

Local intra-arterial thrombolysis for peripheral arterial occlusion

Zakrzepica tętnic obwodowych leczona metodą wewnątrz tętniczej fibrylizacji miejscowej

Tadeusz Mularczyk, Waldemar Kostewicz, Jan Purtak, Władysław Wiśniewski

Department of General and Vascular Surgery, Central Railway Hospital, Warsaw, Poland (Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, Centralny Szpital Kolejowy w Warszawie, obecna nazwa szpitala: Międzyleski Szpital Specjalistyczny)

Abstract

Background: Local intra-arterial thrombolysis is one of the methods of treatment of acute ischaemia of extremities. Its aim is the rapid restoration of arterial patency and the reperfusion of the ischaemic extremity. It also allows diagnosis of the cause of artery or graft occlusion. Identification and description of arterial wall lesions informs decisions optimizing further therapy, either surgical or endovascular.

Material and methods: From January to December 2003, 5 patients with femoro-popliteal occlusions were treated with local intra-arterial thrombolysis. All patients underwent a colour Doppler examination followed by angiography, which confirmed the diagnosis. A catheter was introduced through a femoral artery puncture and its tip was localized in the region of the artery occlusion. All patients obtained streptokinase. The progress of thrombolysis was monitored by repeated angiography and treatment was continued for up to 6 hours after the radiographically confirmed restoration of patency of the vessel.

Results: In all 5 treated patients we restored patency of the previously occluded artery and obtained complete remission of symptoms of lower limb ischaemia.

Conclusions: Local intra-arterial thrombolysis is a safe and effective method of treating lower limb ischaemia in selected patients. It allows for a decrease in the total dose of the thrombolytic agent and can be a good alternative to surgical procedure.

Key words: arterial thrombosis, graft thrombosis, intra-arterial thrombolysis

Streszczenie

Wstęp: Jednym ze sposobów leczenia ostrego niedokrwienia kończyn jest wewnątrz tętnicza fibrylizacja miejscowa. Celem jej stosowania jest szybkie przywrócenie drożności tętnicy, co umożliwia dopływ krwi do niedokrwionej kończyny i pozwoli rozpoznać przyczynę niedrożności tętnicy lub pomostu naczyniowego. Identyfikacja i określenie rodzaju zmian w ścianie tętnicy umożliwia zaplanowanie dalszego leczenia metodami operacyjnymi lub endowaskularnymi.

Material i metody: Przez cały 2003 rok 5 chorych leczono metodą fibrylizacji miejscowej. We wszystkich przypadkach niedrożność dotyczyła odcinka udowo-podkolanowego. U wszystkich pacjentów wykonano badanie dopplerowskie kodowane kolorem, a następnie angiografię potwierdzającą rozpoznanie. Przez nakłucie tętnicy udowej wspólniej wprowadzano cewnik, którego koniec był umiejscowiony powyżej zakrzepu tętnicy. Jako lek fibrynolityczny stosowano streptokinazę. Postępy trombolizy monitorowano, powtarzając angiografię. Leczenie fibrynolityczne kontynuowano jeszcze przez 6 godzin od uzyskania radiologicznie potwierdzonej drożności naczynia.

Address for correspondence (Adres do korespondencji):

Lek. med. Tadeusz Mularczyk, Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, Międzyleski Szpital Specjalistyczny
ul. Bursztynowa 2, 04–479 Warszawa
Tel./fax: (+48 22) 51 35 321
e-mail: tadeusz.mularczyk@wp.pl

Wyniki: U wszystkich 5 leczonych uzyskano drożność pierwotnie zakrzepniętej tętnicy i pełną remisję objawów niedokrwienia kończyn.

Wnioski: Wewnątrz tętnicza fibrynoliza miejscowa jest dobrą i skuteczną metodą leczenia niedokrwienia kończyn u wybranych chorych. Pozwala na zmniejszenie dawki leków trombolitycznych i może być dobrą alternatywą dla leczenia operacyjnego.

