

Попович Наталія Мирославівна
асистент кафедри хірургічних хвороб,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
<https://orcid.org/0009-0001-6162-0815>
mdpopovych@gmail.com
м. Ужгород, Україна

Сучасний підхід до лікування хворих на варикозну хворобу нижніх кінцівок та оцінки його ефективності

Вступ. Серед даних літератури існує безліч описаних способів лікування варикозної хвороби, що диктує необхідність визначення чітких показань до кожного з них. Щоб отримати якісний результат без подальшого рецидиву вварикозної хвороби, в кожному конкретному випадку потрібний індивідуальний підхід. Ефективність того чи іншого методу лікування варикозної хвороби є актуальним питанням судинної хірургії.

Мета дослідження. Для покращення результатів лікування хворих на варикозну хворобу нижніх кінцівок провести літературний аналіз хірургічних методів лікування з притаманними ускладненнями для кожного з них.

Матеріали та методи. Проаналізовано доступні джерела вітчизняної та зарубіжної літератури, що стосуються лікування хворих на варикозну хворобу та використання різних сучасних методик.

Результати досліджень та їх обговорення. Рациональне поєднання хірургії та флебосклерооблітерації дає можливість максимально реалізувати переваги та нівелювати недоліки кожного з методів. Сьогодні авторитетні флебологи говорять про склерохірургію – комбінований спосіб лікування варикозної хвороби. Таким чином, склерооблітерація була і залишається дуже затребуваним методом корекції варикозного синдрому. На сьогоднішній день дуже популярними способами ліквідації вертикального венозного рефлюксу є методи ендовазальної термічної облітерації. Прихильники подібних втручань є серед вітчизняних, і серед зарубіжних фахівців.

На відміну від хірургічного лікування флебосклерооблітерація, безперечно, менш травматична, економічно доступна, може проводитися в амбулаторних умовах, супроводжується меншими косметичними втратами та більш коротким періодом медико-соціальної реабілітації. Необхідність виконання кросектомії перед стовбуровою склерооблітерацією підвищує ймовірність пошкодження великих кровоносних та лімфатичних судин, лімфореї. У зв'язку з цим виникла ідея проведення маніпуляції без попередньої кросектомії.

Висновки. Враховуючи, що найчастіше використовують хірургічні та склерохірургічні втручання у лікуванні хворих на ВХ, необхідна об'єктивна порівняльна оцінка їх результатів для уточнення ефективності методів, що вивчаються, у віддаленому періоді спостереження.

Ключові слова: варикозна хвороба, венозний рефлюкс, ендовазальна лазерна коагуляція, флебосклерооблітерація.

Popovych Nataliia Myroslavivna, Assistant of the Department of Surgical Diseases of the Uzhgorod National University, mdpopovych@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-6162-0815>, Uzhhorod, Ukraine

A modern approach to the treatment of patients with varicose disease of the lower extremities and evaluation of its effectiveness

Introduction. Among the literature data, there are many described methods of treating varicose disease, which dictates the need to define clear indications for each of them. In order to obtain a quality result without further relapse of varicose disease, an individual approach is required in each specific case. The effectiveness of one or another method of treating varicose disease is an urgent issue in vascular surgery.

The aim. In order to improve the results of treatment of patients with varicose disease of the lower extremities, conduct a literature analysis of surgical treatment methods with inherent complications for each of them.

Materials and methods. The available sources of domestic and foreign literature related to the treatment of patients with varicose disease and the use of various modern methods were analyzed.

Research results and their discussion. A rational combination of surgery and phlebosclecteroliteration makes it possible to maximize the advantages and eliminate the disadvantages of each of the methods. Today, authoritative phlebologists talk about sclerosurgery – a combined method of treating varicose disease. Thus, scleroobliteration was and remains a very popular method of varicose vein correction. Today, very popular methods of eliminating vertical venous reflux are endovasal thermal obliteration methods. Supporters of such interventions are among domestic and foreign specialists.

