1, 2]. Согласно международным рекомендациям и стандартам больным с ВТЭО показана антикоагулянтная терапия, ее длительность определяется соотношением риска рецидива ВТЭО и риска кровотечений. Сулодексид, обладающий мягким антитромботическим действием и не увеличивающий риск кровотечений, может служить эффективным средством профилактики рецидива тромбоза у пациентов с высоким риском кровотечений, которые в ином случае оставались бы только на компрессионной терапии.

*Ключевые слова:* венозные тромбозмембранные осложнения, факторы риска, антикоагулянтная терапия, сулодексид

**В**ТЭО обуславливают высокую заболеваемость и смертность. Так, в течение 1 мес. после постановки диагноза погибает до 6% больных с ТГВ и 12% с ТЭЛА. Суммарная летальность от ТЭЛА в США достигает 300 тыс. случаев в год. Справедливости ради следует отметить, что при своевременной диагностике и адекватной терапии большинство пациентов полностью излечивается от ВТЭО.

В противном случае у 5% пациентов, перенесших ТЭЛА, развивается тяжелая хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЛГ), а у 50% больных с ТГВ формируется посттромбофлебитический синдром (ПТФС). Само по себе перенесенное ВТЭО служит причиной рецидива, частота которого составляет 10% в первые 6 мес., 12% в течение 1 года, 25% за 5 и 30% за 10 лет. Следует подчеркнуть, что рецидив ВТЭО значительно увеличивает риск развития ХПЛГ и ПТФС, а повторная ТЭЛА приводит к летальному исходу уже

в 4—9% случаев. При этом ранее проведенные исследования свидетельствуют, что на фоне адекватной антикоагулянтной терапии риск рецидива ВТЭО не превышает 1—2% случаев [3—7].

Современный регламент проведения антикоагулянтной терапии при ВТЭО, представленный в различных международных рекомендациях и стандартах, включает в себя 3 фазы. Во время **инициирующей фазы** продолжительностью от 5 до 21 дня пациент в терапевтических дозах получает нефракционированный или низкомолекулярный гепарин фондапаринукс или новые оральные антикоагулянты (НОАК): апиксабан, ривароксабан или эдоксабан. В **ранней поддерживающей фазе**, длительность которой составляет 2 мес., пациента переводят на прием антикоагулянтов *per os*. При этом в случае назначения антагонистов витамина К (АВК) необходимы мониторинг и поддержание МНО на уровне 2—3. НОАК применяют в стандартных дозах, а их эффективность, в силу отсутствия возможности рутинного лабораторного контроля уровней Ха-фактора и

тромбина, принимают по умолчанию. И, наконец, **фаза продленной профилактики**, которая вызывает больше всего споров, прежде всего по вопросу ее продолжительности [8—13].

Для определения сроков продленной профилактики эксперты предлагают оценивать возможные факторы риска рецидива ВТЭО, которые можно разделить на 3 большие группы: транзиторные (временные), персистирующие (длительные) и идиопатические (неизвестные). К **транзиторным факторам риска** можно отнести хирургическое вмешательство, травму, иммобилизацию, длительный постельный режим, продолжительные авиаперелеты, прием препаратов эстрогенов и беременность. **Персистирующие факторы риска** — это активный рак, паралич, антифосфолипидный синдром и генетически детерминированные тромбофилии. И, наконец, **идиопатические факторы риска**, служащие причиной 20—25% так называемых неспровоцированных ВТЭО, профилактика которых и сопряжена с наибольшими сложностями. Действительно, в сроки на-

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

<sup>2</sup> Первый флебологический центр

**ТАБЛИЦА 1. Прогнозирование рецидива неспровоцированного ВТЭО. Предиктивная шкала DASH**

| Показатель                                                           | Баллы |
|----------------------------------------------------------------------|-------|
| Повышение уровня D-димера после прекращения антикоагулянтной терапии | 2     |
| Возраст пациента > 50 лет                                            | 1     |
| Мужской пол                                                          | 1     |
| ВТЭО, связанные с гормональной терапией у женщин                     | -2    |

блюдения до 2-х лет частота рецидивов первично неспровоцированных ВТЭО значительно опережает ВТЭО, обусловленные транзиторными и персистирующими факторами риска, достигая 19,4%. Между тем, рекомендации АССР — «Библия» профилактики и лечения ВТЭО в отношении неспровоцированных ВТЭО — дают весьма расплывчатые указания, смысл которых заключается в как можно более длительном использовании антикоагулянтной терапии при условии небольшого или умеренного риска геморрагических осложнений [14—20].