Słowa kluczowe: zakrzepica tętnicza, zakrzepica pomostu naczyniowego, fibrynoliza wewnątrz tętnicza

Introduction

Local intra-arterial fibrinolysis is currently an established minimally invasive endovascular technique. The first report on its use was published by Dotter in 1974 [1]. Since then, the technique has been gradually perfected with respect to both the fibrinolytic agent employed and the technique of its administration. Thus, over a period of 30 years, locally targeted fibrinolysis became widely accepted, while its significance grew in the field of treating artery obstruction in the lower extremities. It became indicated in both the acute phase of artery obstruction as well as its chronic phase, even 14 days after thrombotic occlusion. The method is an alternative to surgical restoration of patency of the patient's native artery or by-pass graft, resulting in superior outcomes in selected patient groups [2]. It can also serve as a supplement to embolectomy or thrombectomy owing to the possibility of intraoperative application of a fibrinolytic agent [3].

The value of thrombolytic therapy has been demonstrated in numerous retrospective studies as well as in well-designed prospective trials that compared various fibrinolytic drugs, their doses and administration techniques, as well as outcomes of fibrinolysis and surgery. A detailed analysis of the results of these studies exceeds the scope of this paper. However, several studies deserve to be mentioned, including: Rochester Trial, Surgery or Thrombolysis for Ischaemia of Lower Extremity (STILE), Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS), ProUrokinase for Recanalization of Peripheral Occlusions, Safety and Efficacy (PURPOSE) [4–16].

The use of targeted thrombolysis for thrombotic occlusion of arteries or vascular by-pass grafts may constitute a beneficial alternative to both surgical treatment (as shown by STILE [12]) and thrombolysis by intravenous drug infusion, allowing avoidance of the drawbacks of either treatment. Administration of the fibrinolytic agent in the direct vicinity of, or even into, the thrombus itself permits a many-fold dosage decrease as compared to intravenous administration, regardless of the technique applied, and additionally reduces procedure duration. The applied thrombolytic dose bears a direct

Wstęp

Wewnątrz tętnicza fibrynoliza miejscowa jest dzisiaj jedną z uznanych małoinwazyjnych technik edowaskularyzacji. Po raz pierwszy zastosował i opisał ją Dotter w 1974 roku [1]. Przez 30 lat stopniowo ulepszano środek fibrynolityczny oraz doskonalono techniki jego podawania, aż fibrynoliza celowana ugruntowała swoją pozycję w leczeniu niedrożności tętnic kończyn dolnych — ze wskazaniem do zastosowania zarówno w ostrym okresie zamknięcia światła naczynia, jak i w okresie przewlekłym, w odstępie nawet do 14 dni od momentu powstania skrzepliny. Jest to alternatywa dla operacyjnego udrożnienia tętnicy własnej lub pomostu naczyniowego, przynosząca w wybranych grupach chorych większe korzyści niż operacja [2]. Może też być uzupełnieniem operacyjnej embolektomii lub trombektomii dzięki możliwej do zastosowania technice śródoperacyjnego podania leków fibrynolitycznych [3].

Znaczenie terapii trombolitycznej dowiedziono w licznych badaniach retrospektywnych oraz w starannie zaprogramowanych badaniach prospektywnych, w których porównywano zarówno różne preparaty fibrynolityczne, różne ich dawki i techniki podawania, jak i wyniki leczenia fibrynolitycznego z rezultatami postępowania operacyjnego. Pomijając szczegółową analizę wyników wspomnianych badań, których przytoczenie przekracza ramy niniejszej pracy, należy wspomnieć o badaniach, takich jak: STILE, TOPAS, PURPOSE [4–16].

Zastosowanie trombolizy celowanej w leczeniu zakrzepicy tętnic i pomostów naczyniowych może być korzystną alternatywą zarówno dla leczenia operacyjnego (w badaniu STILE [12] potwierdzono tę tezę), jak i dla trombolizy z dożylną infuzją leku. Pozwoli też uniknąć niedoskonałości związanych ze stosowaniem obu tych metod. Podanie preparatu fibrynolitycznego w bezpośrednie sąsiedztwo lub wprost do skrzepliny umożliwia wielokrotne zmniejszenie dawki leku w porównaniu z dawkami stosowanymi w przypadku podawania dożylnego, bez względu na zastosowaną technikę trombolizy oraz na skrócenie czasu jej trwania. Wielkość dawki trombolityku wiąże się

relationship to the risk of a generalized lytic state and bleeding complications [2, 8, 17–19].