Unlike surgical treatment, phlebosclecteroliteration is certainly less traumatic, economically available, can be performed in an outpatient setting, is accompanied by smaller cosmetic losses and a shorter period of medical and social rehabilitation. The need to perform crossectomy before trunk scleroobliteration increases the likelihood of damage to large blood and lymphatic vessels, lymphorrhea. In this connection, the idea of carrying out the manipulation without a previous crossectomy arose.

Conclusions. Surgical and sclerosurgical interventions are most often used in the treatment of patients with VD, an objective comparative assessment of their results is necessary to clarify the effectiveness of the studied methods in the long-term observation period.

Key words: varicose disease, venous reflux, endovasal laser coagulation, phlebosclecteroliteration.

Варикозна хвороба (ВХ) нижніх кінцівок – дуже поширена хірургічна патологія. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в діагностиці та лікуванні ВХ, зберігається незадоволеність їх результатами, обумовлена як неухоливим збільшенням числа пацієнтів, великим відсотком ускладнених форм захворювання, значними витра-

тами на лікування, так і високою частотою рецидивів ВХ (РВХ), що суттєво знижує якість життя хворих [1-3].

Патологічний стовбуровий венозний рефлюкс є визначальним патогенетичним механізмом розвитку та прогресування венозної недостатності у хворих на ВХ [4, 5-7]. Сьогодні арсенал коштів, спрямованих на його корекцію, дуже різноманітний. На нашу думку, це зумовлено, з одного боку, відсутністю єдиного, універсального для будь-якої клінічної ситуації методу лікування, з іншого боку – прагненням сучасних фахівців покращити не лише функціональний результат лікування, а й косметичність втручання, зменшити терміни медико-соціальної реабілітації, підвищити якість життя пацієнтів із ВХ [2, 8].

Мета дослідження. Для покращення результатів лікування хворих на варикозну хворобу нижніх кінцівок провести літературний аналіз хірургічних методів лікування з притаманними ускладненнями для кожного з них.

Матеріали та методи. Проаналізовано доступні джерела вітчизняної та зарубіжної літератури, що стосуються лікування хворих на варикозну хворобу та використання різних сучасних методик.

Результати та їх обговорення

Незважаючи на активне впровадження сучасних технологій, хірургічне лікування ВХ вважається найбільш радикальним і по праву становить основу медичної допомоги хворим на дану патологію [1-7, 10]. В 1907 американський дослідник WW Babcock запропонував спосіб видалення стовбура варикозно зміненої підшкірної вени спеціальним зондом з оливою на кінці [10]. Завдяки простоті виконання, ефективності, безумовно, меншій травматичності (порівняно з втручанням Маделунга), а також зниженню частоти рецидиву захворювання [24], метод Babcock став операцією вибору в хірургії ВХ протягом усієї другої половини ХХ століття [10, 15].

На думку групи авторів в даний час екстракція магістральних стволів підшкірних вен з використанням зондів різних модифікацій (стрипінг) є основним етапом радикального хірургічного втручання при ВХ [8-12, 17, 25].

Однак багаторічний міжнародний досвід застосування операції Бебкока на практиці дозволив виявити не лише її переваги, а й можливі ускладнення, якими може супроводжуватись таке втручання. У більшості хворих кровотеча із каналу віддаленої магістральної підшкірної вени веде до утворення післяопераційних гематом. Крім несприятливого відбиття на психоемоційному статусі пацієнта [13-18, 21-26, 30], у подальшому висока ймовірність формування запальних інфільтратів та гіперпігментації шкірних покривів. Виражені болі в ділянці втручання відзначають близько 2/3 оперованих хворих [19, 28].