В связи с этим повсеместно предпринимаются усилия объективизировать прогноз в отношении возможного рецидива неспровоцированного ВТЭО. С этой целью используют инструментальные и ла-

бораторные тесты, а также предиктивные модели.

Так, доказано, что сохраняющийся высокий уровень D-димера служит сильным предиктором возможного рецидива ВТЭО после прекращения антикоагулянтной терапии, особенно у пациентов с неспровоцированным тромбозом. В систематизированных обзорах показано, что повышенный уровень D-димера увеличивает ежегодный риск рецидива ВТЭО почти в 3 раза [21, 22]. В связи с важным прогностическим значением оценка уровня D-димера через 30 сут после прекращения антикоагулянтной терапии является важным компонентом Венской предиктивной модели и шкалы DASH.

Венская предиктивная модель, представленная на *рисунке 1*, с большой долей вероятности поз-

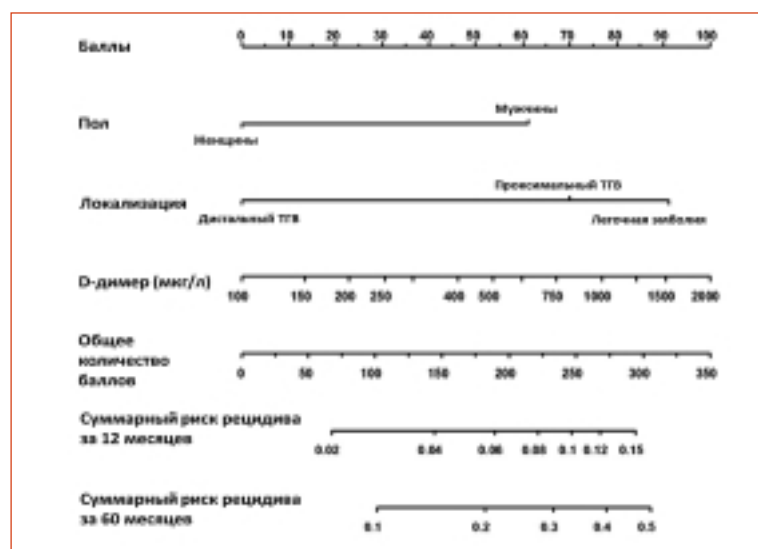
воляет прогнозировать вероятность рецидива ВТЭО в течение 12 и 60 мес. и, в зависимости от полученных результатов, планировать проведение антикоагулянтной терапии [23].

Шкала DASH, разработанная группой международных экспертов на основании метаанализа 7 проспективных исследований, приведена в *таблице 1* [24].

Еще одним важным фактором риска рецидива ВТЭО может быть степень реканализации вены. Так, занимающий более 40% просвета сосуда остаточный тромб после прекращения антикоагулянтной терапии сопровождается рецидивом в 12,8% случаев в год. Более того, даже на фоне адекватной терапии АВК при сужении просвета вены более чем на 40% частота рецидивного ТГВ достигает 10,1% в год, в то время как в отсутствие приема АВК составляет 15,2% [25].

Неблагоприятное прогностическое значение имеет локализация первичного тромбоза. Так, илеофemorальный флеботромбоз рецидивирует в 2 раза чаще, чем тромбоз бедренной или подколенной вены [26—31].

И, наконец, после прекращения антикоагулянтной терапии риск рецидива ВТЭО у пациентов, перенесших ТЭЛА, значительно выше, чем у больных после проксимального ТГВ. Тем не менее обычно тип первичного ВТЭО строго коррелирует с его рецидивом. Так, пациенты с ТЭЛА имеют 4-кратный риск рецидива именно ТЭЛА, а не ТГВ. То же самое касается и рецидива ТГВ.

