

М.Р. КУЗНЕЦОВ^{1,2}, И.П. МАРЧЕНКО², Е.Е. ФЕДОРОВ²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ

В статье разбираются эпидемиологические данные о частоте венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в хирургии. Представлены группы риска в зависимости от клинических характеристик пациента, видов хирургических операций, основные меры первичной профилактики данного осложнения. Обсуждаются методы стимуляции венозного кровотока в нижних конечностях, различные возможные антикоагулянты, которые могут использоваться для этих целей. Показывается большая антитромботическая эффективность и безопасность низкомолекулярных гепаринов (НМГ) по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ), преимущество низкомолекулярных гепаринов с максимально низкой массой. Обсуждается длительность первичной профилактики, в т. ч. у онкологических больных. Приводятся данные о возможности применения НМГ с наименьшей массой – бемипарина у пациентов со спинальной анальгезией и его положительное влияние на общую выживаемость при онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, ВТЭО, профилактика, низкомолекулярные гепарины, дальтепарин, парнапарин, эноксапарин, надропарин, бемипарин.

M.R. KUZNETSOVA^{1,2}, I.P. MARCHENKO², E.E. FEDOROV²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² N.E. Bauman City Clinical Hospital No 29

PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS IN SURGERY

The article deals with epidemiological data on the incidence of venous thromboembolic events (VTEE) in surgery. The risk groups are presented depending on clinical characteristics of a patient, types of surgical operations, main primary measures taken for preventing the complication. The article discusses methods for stimulating venous blood flow in the lower extremities, various possible anticoagulants that can be used for these purposes. It shows great antithrombotic efficacy and safety of low molecular weight heparins (LMWH) in comparison with unfractionated heparin (NFH), the advantage of low molecular weight heparins with the lowest possible mass. The duration of primary prophylaxis, including that in oncologic patients, is discussed. It also provides data on the possibility of using LMWH with the lowest mass – buparin in patients with spinal analgesia and its positive effect on overall survival in oncological diseases.

Keywords: venous thromboembolic complications, VTEE, prophylaxis, low molecular weight heparins, dalteparin, parnaparin, enoxaparin, nadroparin, bemparin.

Одной из основных проблем современной хирургии принято считать развитие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), которые часто нивелируют эффективность выполненных хирургических операций. По данным статистических отчетов Минздрава России, у нас в стране ежегодно регистрируются около 80 000 новых случаев данного заболевания [1]. К ним относят тромбоз глубоких (ТГВ) и подкожных вен, тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА). Актуальность проблемы ВТЭО связана с их чрезвычайно высоким влиянием на здоровье и жизнь пациентов [2].

Существует целый комплекс факторов, способных вызвать эти грозные осложнения, но в целом следует выделить три глобальные причины, описанные и принятые в медицинской литературе как триада Вирхова:

- повреждение сосудистой стенки;
- нарушение (а для вен, замедление) тока крови;
- сдвиг гемостаза в сторону тромбообразования.

Повреждение сосудистой стенки часто является основной причиной развития артериального тромбоза на фоне атеросклеротических изменений артерий. Для венозного тромбоза этот фактор, как правило,

не рассматривается в качестве ведущего, за редким исключением (операции на магистральных венах, имплантация кава-фильтра, прорастание опухолью и др.). В обычной хирургической практике чаще приходится сталкиваться с двумя другими факторами, определяющими развитие острого венозного тромбоза. В связи с этим именно на них могут быть направлены различные меры профилактики развития этого грозного осложнения [3].

С клинических позиций тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей наиболее опасно в виде поражения глубоких вен. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз и достигает 200 случаев на 100 000 в год. Легочную эмболию регистрируют ежегодно с частотой 35–40 на 100 000 человек [1]. Следует сказать, что сам по себе тромбоз вен нижних конечностей (глубоких и тем более подкожных) не представляет опасности для жизни пациента (синяя флегмозия или венозная гангрена встречается крайне редко). Непосредственная угроза жизни больного связана с ТЭЛА. Даже в случаях своевременного выявления ТГВ от легочной эмболии умирают 6% пациентов, в то время как частота ТЭЛА может быть и больше, поскольку не всегда диагноз ТГВ ставится своевременно в связи с нечеткой клинической картиной заболевания [4]. В таких случаях ТЭЛА может быть первым проявлением ВТЭО. Но даже благополучный исход острого периода не означает разрешения проблемы. В отдаленном периоде после тромбоза глубоких вен формируется посттромботическая болезнь нижних конечностей (ПТБ) или хроническая постэмболическая