Нерідко під час тракції вени пошкоджуються довколишні нервові стовбури та лімфатичні колектори. Набряки внаслідок пошкодження лімфатичних судин виникають у більшості пацієнтів безпосередньо після операції, а в ряді випадків можуть визначатися через рік [29, 31]. Зони випадання шкірної чутливості та парестезії у ранньому післяопераційному періоді реестру-

ються у 50-80% спостережень, при цьому у 6,6-33% хворих відзначається збереження неврологічної симптоматики та у віддаленому періоді (до 10 років після втручання) [27, 30, 32]. З досвіду більшості фахівців [1, 5, 10, 13-17], зменшити ймовірність ускладнень, якими часто супроводжується класична флебектомія, можна використовувати «короткого стрипінгу». Дана методика передбачає видалення ствола великої підшкірної вени (ВПВ) не на всьому протязі («довгий стрипінг»), а до верхньої третини гомілки, що дозволяє уникнути пошкодження шкірних нервів, що тісно прилягають до стовбура в середній та нижній третинах гомілки. Згідно з сучасними уявленнями, венектомію на гомілки слід проводити лише в тих випадках (не більше 10%), коли доведено неспроможність клапанів у даному відділі ВПВ [15-19, 25-28].

Тим часом існують альтернативні способи сафенектомії [1-8, 15-19, 25-30]. У 1989 році R. Milleret представив свій досвід кріоекстракції (кріострипінгу) варикозно розширених вен [21]. Простота технічного виконання, мала травматичність, рідкісні ускладнення, фінансова доступність процедури є безперечними перевагами даного методу [26-31]. Відомі операції, що поєднують принцип інвагінації вени з «коротким стрипінгом». Прикладом цього може бути розроблений А. Oesh 1993 року PIN-стриппинг (Perforation – Invagination) [26].

На відміну від хірургічного лікування флебосклерооблітерація, безперечно, менш травматична, економічно доступна, може проводитися в амбулаторних умовах, супроводжується меншими косметичними втратами та більш коротким періодом медико-соціальної реабілітації [2, 12, 18]. Ідея припинення кровотоку по стволу ВПВ із використанням склерооблітерації належала E. Tavel. Дослідник вперше виконав втручання, відоме сьогодні як інтраопераційна стовбурова катетерна склерооблітерація (ІСКС) [28, 30-31]. Далі його послідовник E. Unger (1911) повідомив про досвід введення йодовмісного склерозанту в просвіт магістральної вени за допомогою уретрального катетера [30]. Слід зазначити, що тоді цей метод не отримав схвальних відгуків флебологів, що пов'язано з високою частотою фатальних ускладнень [31-33].

Відродження методики ІСКС у середині ХХ століття стало можливим завдяки впровадженню в клінічну практику сучасних безпечних вискоефективних склерозантів (полідоканол та тетрадецилсульфат натрію) [29, 32]. Так, флебологи E. Ermish та U. Kaserberg з 1965 по 1995 роки успішно виконали 11 тис. стовбурових склерооблітерацій замість сафенектомії [15]. У той самий час деякі іноземні хірурги, згідно з літературними даними, вдавалися до ІСКС досить рідко [24-26, 32].

У нашій країні катетерна склерооблітерація не дуже популярна. На початку 90-х років минулого століття першими її почали застосовувати спеціалісти. Ця група дослідників довела ефективність методу порівняно з традиційною операцією Бебкока (термін спостереження до 5 років). Даний вид втручання добре зарекомендував себе – ряд авторів повідомляють про успішну стовбурову склерооблітерацію в 75-90% випадків [7, 14, 19].

Розвиток вітчизняної амбулаторної хірургії ВХ багато в чому міг би сприяти впровадженню саме цього методу. При грамотному виконанні процедури небажані реакції після флєбосклерооблітерації реєструються набагато рідше, ніж після хірургічного лікування [12, 16, 28]. Так, за даними групи авторів [1-6, 18-24] ймовірність розвитку ускладнень (ушкодження нервових стовбурів, набряки, гематоми та ін.) при цьому способі лікування менше в 3-5 разів, помітно слабше виражений больовий синдром, значно коротші терміни медико-соціальної реабілітації. При ІСКС, як свідчать самі автори [26], частота алергічних ускладнень становить близько 5-7%.

Однак у ряді випадків процедура ускладнюється тромбофлебітом стовбура склерозованої вени, що суттєво збільшує термін реабілітації [28, 34]. Крім того, при використанні препаратів тетрадецилсульфату натрію подібне ускладнення розвивається у 10–14,3 % випадків [15, 18].