**РИСУНОК 1. Венская предиктивная модель. Номограмма для определения вероятности рецидива ВТЭО**


**РИСУНОК 2.** Алгоритм стратификации рисков рецидива ВТЭО



Вероятность же фатальной ТЭЛА также в 4 раза выше у пациентов с первично перенесенной ТЭЛА, а не ТГВ [32—33].

Алгоритм оценки вероятности рецидива ВТЭО с учетом особенностей пациента, факторов риска и типа ВТЭО представлен на рисунке 2. Обобщая факты, изложенные выше, необходимо отметить, что после проведенной антикоагулянтной терапии риск рецидива ВТЭО сохраняется на протяжении многих лет и особенно велик у лиц, перенесших неспровоцированный тромбоз глубоких вен. Примерно у 1/5 части пациентов рецидив ВТЭО развивается в течение 2-х лет после прекращения приема АВК, пролонгация приема которых, с одной стороны, снижает риск ВТЭО, с другой — значительно увеличивает частоту геморрагических осложнений, а также существенно увеличивает затраты на лабораторный мониторинг, необходимый для постоянной коррекции дозировки. Что касается НОАК, то их длительное использование не демонстрирует существенных пре-

имуществ перед АВК в отношении профилактики рецидивов ВТЭО и снижения частоты геморрагических осложнений. Кроме того, рутинное длительное применение НОАК ограничивают их высокая стоимость и отсутствие специфических антидотов [34—38]. Вот почему большой клинический интерес представляет использование сулодексида — препарата, представляющего собой смесь природных гликозаминогликанов, оказывающих антитромботическое и профибринолитическое действие. Подобно гепаринам, сулодексид образует активные комплексы с антитромбином и кофактором гепарина II. Кроме того, сулодексид способствует восстановлению поврежденного эндотелия, блокирует процесс высвобождения цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ. Иными словами, сулодексид обладает свойствами, присущими как антикоагулянтам, так и ангиопротекторам. При этом препарат может быть назначен как *per os*, так и парентерально. Важно, что при перо-

ральном приеме сулодексид демонстрирует мягкий антикоагулянтный эффект. Этим фактом можно объяснить крайне низкую частоту геморрагических осложнений при использовании сулодексида для длительной профилактики ВТЭО [39].

В одном из первых исследований было проведено сравнение результатов 3-месячного применения сулодексида и аценокумарола у пациентов, с 10-дневным ТГВ после его предварительного активного лечения НМГ и низкими дозами урокиназы. При контрольном УЗИ значимо лучшая реканализация глубоких вен была зафиксирована у пациентов, получавших сулодексид. У них же оказалась более низкой частота рецидивов ТГВ. По одному эпизоду нефатальной ТЭЛА было отмечено в обеих группах больных. При этом у больных, получавших сулодексид, не было зафиксировано геморрагических осложнений, в то время как на фоне приема аценокумарола был отмечен 1 эпизод большого и 9 эпизодов малых кро-

вотечений. Авторы сделали вывод о возможности применения сулодексида для вторичной профилактики ВТЭО как альтернативы АВК [40].

В рамках регистра SanVal было проведено сравнительное плацебо-контролируемое исследование, в котором через 6 мес. после стандартной антикоагулянтной терапии пациентам в основной группе был назначен сулодексид, а в контрольной — плацебо. Общая длительность наблюдения составила 24 мес. с УЗИ-контролем каждые 6 мес. В результате рецидив ТГВ был обнаружен у 7,4% пациентов

которое проходило с сентября 2010 по май 2012 г. в 43 центрах 7 европейских стран. Основной задачей РКИ SURVET была оценка эффективности сулодексида для продленной профилактики неспровоцированного ТГВ. С этой целью было отобрано 629 больных с идиопатическим ТГВ через 3—12 мес. после стандартной пероральной антикоагулянтной терапии. Двенадцать пациентов были исключены до начала исследования из-за ошибок, допущенных на этапе отбора. В результате в окончательный анализ вошли 617 человек, рандомизированные на 2 од-

пациентов. Структура ВТЭО и их частота представлены на рисунке 3. При этом в 36 случаях был обнаружен проксимальный ТГВ, а в 9 — ТЭЛА (в 1 случае — смертельная). Рецидив ВТЭО был у 15 из 307 пациентов, получавших сулодексид (4,9%; ДИ: 2,9—8,1%), и у 30 из 308 больных группы плацебо (9,7%; ДИ: 6,8—13,7%) (HR: 0,49; 95% ДИ: 0,27—0,92;  $p = 0,02$ ) в сравнении с 30 из 308 пациентов, получавших плацебо (9,7%; 95% ДИ: 6,8—13,7%) (ОР: 0,49; 95% ДИ: 0,27—0,92;  $p = 0,02$ ).