легочная гипертензия (ХПЭЛГ). Если в первом случае возникает глубокая дезорганизация работы венозной системы нижних конечностей с высокой вероятностью развития трофических язв и рецидива венозного тромбоза, то в случае с ХПЭЛГ формируется правожелудочковая недостаточность, напрямую связанная с массивностью закупорки легочного русла [5]. Тяжелая ХПЭЛГ в течение 5 лет приводит к смерти 10–15% больных, перенесших массивную ТЭЛА [1]. В связи с этим до сих пор крайне актуальным остается вопрос профилактики развития ВТЭО, особенно у хирургических больных, у которых данное осложнение возникает значительно чаще по сравнению с больными терапевтического профиля.

В связи с этим общепринятым мнением считается необходимость профилактики ВТЭО всем хирургическим больным. Меры этой профилактики зависят от степени риска развития тромботических осложнений.

Пациент относится к группе с тем или иным риском на основании использования специальных систем оценки статуса больного и с учетом характера предстоящего хирургического лечения. Для этих целей наиболее удобно применять шкалу Caprini (табл. 1) [6].

Сумма баллов, полученная при сборе анамнеза и обследовании пациента, позволяет отнести его к той или иной группе риска. Распределение больных по группам рекомендуется проводить согласно принципу, предложенному в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей (American College of Chest Physicians) в редакции 2012 г. [6]. Согласно этому документу, пациентов разделяют на группы очень низкого

ТАБЛИЦА 1. Шкала балльной оценки клинических характеристик (по Caprini)

1 БАЛЛ	2 БАЛЛА	3 БАЛЛА	5 БАЛЛОВ
<ul style="list-style-type: none"> • 41–60 лет • Малая операция • ИМТ > 25 • Отек н/к • Варикозное расширение вен • Беременность или послеродовой период • Невынашивание беременности в анамнезе • Прием эстрогенов/гестагенов • Сепсис (< 1 мес.) • Тяжелое заболевание легких, в т. ч. пневмония (< 1 мес.) • Нарушение функции дыхания • Острый инфаркт миокарда • Застойная сердечная недостаточность (< 1 мес.) • Анамнез воспалительного заболевания кишечника • Терапевтический пациент на постельном режиме 	<ul style="list-style-type: none"> • 61–74 лет • Артроскопическая операция • Большая открытая операция (> 45 мин) • Лапароскопическая операция (> 45 мин) • Онкология • Постельный режим (> 3 сут.) • Гипсовая повязка • Катетер в центральной вене 	<ul style="list-style-type: none"> • >74 лет • Анамнез ВТЭО • Семейный анамнез ВТЭО • Лейденская мутация • Мутация в гене протромбина • Волчаночный антикоагулянт • Антитела к кардиолипину • Повышение уровня гомоцистеина в плазме • Гепарининдуцированная тромбоцитопения • Другие тромбофилии 	<ul style="list-style-type: none"> • Инсульт (<1 мес. назад) • Замена крупного сустава • Перелом бедра, костей таза, голени, • Травма спинного мозга (< 1 мес. назад)

ТАБЛИЦА 2. Степени риска в зависимости от количества баллов или вида хирургического вмешательства (по Carpi в модификации АССР)

Риск	Общая хирургия, в т. ч. ЖКТ, урология, сосудистая, торакальная, эндокринная (щитовидная железа)	Пластическая и реконструктивная хирургия	Операция
Очень низкий	0	0–2	Большинство пациентов «хирургии одного дня»
Низкий	1–2	3–4	Операции на позвоночном столбе (не онкология)
Умеренный	3–4	5–6	Гинекологические операции (не онкология), кардиохирургия, торакальная хирургия (большинство вмешательств), операции на позвоночном столбе (онкология)
Высокий	5 и более	7–8	Бариатрическая хирургия, гинекологические операции (онкология), пневмонэктомия, краниотомия, травма головного мозга, операции на спинном мозге, тяжелая травма

риска, низкого, умеренного и высокого риска в зависимости от количества баллов, а также от варианта хирургического вмешательства (табл. 2).