У той же час при склерозуванні полідоканолом можливий розвиток брадикардії та гіпотензії внаслідок взаємодії препарату з компонентами наркозу. Необхідність виконання кросектомії перед стовбуровою склерооблітерацією підвищує ймовірність пошкодження великих кровоносних та лімфатичних судин, лімфореї. У зв'язку з цим виникла ідея проведення маніпуляції без попередньої кросектомії. Закордонні флебологи пропонують виконувати ІСКС через шкіру під контролем УЗД з одночасною мануальною компресією області сафенофеморальної співустя (СФС) або сафеноплітеальної співустя (СПС) [15-18, 21-23].

На думку багатьох флебологів, ІСКС демонструє непоганий безпосередній ефект [2-4, 12-17]. Однак у літературі зустрічаються й окремі згадки про віддалені результати втручання. Результати дуплексного ангіосканування (ДАС) свідчать про те, що після надшкірних катетерних склерооблітерацій рецидив патологічного венозного рефлюксу через СФС розвивається у 60% випадків вже через рік після втручання [18, 21, 33]. У той самий час обґрунтоване грамотне комбінування ІСКС коїться з іншими методами дозволяє отримати відмінні результати [18, 27].

Раціональне поєднання хірургії та флєбосклерооблітерації дає можливість максимально реалізувати переваги та нівелювати недоліки кожного з методів [16]. Сьогодні авторитетні флебологи говорять про склерохірургію – комбінований спосіб лікування ВХ

[11-13]. Таким чином, склерооблітерація була і залишається дуже затребуваним методом корекції варикозного синдрому [24].

На сьогоднішній день дуже популярними способами ліквідації вертикального венозного рефлюксу є методи ендовазальної термічної облітерації [28]. Прихильники подібних втручань є серед вітчизняних, і серед зарубіжних фахівців [2, 14, 15, 33]. Mulkens P. із співавт. (1999) запропонували спосіб радіочастотної облітерації (РЧО) варикозних вен, при якому інтравазальний термоліз здійснюється за допомогою спеціальної системи Closure Vein Treatment System (VNUS) [23]. Привабливість РЧО обумовлена мінімальною інвазивністю, косметичністю, нетривалістю періоду післяопераційної реабілітації. Метод широко використовується в клініках США, демонструючи вражаючі результати за невеликого відсотка ускладнень [23-28, 32].

Сучасною альтернативою радіочастотної облітерації є ендовазальна лазерна коагуляція (ЕВЛК) – Endovenous Laser Treatment (EVLT) [32-34]. Демонструючи самі переваги, як і РЧО, ЕВЛК є менш витратним методом, може використовуватися ліквідації рефлюксу по МПВ й у лікування телеангіоектазій [2-4]. Удосконалення методики відбувається завдяки зміні довжини хвилі лазера [31].

РЧО і ЕВЛК, проти традиційними хірургічними втручаннями, визнаються дуже ефективними (частота рецидивів трохи більше 10% при терміні спостереження до 5 років, що відповідає міжнародним стандартам) при набагато рідкісних ускладненнях [2, 32]. Однак сучасні дослідження продемонстрували суттєве зростання частоти рецидивів та ускладнень у випадках, коли діаметр ВПВ перевищував 10 мм [9, 11].

Різноманітність способів лікування ВХ диктує необхідність визначення чітких показань до кожного їх. Сьогодні, на наш погляд, показання до того чи іншого втручання при ВХ систематизовані недостатньо, і вибір методу корекції варикозного синдрому часто ґрунтується на суб'єктивних уподобаннях лікаря-флеболога та оснащеності конкретної лікувальної установи.