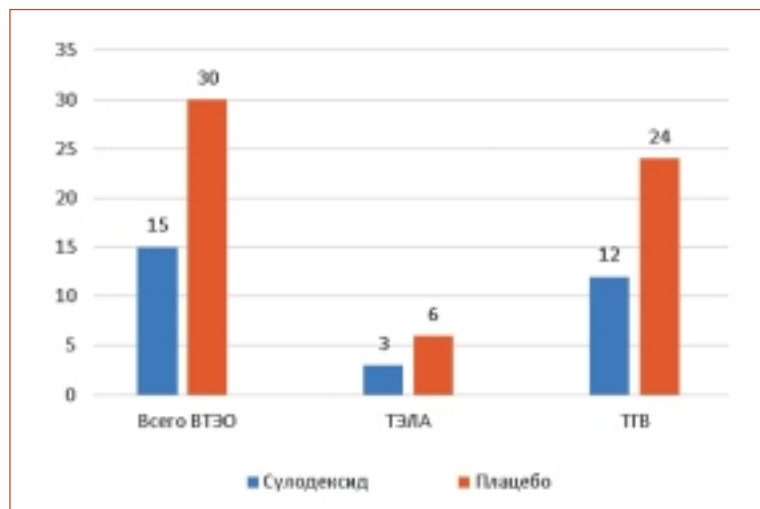
Анализ, скорректированный с учетом возраста, пола, факторов риска ВТЭО, страны, продолжительности приема АВК или его отмены, локализации ВТЭО, а также способа рандомизации подтверждает, что сулодексид снижает риск рецидива ВТЭО (ОР: 0,45; 95% ДИ: 0,24—0,84;  $p = 0,01$ ).

Независимыми факторами риска рецидива ВТЭО, выявленными в исследовании SURVET, оказались возраст пациента (ОР: 1,33 на каждые 10 лет; 95% ДИ: 1,06—1,65;  $p = 0,01$ ) и мужской пол (ОР: 2,45; 95% ДИ: 1,25—4,78;  $p = 0,01$ ). При этом не было найдено связи между рецидивом ВТЭО и продолжительностью приема АВК.

В основной и контрольной группах не было зафиксировано эпизодов больших кровотечений. Клинически значимые небольшие кровотечения отмечены у 2-х пациентов в каждой из групп. Отношение рисков клинически значимых кровотечений было 0,97 (95% ДИ: 0,14—6,88;  $p = 0,98$ ).

Вторичными контрольными точками были различные события со стороны сердечно-сосудистой системы, возникшие во время наблюдения за пациентами. Суммарное количество первичных (рецидивов ВТЭО) и вторичных событий составило 43/308 (14%; 95% ДИ: 10,3—18,3%) в группе контроля и 22/307 (7,2%; 95%

**РИСУНОК 3. Частота рецидивов ВТЭО и их структура в исследовании SURVET**



основной группы и 17,9% больных из группы контроля. То есть сулодексид в 2,5 раза снизил риск рецидива ТГВ, в то время как на фоне только компрессионной терапии частота повторного ТГВ оказалась в 2 раза выше. Авторы не зафиксировали каких-либо нежелательных побочных реакций и сделали вывод о возможности продленной профилактики ТГВ с помощью сулодексида [41].

На основании полученных данных было спланировано международное мультицентровое рандомизированное и плацебо-контролируемое исследование (РКИ) SURVET,

народные группы. В основной ( $n = 308$ ) был назначен сулодексид в дозе 500 мг 2 р/сут, в контрольной ( $n = 309$ ) — плацебо. Общая продолжительность терапии и наблюдения составила 24 мес. Перед проведением окончательного анализа из каждой группы в связи с административными резонами было исключено еще по 1 пациенту. В результате исследование завершили 307 пациентов основной группы и 308 контрольной [42].