Обычно больных с низким и очень низким рисками объединяют в одну группу низкой вероятности ВТЭО, поскольку принципиальных различий в тактике ведения и профилактики осложнений у этих пациентов нет.

Самый эффективный метод профилактики ВТЭО заключается в максимально ранней активизации пациента после выполненной хирургической операции. Этому способствуют и минимально травматичные виды вмешательств, и максимально щадящие методы анестезии (местная, проводниковая, спинальная). Кроме этого, для ускорения венозного кровотока всем пациентам следует использовать механические способы профилактики: последовательную перемежающуюся пневматическую компрессию, венозную помпу для стопы, компрессионный трикотаж (эластичные чулки, обеспечивающие оптимальное распределение давления на нижние конечности или, что хуже, эластичные бинты). Важным преимуществом применения этих методов является то, что они не вызывают геморрагические осложнения [1, 7].

Последовательная перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей величиной 40–50 мм рт. ст. с помощью специальных манжет и аппарата является наиболее эффективным из механических способов профилактики. Ее следует применять круглосуточно в соответствии с инструкцией к аппарату у пациентов, находящихся на постельном режиме [7].

При невозможности использования перемежающейся пневматической компрессии всем пациентам показано применение эластической компрессии нижних

конечностей, причем следует отдавать предпочтение не бинтам, а компрессионному трикотажу [1]. Связано это с тем, что наматывание эластичных бинтов не всегда бывает корректным, сохраняющим и адекватную компрессию, и не нарушающим кровоснабжение конечностей в связи с недостаточным опытом медицинского персонала, а также миграцией некоторых туров бинта при движении пациента. При этом компрессия до паха (чулки) более чем в два раза эффективнее в профилактике ВТЭО по сравнению с компрессией на уровне голени и коленного сустава (гольфы) [8].

Эластическая компрессия нижних конечностей способствует целому ряду положительных моментов, касающихся как венозной гемодинамики, так и отдельных звеньев гемостаза. В частности, на ее фоне происходит увеличение фибринолитической активности крови за счет более интенсивной выработки тканевого активатора плазминогена (сокращение мышц в ограниченном объеме), а также повышение пропульсивной способности мышечно-венозной помпы за счет уменьшения сбрасывания крови в подкожные вены и в связи с этим увеличения скорости тока по глубоким венам нижних конечностей.

Ранняя активизация пациентов и эластическая компрессия являются обязательными мерами комплексной профилактики ВТЭО во всех группах риска, при низком же риске только этих мер бывает вполне достаточно (табл. 3).

Вторым обязательным компонентом профилактических мероприятий является назначение антикоагулянтов, которые значительно эффективнее антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты) [4]. Антикоагулянты обладают хорошо доказанной профилактической

ТАБЛИЦА 3. Профилактика ВТЭО в хирургии и ортопедии в зависимости от степени риска

Риск	Способы профилактики
Низкий	Ранняя активизация* Эластическая компрессия*
Умеренный	НМГ в низких дозах Новый оральный антикоагулянт в стандартных дозах, или НФГ 5000 Ед х 3 раза в день п/к, или методы стимуляции венозного кровотока
Высокий	НМГ в средних дозах Новый оральный антикоагулянт в стандартных дозах, или НФГ 5000 Ед х 3 раза в день п/к, или методы стимуляции венозного кровотока

эффективностью в различных клинических ситуациях и позволяют уменьшить риск венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии примерно наполовину [1]. Они должны применяться у всех больных с повышенным риском венозного тромбоза, не имеющих противопоказаний.

В настоящее время в клинической практике наиболее часто используются следующие антикоагулянты [4]:

- Нефракционированный гепарин (НФГ).
- Низкомолекулярные гепарины (НМГ):
 - Дальтепарин (Фрагмин).
 - Надропарин (Фраксипарин).
 - Парнапарин (Флюксум).
 - Эноксапарин (Клексан).
 - Бемипарин (Цибор).
- Пентасахариды:
 - Фондапаринукс (Арикстра).
- Новые пероральные антикоагулянты:
 - Ривароксабан (Ксарелто).
 - Дабигатран (Прадакса).
 - Аписабан (Эликвис).