The method proposed by Fogarty in the 1960's, based on restoring arterial patency by a balloon catheter [20, 21], served to improve thrombectomy and embolectomy techniques. While its contribution to vascular surgery remains unchallenged, it is not flaw-free, as years of observation have shown. The procedure may fail to deliver the expected result even after a successful restoration of patency in the main anatomical trunk of the artery owing to the presence of thrombi located distally to the index embolus; the procedure may damage the intima leading to thrombus recurrence; the mechanical deformation of the vessel wall, which accompanies multiple passes of the inflated balloon, may lead to the development of extensive secondary strictures or hyperplastic lesions (myointimal hyperplasia) [22–24].

Treatment by local thrombolysis also brings measurable benefits related to treatment cost, hospitalization time, sickness absenteeism, and the patients' subjective comfort as compared to open surgery [25].

The aim of this paper is to assess the safety and efficacy of treating peripheral artery thrombosis by intra-arterial local fibrinolysis.

Material and methods

Throughout the 12 months of 2003, at the Department of General and Vascular Surgery of the Central Hospital of the Polish State Railways in Warsaw-Międzylesie, we treated 5 patients using intra-arterial local thrombolysis. This group comprised of 3 men aged 58, 55 and 49, respectively and 2 women aged 52 and 50, respectively. In all cases, the occlusion arose in the femoro-popliteal arterial segment. The ischaemia had been symptomatic for a period between 12 hours and 2 days. None of the patients complained of rest pain. The clinical presentation included a sudden, significant shortening of claudication distance and/or a feeling of coldness and numbness at rest, as well as paleness of the skin and a visibly impaired filling of superficial veins. In one patient, the thrombosis occurred 12 hours after angioplasty and stenting of the superficial femoral artery. Three patients had signs and symptoms of chronic ischaemia of the lower extremities with a severity rating of II B according to Fontaine's classification, while one patient had had no symptoms of lower extremity ischaemia prior to the arterial thrombotic episode.

The following risk factors for atherosclerosis were found in the patient group: tobacco smoking in 4 subjects, arterial hypertension in 4 subjects, hypercholesterolaemia in 3 subjects, obesity in 1 and insulin-dependent diabetes in 1.

bezpośrednio ryzyko wystąpienia uogólnionego stanu litycznego i częstość występowania powikłań krwotocznych [2, 8, 17–19].

Zaproponowana przez Fogarty'ego w latach 60. XX wieku metoda udrożnienia tętnicy za pomocą cewnika z balonem [20, 21] wpłynęła na udoskonalenie techniki trombektomii i embolektomii. Ma ona też istotne znaczenie w chirurgii naczyniowej, ale w kolejnych latach obserwacji zwrócono także uwagę na niedoskonałości tej metody. Z powodu zmian zakrzepowych w naczyniach położonych obwodowo od zatoru może nie przynieść oczekiwanego efektu, nawet przy skutecznym udrożnieniu głównego pnia anatomicznego. Ponadto może powodować uszkodzenie błony wewnętrznej i prowokować powstawanie w tym miejscu ponownego zakrzepu, zaś na skutek mechanicznego odkształcania ściany i wielokrotnego przejścia cewnikiem z rozprężonym balonem może być przyczyną wtórnych rozległych zwężeń lub prowadzić do zmian hiperplastycznych w ścianie naczynia (*myointimal hyperplasia*) [22–24].

Leczenie metodą trombolizy miejscowej przynosi również wymierne korzyści widoczne przy ocenie kosztów leczenia, czasu hospitalizacji, absencji chorobowej i komfortu chorego w jego subiektywnej ocenie w porównaniu z operacją otwartą [25].