Основной первичной контрольной точкой стало развитие рецидива ВТЭО, который был отмечен у 45

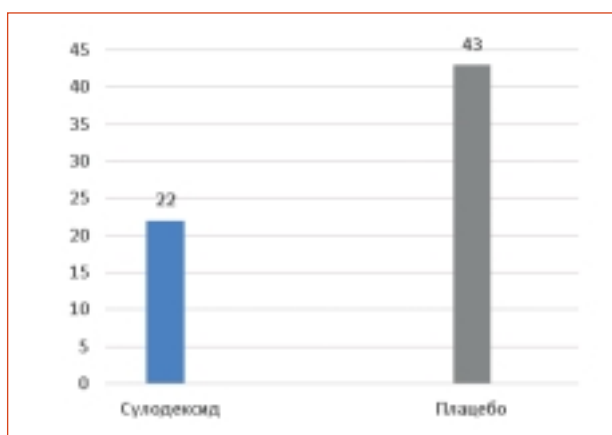
ДИ: 4,5—10,6%) среди пациентов, получавших сулодексид ( $p = 0,008$ ; критерий Фишера). Летальные исходы были у 1 пациента в основной группе (инсульт) и у 3-х в группе контроля (1 критическая ишемия нижней конечности, 2 — острый коронарный синдром) (рис. 4 и 5). При анализе частоты нежелательных побочных явлений значимых различий между основной и контрольной группами выявлено не было.

По результатам исследования SURVET можно сделать вывод, что прием сулодексида в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 2-х лет в сочетании с компрессионной терапией снижает риск рецидивов ВТЭО без серьезных угроз для безопасности пациентов.

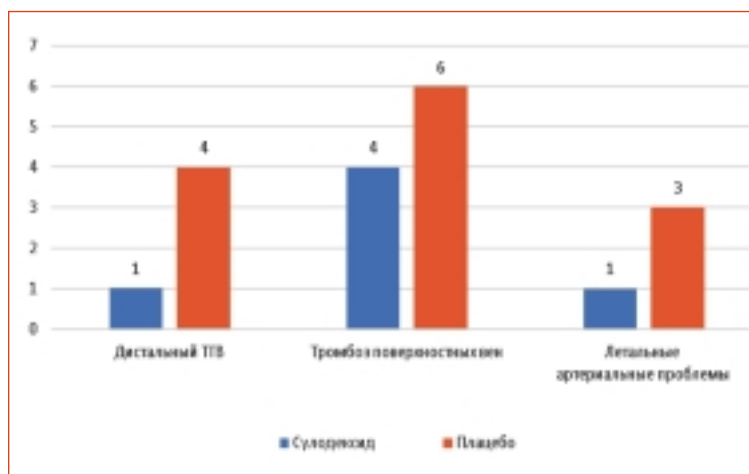
В заключение следует отметить, что, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении ВТЭО, проблема их длительной профилактики, особенно неспровоцированных, сохраняет свою актуальность.

НОАК не вполне способны решить эту проблему в связи с отсутствием данных об их эффективности и безопасности при длительном (24 мес. и более) приеме, в особенности у пациентов пожилого возраста с актуальным для сердечно-сосудистой системы коморбидным фоном (атеросклероз, ИБС, сахарный диабет, дислипидемия и др.) и повы-

**РИСУНОК 4.** Суммарная частота ВТЭО и вторичных событий в исследовании SURVET



**РИСУНОК 5.** Структура и частота вторичных событий в исследовании SURVET



шенной склонностью к геморрагическим осложнениям. Именно у этой категории больных сулодек-

сид может быть использован с максимальной эффективностью.