У хирургических больных медикаментозная профилактика может быть начата за некоторое время до операции или вскоре после нее. Рекомендуемый подход зависит от выбранного препарата и характера оперативного лечения. Чем меньше срок между началом действия антикоагулянта и окончанием операции, тем больше эффективность профилактики и риск кровотечений [4]. Начинать использовать НМГ, НФГ или фондапаринукс натрия после операции можно не ранее, чем будет обеспечен стабильный гемостаз.

Следует сказать, что в хирургии, в отличие от ортопедии, для первичной профилактики ВТЭО, как правило, не применяют новые оральные антикоагулянты, в связи с чем основными препаратами, используемыми для этих

целей, считаются низкомолекулярные гепарины. Они значительно удобнее в применении и эффективнее нефракционированного гепарина, реже дают геморрагические осложнения [9, 10].

При этом наиболее эффективными, с одной стороны, и безопасными – с другой, представляются препараты с максимальным воздействием на Ха-фактор гемостаза и минимальным на IIa. Такими свойствами обладают антикоагулянты с минимальной молекулярной массой. Самой большой молекулой является нефракционированный гепарин (порядка 16 кДа), в связи с чем соотношение его воздействия на Ха- и IIa-факторы соответствует 1:1, антитромбогенный эффект самый низкий, а риск кровотечений максимально высокий. Низкомолекулярные гепарины можно расположить в порядке убывания их массы, а следовательно, увеличения эффективности и безопасности следующим образом: дальтепарин – парнапарин – эноксапарин – надропарин – бемипарин (*рис.*).

Именно благодаря своей минимальной молекулярной массе, по сравнению с другими антикоагулянтами, бемипарин (Цибор) представляется препаратом, наиболее эффективным и максимально безопасным для первичной профилактики ВТЭО [11].

Дозировка НМГ, применяемых для профилактики тромботических осложнений, как правило, зависит от массы пациента и группы риска. Дозировка НМГ у пациентов со средней массой тела представлена в *таблице 4*.

Что касается времени введения первой инъекции НМГ, то наиболее предпочтительным считается его применение за 12 ч до операции (накануне), поскольку достигается достаточный антитромботический эффект и создается минимальный риск кровотечений.

Нежелательный временной промежуток – за 2 ч до начала хирургического лечения, поскольку этот период соответствует максимальной активности препарата в крови и может вызвать геморрагические осложнения во время операции [1, 3, 4]. В ряде случаев допустимо назначать НМГ через 6 ч после окончания хирургического вмешательства при достижении надежного гемостаза. При этом в ряде проведенных исследований показано, что при применении для первичной профилактики ВТЭО бемипарина (Цибора) результаты были схожими и достоверно не отличались друг от друга при введении препарата за 2 и через 6 ч после хирургической или ортопедической операции. Тромботические осложнения возникли, соответственно, в 1,0 и 1,2% случаев [12, 13].

Важным преимуществом бемипарина (Цибора) является и то, что данный НМГ, согласно некоторым данным,

может быть использован в качестве препарата-выбора для первичной профилактики ВТЭО у пациентов, которым проводится спинальная анестезия. Так, в исследованиях с участием 8 452 пациентов при проведении ортопедических и хирургических операций в 63–94% случаев использовалась спинальная анестезия, при этом ни у одного больного не было зафиксировано спинномозговых гематом [12, 13].

Отдельно следует коснуться проблемы длительности первичной профилактики ВТЭО. Актуальность этого во многом связана с тем, что в настоящее время все большее количество больных, оперирующихся в стационаре, в ближайшем послеоперационном периоде долечиваются в амбулаторных условиях. Кроме этого, все больше расширяется объем амбулаторной помощи и многие нозологии оперируются сразу врачами