Celem pracy była ocena skuteczności leczenia zakrzepicy tętnic obwodowych metodą wewnątrz tętniczej fibrynolizy miejscowej.

Materiał i metody

Przez cały 2003 rok na Oddziale Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej Centralnego Szpitala Kolejowego w Warszawie Międzylesiu 5 chorych leczono metodą wewnątrz tętniczej trombolizy miejscowej. Grupę tę stanowiło 3 mężczyzn w wieku 58, 55 i 49 lat oraz 2 kobiety w wieku 52 i 50 lat. We wszystkich przypadkach niedrożność dotyczyła tętnicy w odcinku udowo-podkolanowym. Objawy niedokrwienia trwały od 12 godzin do 2 dni. U żadnego z pacjentów nie występowały bóle spoczynkowe. Na obraz kliniczny niedokrwienia składało się istotne i nagłe skrócenie dystansu chowania lub uczucie chłodu i drętwienie stopy w spoczynku oraz bledość skóry i wyraźnie złe wypełnienie żył powierzchownych. U 1 chorego zakrzepica wystąpiła 12 godzin po angioplastyce tętnicy udowej powierzchownej połączonej z implantacją stentu. U 3 osób stwierdzono objawy przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych w stadium II B choroby według klasyfikacji Fontaine'a, zaś 1 chora nie miała żadnych objawów niedokrwienia kończyn dolnych w okresie poprzedzającym wystąpienie zakrzepu tętnicy.

All patients had an arterial flow scan by colour Doppler, followed by subtractive angiography, which confirmed the diagnosis. The thrombolysis catheter with a single frontal (axial) orifice was introduced into the punctured common femoral artery of the ischaemic extremity through a sheath with a flap. Its tip was directed peripherally and wedged against the proximal surface of the thrombus.

All patients received a subcutaneous injection of nadroparine at a dose of 0.01 ml/kg, followed by streptokinase administered through the arterial catheter, initially as a bolus of 50,000 IU infused over 30 minutes, and afterwards as a continuous infusion of 10,000 IU/h. The efficacy of thrombolysis was monitored by angiography, which was performed 1 hour after the start of bolus administration, 3 hours later and, after that, every 6 hours of treatment. After full restoration of arterial patency was confirmed angiographically, the streptokinase infusion went on for an additional six hours and discontinued. The total duration of streptokinase treatment ranged between 16 and 34 hours. Over the next 48 hours, patients received a continuous infusion of unfractionated heparin at a dose sufficient to increase APTT by a factor of 2 to 3. Later, patients received 0.02 ml/kg of nadroparine in subcutaneous injections. Patients were discharged from the ward on the second or third day after the termination of intravenous treatment and were advised to continue subcutaneous nadroparine injections.

Results

The index thrombus was removed and arterial patency restored in all patients. There were no cases with deterioration of the affected extremity or haemorrhagic complications requiring a switch to surgical treatment.

Two patients sustained periarterial haematomas at the cannulation site, which did not require surgical intervention. One patient developed thrombosis within a stent. However, after restoration of patency, we found no lesions requiring further intravascular procedures. Nadroparine treatment was continued for 4 weeks and then replaced with antiplatelet drugs. Three patients were diagnosed with a haemodynamically significant stenosis, which was managed by means of concomitant percutaneous angioplasty with stenting of the stenotic segment. These patients received a 10-day course of nadroparine treatment followed by antiplatelet drugs. One patient, who was diagnosed with a 40% stenosis of the popliteal artery, refused angioplasty with stenting. Her nadroparine treatment was replaced with oral anticoagulation. All treated patients had a full regression of ischaemic signs and symptoms in the affected extremity.

Do czynników ryzyka rozwoju miażdżycy występujących w obserwowanej grupie chorych należały:

- nałogowe palenie tytoniu (4 przypadki);
- nadciśnienie tętnicze (4 osoby);
- hipercholesterolemia (3 pacjentów);
- otyłość (1 osoba);
- cukrzyca insulinozależna (1 osoba).