Висновки

Враховуючи, що найчастіше використовують хірургічні та склерохірургічні втручання у лікуванні хворих на ВХ, необхідна об'єктивна порівняльна оцінка їх результатів для уточнення ефективності методів, що вивчаються, у віддаленому періоді спостереження.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок автора у виконання роботи: Попович Н.М. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Boiko V. V., Taraban I. A., Prasol V. O., Oklei D. V. Obruntuvannia pokazan ta vybir metodu likuvannia tromboziv hlybokykh ven nyzhnikh kintsivok z urakhuvanniam porushen flebohodynamiky. Kharkivska khirurhichna shkola. 2019(5-6):82-85. [In Ukrainian]
2. Humenchuk O, Shevchenko O, Kobzar O. Istorychni ta suchasni aspekty likuvannia varykoznoi khvoroby nyzhnikh kintsivok (ohliad literatury). Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurhiia. 2021;20(1):56-69. [In Ukrainian]
3. Kutovyi OB, Sokolov OV. Optymizatsiia khirurhichnoho likuvannia dekompensovanykh form varykoznoi khvoroby ven nyzhnikh kintsivok. Art of medicine. 2018 Dec 1:109-13. [In Ukrainian]

4. Petrusenko VV, Tatarin AYe, Hrebenuk DI. Analiz yakosti zhyttia patsiiientiv pislia vykonannya endovenoznykh vtruchan z pryvodu varykozhnoi khvoroby ven nyzhnikh kintsivok. Halytskyi likarskyi visnyk. 2016;3(2):110-2. [In Ukrainian]
5. Rusyn V.I., Korsak V.V., Boldizhar P.O. Likuvannya venoznykh trofichnykh vyrazok shliakhom ekhosklerobliteratsii pronyznykh ven. Klinichna khirurgiia. 2014(2):5-7. [In Ukrainian]
6. Rusyn VI, Korsak VV, Popovych YaM, Boldizhar PO, Boiko SO, Nebylitsyn YuS. Funktsionalnyi stan klubovoho kolektoru pry hostrykh ileofemoralnykh venoznykh trombozakh. Arkhiv klinichnoi medytsyny. 2014;2(20):108-10. [In Ukrainian]
7. Rusyn VI, Rusyn VV, Kalynych SS, Kochmar OM, Nosenko OA. Rezultaty diahnozyky ta khirurhichnoho likuvannya varykotromboflebitu u khvorykh iz khronichnoiu venoznoiu nedostatnistiu v stadii dekompensatsii. Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu : Serii: Medytsyna. Uzhhorod : Spektral. 2016;2 (54):124-129. [In Ukrainian]
8. Tamm TI, Reshetniak OM, Zakharchuk AP. Profilaktyka uskladnen varykozhnoi khvoroby nyzhnikh kintsivok u praktytsi simeinoho likaria. Problemy bezpererвної medychnoi osvity ta nauky. 2018(1):87-91. [In Ukrainian]
9. Tamm TI, Reshetniak OM, Zakharchuk AP. Profilaktyka uskladnen varykozhnoi khvoroby nyzhnikh kintsivok u praktytsi simeinoho likaria. Problemy bezpererвної medychnoi osvity ta nauky. 2018(1):87-91. [In Ukrainian]
10. Babcock WW. A modified extractor for the removal of varicose veins of the leg. JAMA. 1910;55(3):210.
11. Bobrova AO. Obhruntuvannya pokazan i vybir sposobu khirurhichnoho likuvannya khvorykh na retsydyv varykozhnoi khvoroby nyzhnikh kintsivok. Shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni LII Kovalchuka. 2017(2):21-5. [In Ukrainian]
12. Bozkurt A, Yilmaz M. A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency. Phlebology: The Journal of Venous Disease. 2016;31(1 Suppl):106-13.
13. Dziubanovskiy IY, Prodan AM, Pjatnichka OZ. Ultrazvukovi zminy pry varykozhnii khvorobi nyzhnikh kintsivok na foni dysplazii spoluchnoi tkanyny. UKRAINIAN JOURNAL OF SURGERY. 2017(2.33):21-7. [In Ukrainian]
14. Dzyubanovskiy IY, Prodan AM. Rezultaty likuvannya varykozhnoi khvoroby nyzhnikh kintsivok, asotsiovanoi z dysplaziieiu spoluchnoi tkanyny, z vykorystanniam endovenoznoi lazernoï koahuliacii. Klinicheskaia khirurgiia. 2018 Jan 28(1):41-4. [In Ukrainian]