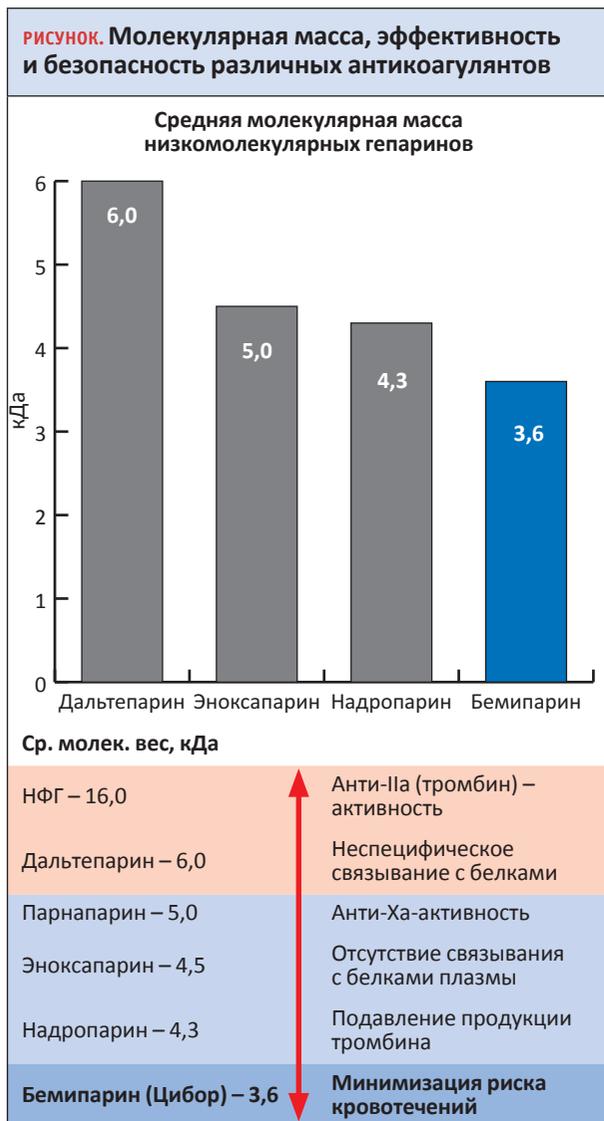


ТАБЛИЦА 4. Дозировка НМГ в зависимости от группы риска ВТЭО

Риск	Способы профилактики
Умеренный	Эноксапарин (Клексан 0,2 – 1 раз в сутки п/к) Надропарин (Фраксипарин 0,3 – 1 раз в сутки п/к) Бемипарин (Цибор 2500 МЕ – 1 раз в сутки п/к)
Высокий	Эноксапарин (Клексан 0,4 – 1 раз в сутки п/к) Надропарин (Фраксипарин 0,6 – 1 раз в сутки п/к) Бемипарин (Цибор 3500 МЕ – 1 раз в сутки п/к)

амбулаторно-поликлинического звена. С одной стороны, это позволяет раньше активизировать пациентов, а с другой – создается мнимое мнение о кратковременном курсе первичной профилактики ВТЭО. Действительно длительность данной профилактики во многом зависит от риска и возможности активизации пациента (табл. 5).

В таких случаях речь идет, как правило, о том, что первичная профилактика ВТЭО должна проводиться до полной активизации пациента, т.е. до того состояния, которое было у него до хирургического лечения. Однако при небольших операциях и быстром восстановлении больного длительность первичной профилактики ВТЭО не должна быть менее 7 дней после перенесенного хирургического вмешательства, а при онкологических заболеваниях или ВТЭО в анамнезе – не менее 4 нед. [1, 14, 15].

Следует отдельно коснуться онкологических пациентов, доля которых в структуре общей заболеваемости постоянно растет. В настоящее время онкологический диагноз уже не является приговором для больного в связи с обширными возможностями комплексного лечения (хирургического, химио- и лучевой терапии). Однако риск тромботических осложнений у таких пациентов значительно выше, чем у больных, оперируемых не по поводу онкологии [16]. Многочисленные исследования, проводимые в последнее время, показывают высокую эффективность и безопасность низкомолекулярных гепаринов в первичной профилактике ВТЭО, превосходящую нефракционированный гепарин. При этом, как уже говорилось выше, значительно выигрывают НМГ с наименьшей молекулярной массой [16].

В частности, исследование CANBESURE, в котором оперированным по поводу рака толстой кишки пациентам проводилась тромбопрофилактика бемипарином в дозе 3500 МЕ/сут, показало достоверно большую

ТАБЛИЦА 5. Соотношение риска и длительности первичной профилактики ВТЭО

Умеренный риск	До полной активизации пациента, но не менее 7 дней
Высокий риск	До полной активизации пациента, но не менее 7 дней
При онкологических заболеваниях, ВТЭО в анамнезе	Не менее 4 нед.