U wszystkich chorych wykonano badanie dopplerowskie przepływu tętniczego kodowane kolorem, a następnie subtrakcyjną arteriografię, dzięki której potwierdzono rozpoznanie. Cewnik do trombolizy o pojedynczym czołowym otworze wprowadzono przez koszulkę z zastawką, z nakłucia tętnicy udowej wspólnej po stronie niedokrwionej kończyny, a jego koniec skierowano ku obwodowi i lokalizowano tak, aby opierał się o czoło skrzepliny.

Wszyscy chorzy otrzymali nadroparynę we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 0,01 ml/kg mc., a następnie przez umieszczony w tętnicy cewnik — streptokinazę, początkowo w bolusie 50000 IU w ciągu 30 min, a następnie kontynuowano ciągle wlew streptokinazy w dawce 10000 IU/h. Skuteczność trombolizy monitorowano, wykonując arteriografię po 1 godzinie, po 3 kolejnych godzinach i następnie po każdych 6 godzinach leczenia. Po uzyskaniu potwierdzonej angiograficznie pełnej drożności tętnicy przez następne 6 godzin kontynuowano wlew streptokinazy w dotychczasowych dawkach, po czym zdecydowano o jego zakończeniu. Czas trwania leczenia streptokinazą wynosił 16–34 godzin. Przez następne 48 godzin podawano heparynę niefrakcjonowaną w ciągłym wlewie dożylnym w dawce pozwalającej 2–3-krotnie wydłużyć czas kaolinowo-kefalinowy, a następnie nadroparynę w dobowej dawce podskórnej 0,02 ml/kg mc. Chorych wypisywano z oddziału w 2. lub 3. dobie od zakończenia dożylnego leczenia heparyną z zaleceniem kontynuowania podskórnych wstrzyknięć nadroparyny.

Wyniki

W każdym przypadku podjętego leczenia trombolitycznego uzyskano przywrócenie drożności zakrzepniętej pierwotnie tętnicy. Stan kończyny nie pogarszał się, nie stwierdzono również powikłań krwotocznych zmuszających do przerwania terapii i podjęcia decyzji o postępowaniu operacyjnym.

W 2 przypadkach wystąpiły krwiaki okołotętnicze w miejscu kaniulacji naczynia, które nie wymagały leczenia operacyjnego. U chorego z zakrzepem w obrębie stentu, po udrożnieniu tętnicy nie stwierdzono zmian wymagających przeprowadzenia dodatkowych zabiegów śródnaczyniowych. Leczenie nadroparyną kontynuowano przez 4 tygodnie, następnie wdrożono leki

Discussion

The mechanism of action of thrombolytic drugs is based on the dissolution of fibrin, a major component of thrombi. This occurs through the conversion of inactive plasminogen into active plasmin. Currently, there are three active substances applied as fibrinolytic products for the treatment of arterial thrombosis:

- streptokinase (SK) — a substance elaborated by beta-haemolytic streptococci; it binds to circulating plasminogen to form an active complex, which transforms free plasminogen into plasmin. Patients with past streptococcal infections may produce antibodies causing anaphylaxis or neutralisation of therapeutically applied streptokinase;
- urokinase (UK) — a serine protease derived from foetal renal cells or by genetic recombination. It exerts fibrinolytic activity through direct transformation of plasminogen into plasmin. Its activity is thought to be faster and more effective than streptokinase, while its antigenicity is low;
- tissue plasminogen activator (t-PA) — a product of vascular endothelium or recombinant cells; in the natural setting it is elaborated by the vessel wall and neutralises the thrombogenic potential of normal endothelium; compared to streptokinase and urokinase, it has a significantly higher affinity and specificity to fibrin, hence its use carries a significantly lower risk of causing generalised proteolysis.

Other drugs, such as: reteplase (r-PA), recombinant urokinase (r-UK), recombinant prourokinase (r-proUK), recombinant staphylokinase, APSAC (anisoylated plasminogen streptokinase activator complex) are either in the stage of development, without approval for clinical use, or are of significantly lesser clinical importance [26, 27].