15. Ermish, E., Kaserberg U. Segmental sclerosing instead of stripping an alternative method in phlebology (11000 interventions): proc. XII UIP World Congress (London, 3-8 Sept. 1995). Phlebology. 1995(1):561-563.
16. Garcia R, Labropoulos N. Duplex ultrasound for the diagnosis of acute and chronic venous diseases. Surgical Clinics. 2018 Apr 1;98(2):201-18.
17. Goodyear S, Nyamekye I. Radiofrequency ablation of varicose veins: best practice techniques and evidence. Phlebology: The Journal of Venous Disease. 2015;30(2 Suppl):9-17. doi: 10.1177/0268355515592771.
18. Joh J, Kim W, Jung I, Park K, Lee T, Kang J. Consensus for the treatment of varicose vein with radiofrequency ablation. Vasc Specialist Int. 2014;30(4):105-12. doi: 10.5758/vsi.2014.30.4.105.
19. Khvalyboha DV, Venher IK, Kostiv SY, Vaida AR, Kostiv OI. Ultrazvukova tromboelastohrafiia u vybori likuvalnoi taktiky pry pisliaoperatsiinomu venoznomu trombozi. Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia. 2019 Oct 24;18(4):107-11. [In Ukrainian]
20. Kokhan RS, Goshchynsky VB, Pyatnychka JZ. Zastosuvannya suchasnykh tekhnolohii u likuvanni khvorykh iz dekompensovanoiu formoiu varykozhnoi khvoroby nyzhnikh kintsivok. UKRAINIAN JOURNAL OF SURGERY. 2017(1.32):46-50. [In Ukrainian]
21. Milleret R. Mon experience de la cryochirurgie des varices. Phlebologie. 1989;4:573-7.
22. Morrison N, Gibson K, Vasquez M, Weiss R, Cher D, Madsen M, et al. VeClose trial 12-month outcomes of cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017;5(3):321-30. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.12.005.
23. Mulkens, P.J.M., Rabe E., Pannier-Fisher F. Treatment of superficial refluxing veins with the VNUS closure vein treatment system: abstr. UIP European Congress (Bremen, Germany, 26 Sept. – 01 Oct. 1999. J. Vase. Diseases. Vasomed. 1999(1):40.
24. Mulla SA, Pai S. Varicose veins: a clinical study. International Surgery Journal. 2017 Jan 25;4(2):529-33.
25. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, DeJong MR, Streiff MB, Meissner MH. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: multidisciplinary recommendations from the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Circulation. 2018 Apr 3;137(14):1505-15.
26. Oesch, A. PIN stripping: A novel method of atraumatic stripping. Phlebology. 1993(8):171-173.
27. Raetz J, Wilson M, Collins K. Varicose veins: diagnosis and treatment. American family physician. 2019 Jun 1;99(11):682-8.
28. Rusyn VI, Pavuk FM, Fedusyuk VY. Determination of the form of venous hypertension in patients with decompensated chronic venous insufficiency with varicose disease and postthrombotic syndrome. Art of Medicine. 2022:121-7.
29. Tavel, E. Behandlung der Varicen durch die Ligatur und die kunstliche Thrombose. Corrsbl. Schweiz. Arzte. 1904(34):617-623.
30. Unger, E. Einiges tiber Krampfaderen. Klin. Wschr. 1911:2306-2307.
31. Usenko OY, Artemenko MO, Varga AV, Uninets GM. Profilaktyka trombotychnykh uskladnen pry zastosuvanni endovenoznykh metodyk v likuvanni varykozhnoi khvoroby nyzhnikh kintsivok. Klinicheskaia khirurgiia. 2017 Jul 26(7):25-7. [In Ukrainian]
32. Yang SS. Diagnosis and treatment of varicose veins and chronic venous insufficiency. Journal of the Korean Medical Association. 2020 Dec;63(12):756-63.
33. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. The Korean journal of internal medicine. 2019 Mar;34(2):269.
34. Zuker-Herman R, Ayalon Dangur I, Berant R, Sitt EC, Baskin L, Shaya Y, Shiber S. Comparison between two-point and three-point compression ultrasound for the diagnosis of deep vein thrombosis. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2018 Jan;45:99-105.