в этом плане эффективность без повышения риска геморрагических осложнений по сравнению со стандартным курсом применения прямых антикоагулянтов [17]. Кроме этого, некоторые данные использования НМГ позволяют утверждать, что они могут тормозить рост опухолевых клеток и их метастазирование. Так, в исследовании ABEL, в котором пациентам, получавшим химио- и лучевую терапию по поводу мелкоклеточного рака легкого, в качестве тромбопрофилактики был назначен бемипарин в дозе 3500 МЕ/сут в течение 26 дней. Было получено достоверное увеличение выживаемости пациентов. Так, средний показатель общей выживаемости в группе бемипарина составил 161,8 нед.,

в то время как в группе с химио- и лучевой терапией – только 49,3 нед. ($p = 0,012$), показатель же двухлетней выживаемости – 68,6 против 29,4% соответственно ($p = 0,0042$) [18].

Таким образом, в заключение необходимо сказать следующее. Проблема развития ВТЭО в пери- и послеоперационном периоде остается достаточно актуальной. Риск развития этих осложнений зависит от целого комплекса причин, которые необходимо учитывать в предоперационном периоде. В зависимости от группы риска необходимо применять те или иные методы первичной профилактики ВТЭО: от ранней активизации пациентов, эластической компрессии и других методов ускорения тока венозной крови в нижних конечностях до назначения антикоагулянтов. Среди антикоагулянтов предпочтение отдается низкомолекулярным гепаринам, причем тем, которые имеют более низкую молекулярную массу, лучшее соотношение воздействия на Ха по сравнению с IIa-факторами, а следовательно, большие антитромботическую активность и безопасность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events (VTEE). *Flebologiya*, 2015, 4: 3–52.
- García Sabrido JL, Pacheco Sánchez D. Profilaxis dela enfermedad tromboembolica perioperatoria en cirugta general. *Cir Esp* 2001, 69: 49–55.
- Jacobs B, Henke PK. Evidence-Based Therapies for Pharmacologic Prevention and Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Surg Clin North Am*, 2018 Apr, 98 (2): 239–253.
- Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P, Ageno W. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. *Eur J Anaesthesiol*, 2018 Feb, 35 (2): 142–146.
- Al Yami MS, Silva MA, Donovan JL, Kanaan AO. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: a mixed treatment comparison meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*, 2018 Jan, 45 (1): 36–47.
- Kearon C, Akl E.A., Comerota A.J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141 (suppl 2): e419S–e494S.
- Elbuluk AM, Kim KY, Chen KK, Anoushiravani AA, Schwarzkopf R, Iorio R. Respiratory Synchronized Versus Intermittent Pneumatic Compression in Prevention of Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Orthop Clin North Am*, 2018 Apr, 49 (2): 123–133.
- Howard A, Zaccagnini D, Ellis M, Williams A, Davies AH, Greenhalgh RM. Randomized clinical trial of low molecular weight heparin with thigh-length or knee-length antiembolism stockings for patients undergoing surgery. *Br J Surg*, 2004 Jul, 91 (7): 842–7.
- Moreno Gonzalez E, Fontcuberta J, dela Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. *Hepato-Gastroenterology*, 1996, 43: 744–747.
- Hidalgo M, Figueroa JM. Prophylaxis of venous thromboembolism in abdominal wall surgery. *Hernia*, 2000, 4: 242–247.
- Martínez-González J, Vila L, Rodríguez C. Bemiparin: second generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008 Jul, 6 (6): 793–802.
- Otero-Fernández R et al. 18th Interantional Congress on Thrombosis, Ljubljana, Slovenia, 2004 (abstr.).
- Hidalgo M and Figueroa JM. *Hernia*, 2000, 4: 242–247.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*, 2002 Mar 28, 346 (13): 975–80.
- Balibrea JL, Altimiras J, Larruzea I et al. Optimal dosing of bemiparin as prophylaxis against venous thromboembolism in surgery for cancer: an audit of practice. *Int J Surg*, 2007 Apr, 5 (2): 114–9.
- Madoiwa S. Management of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2018 Dec, 44 (13): 2064–2071.
- Monreal BM, Vignoli A, Lecumberri VR et al. Bemiparin in oncology. *Drugs*, 2010 Dec 14, 70 (Suppl 2): 35–42.
- ABEL trial: A phase II randomized trial adding bemiparin (B) to chemo-radiotherapy (CT-RT) in limited-stage small cell lung cancer (SCLC) – Final results. 2012 ASCO Annual Meeting. Abstr 7095. Cit. in: *J Clin Oncol*, 2012, 30.