Treatment results largely depend on patient selection. The generally recognised indications for fibrinolytic therapy include: acute arterial thrombosis; acute bypass graft thrombosis; chronic artery or bypass obliteration of no more than 14 days' duration. According to Braithwaite [26] patients presenting with symptoms of more than 14 days' duration should, in principle, be qualified for surgery. However, if surgery is contraindicated, thrombolysis may be attempted. Treatment results in this group are notably poorer.

Absolute contraindications to fibrinolytic treatment include: active haemorrhage; active gastric or duodenal ulcer disease; cerebral stroke in the preceding 3 months; central nervous system malignancy. Attempts of treatment in cases with distal necrosis of the extremity offer no benefit to the patient and deprecate the method. However, in some cases such management could allow for a more distal line of amputation and improve healing conditions in the stump.

przeciw płytkowe. W 3 przypadkach rozpoznano istotne hemodynamiczne zwężenie i jednocześnie wykonano angioplastykę przezskórną ze stentowaniem zwężonego odcinka. Tym chorym przez 10 dni podawano nadroparynę, a następnie leki przeciw płytkowe. Jedna chora, u której rozpoznano 40-procentowe zwężenie tętnicy podkolanowej, nie wyraziła zgody na zaproponowaną angioplastykę i stentowanie. Po zakończeniu wstrzyknięć nadroparyny zaczęła przyjmować doustne antykoagulanty. U wszystkich leczonych chorych uzyskano pełną remisję objawów niedokrwienia kończyny.

Dyskusja

Mechanizm działania leków trombolitycznych polega na rozpuszczaniu współtworzącego skrzeplinę włókniaka poprzez aktywację związanego z nim nieczynnego plazminogenu i powstanie czynnej plazminy. Obecnie powszechnie stosuje się 3 podstawowe preparaty o działaniu fibrynolitycznym:

- streptokinazę (SK) — substancję produkowaną przez paciorkowce beta-hemolizujące; SK wiąże się z krążącym plazminogendem w aktywny kompleks, który powoduje przekształcenie niezwiązanego plazminogenu w plazminę. U chorych po przebytych zakażeniach paciorkowcowym lub leczonych wcześniej streptokinazą mogą tworzyć się przeciwciała odpowiedzialne za wystąpienie reakcji anafilaktycznej lub neutralizujące zastosowaną leczniczo streptokinazę;
- urokinazę (UK) — proteazę serynową; jest produkowana z komórek płodowych nerki lub poprzez rekombinację genetyczną. Jej działanie fibrynolityczne polega na bezpośrednim przekształceniu plazminogenu w plazminę. Uważa się ją za lek działający szybciej i skuteczniej niż streptokinaza, a jej antygenowość jest niewielka;
- tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) — jest produkowany przez śródbłonek naczyń i laboratoryjnie na drodze rekombinacji genetycznej; powstający w warunkach naturalnych w ścianie naczyniowej sprawia, że prawidłowy śródbłonek nie ma właściwości trombogennych; w porównaniu ze streptokinazą i urokinazą ma znacznie większe powinowactwo i swoistość w stosunku do fibryny, dzięki czemu w przypadku jego zastosowania ryzyko wystąpienia uogólnionej proteolizy jest istotnie mniejsze.

Inne leki, takie jak: reteplaza (r-PA), rekombinowana urokinaza (r-UK), rekombinowana prourokinaza (r-proUK), rekombinowana staphylokinaza, APSAC, albo są jeszcze w fazie badań klinicznych i nie są zarejestrowane w lecznictwie, albo też ich znaczenie praktyczne jest nadal niewielkie [26, 27].