#### ИСТОЧНИКИ

- Kyrle P, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet*, 2005, 365: 1163-1174.
- Tapson V. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1037-1052.
- Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M et al. Postthrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost*, 2006, 4: 734-742.
- Pesavento R, Bernardi E, Concolato A et al. Postthrombotic syndrome. *Semin Thromb Hemos*, 2006, 32: 744-751.
- McKean SC, Deitelzweig SB, Sasahara A, Michota F, Jacobson A. Assessing the risk of venous thromboembolism and identifying barriers to thromboprophylaxis in the hospitalized patient. *J Hosp Med*, 2009, 4(8 Suppl): 1-7.
- Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 298-310.
- Weitz JI. Unanswered questions in venous thromboembolism. *Thrombosis Res*, 2009, 123(Suppl 4): 2-10.
- Nishioka J, Goodin S. Low-molecular-weight heparin in cancer-associated thrombosis: treatment, secondary prevention, and survival. *J Oncol Pharm Pract*, 2007, 13: 85-97.
- Laux V, Perzborn E, Heitmeier S, et al. Direct inhibitors of coagulation proteins — the end of the heparin and low-molecular-weight heparin era for anticoagulant therapy? *Thromb Haemost*, 2009, 102: 892-899.

10. Spinler SA, Wittkowsky AK, Nutescu EA, Smythe MA. Anticoagulation monitoring part 2: unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin. *Ann Pharmacother*, 2005, 39: 1275-1285.
11. Lee AY. The effects of low molecular weight heparins on venous thromboembolism and survival in patients with cancer. *Thromb Res.*, 2007, 120(Suppl 2): 121-127.
12. Wittkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 29: 182-191.
13. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 766-774.
14. Agnelli G, Becattini C. Treatment of DVT: How long is enough and how do you predict recurrence. *J Thromb Thrombolysis*, 2008, 25: 37-44.
15. Schulman S. Extension of anticoagulation after venous thromboembolism. Risk factors influencing the decision. *Hamostaseologie*, 2008, 28: 110-119.
16. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet*, 2006, 368: 371-378.
17. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2558-2563.
18. White RH, Dager WE, Zhou H, Murin S. Racial and gender differences in the incidence of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 2006, 96: 267-273.
19. Egren M, Eriksson H, Bergqvist D, Sternby NH. Subcutaneous fat accumulation and BMI associated with risk for pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a population study based on 23 796 consecutive autopsies. *J Intern Med*, 2005, 258: 166-171.
20. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*, 2005, 293: 2352-2361.
21. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2008, 149: 481-490.
22. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*, 2005, 94: 969-974.
23. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*, 2010, 121(14): 1630-1636.
24. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, Palareti G, Poli D, Tait RC, Douketis J. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thrombol Haemost*, 2012, 10(6): 1019-1025.
25. Siragusa S, Malato A, Anastasio R et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood*, 2008, 112: 511-515.
26. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*, 2008, 117: 93-102.
27. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 1678-1683.
28. Besser M, Baglin C, Luddington R, van Hylckama Vlieg A, Baglin T. High rate of unprovoked recurrent venous thrombosis is associated with high thrombin-generating potential in a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*, 2008, 6: 1720-1725.
29. Tripodi A, Legnani C, Chantarangkul V, Cosmi B, Palareti G, Mannucci PM. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*, 2008, 6: 1327-1333.
30. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 729-736.
31. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica*, 2007, 92: 1107-1114.
32. Schulman S. Current strategies in prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. *Ann Med*, 2008, 40: 352-359.
33. Bounameaux H, Perrier A. Duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008: 252-258.
34. Ruíz-Giménez N, Suñez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*, 2008, 100: 26-31.
35. Kearon C, Akl E, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.
36. Garcia D. Novel anticoagulants and the future of anticoagulation. *Thromb Res*, 2009, 123(Suppl 4): 50-55.
37. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*, 2010 115: 15-20.
38. Arcelus J, Caprini J. Acute Deep Venous Thrombosis Prevention and Medical Treatment in book Rutherford's Vascular Surgery. 8<sup>th</sup> Edition Elsevier. 2014: 771-791
39. Mauro M, Ferraro G, Palmieri G. Profibrinolytic and antithrombotic effects of sulodexide: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Current Therapeutic Research*, 1992, 51(3): 343-350.
40. Laserra C., Granado P. A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis. *Angiology*, 2006, 57(1): 53-64.
41. Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry. *Angiology*, 2004, 55(3): 243-249.
42. Andreozzi G, Bignamini A, Davy G et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The SURVET Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *Circulation*, 2015: CIRCULATIONAHA-115.