Relative contraindications include: a history of peptic ulcer and/or gastrointestinal bleeds; surgery, biopsy and/or extensive trauma within 10 preceding days; severe, poorly controlled arterial hypertension; intracardiac thrombi; pregnancy; coagulation abnormalities; severe liver failure; portal hypertension. Some authors advise caution when qualifying patients with vascular prosthetic implants, specifically if these are located retroperitoneally, as leakage may potentially occur. This observation refers both to dacron and PTFE prostheses [26, 28, 29]. Previous treatment with streptokinase is a contraindication to its repeated use, which does not apply to other thrombolytic drugs. Criteria for relative contraindications are ill defined. The decision to treat must be carefully tailored and the expected benefits must significantly outweigh the potential risks.

Ultimately, the decision to undertake thrombolytic treatment must be preceded by diagnostic angiography with a detailed visualisation of the occlusion site as well as the upstream and downstream segments. This helps in monitoring the progress of thrombolysis and informs decisions, should a switch to surgical treatment prove necessary.

Several techniques of intra-arterial drug administration have been developed. So far, no single technique has been recognised as a gold standard. In his pioneering report on the new treatment modality, Dotter [1] presented results from a series of 17 patients who were heterogeneous with respect to indications for thrombolysis as well as drug dosage and administration. The group included patients with a primary thrombosis of their native artery, thrombosis secondary to intravascular surgery and venous thrombosis accompanying arterial thrombi as well as arterial embolism. Apart from patients with atherosclerosis, the author also reported on subjects with Raynaud's disease and embolism caused by injection of medication. The duration of symptoms also ranged from acute to 4 weeks and more. Dotter administered streptokinase by constant infusion through a catheter equipped with one axial orifice or multiple side orifices, locating its end proximally to the thrombus or within its mass. The doses administered ranged between 2,500 and 10,000 IU per hour.

In 1989, Beridge, Makin and Hopkinson [18] reviewed the results of 19 prospective trials published between 1974 and 1988, studying intra-arterial thrombolysis with low doses of streptokinase (usually 5,000 IU per hour) or r-TPA administered as a constant infusion. The authors concluded that localised administration of low dose thrombolytics has an efficacy that is comparable to high dose intravenous treatment and causes less strokes and haemorrhagic complications.

Wyniki terapii są w dużej mierze uzależnione od kwalifikacji chorych do zabiegu celowanej trombolizy. Powszechnie uznanymi wskazaniami do leczenia fibrynolitycznego są: ostra zakrzepica tętnicy, ostra zakrzepica pomostu naczyniowego, niedrożność przewlekła tętnicy lub pomostu nietrwająca dłużej niż 14 dni. Braithwaite i wsp. [27] uważają, że chorych z objawami trwającymi dłużej niż 14 dni w zasadzie należy kwalifikować do leczenia operacyjnego. Jednak jeśli postępowanie takie byłoby przeciwwskazane, można podjąć próbę przeprowadzenia trombolizy. Wyniki terapii w tej grupie chorych są znacznie gorsze.

Przeciwwskazaniami bezwzględными do leczenia fibrynolitycznego są: czynne źródło krwawienia, czynna choroba wrzodowa, udar mózgu, który wystąpił w okresie poprzedzających 3 miesiące oraz zmiany nowotworowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Próby leczenia pacjentów z martwicą dystalnej części kończyny należy uznać za niecelowe i deprecjonujące metodę, chociaż u niektórych chorych takie postępowanie być może pozwoliłoby na obniżenie poziomu amputacji i stworzenie lepszych warunków gojenia rany kikutu.

Do przeciwwskazań względnych należą: pozytywne wywiady w kierunku choroby wrzodowej lub krwawień z przewodu pokarmowego, leczenie operacyjne, biopsja lub rozległy uraz w okresie poprzedzających 10 dni, źle kontrolowane i ciężkie nadciśnienie tętnicze, obecność skrzeplin w jamach serca, ciąża, zaburzenia krzepnięcia, ciężka niewydolność wątroby i nadciśnienie wrotne. Niektórzy autorzy sugerują, że należy zachować szczególną ostrożność przy kwalifikowaniu do leczenia chorych ze wszczepionymi protezami naczyniowymi, zwłaszcza w przestrzeni zaotrzewnowej, ze względu na możliwość ich rozszczelnienia. Obserwacja ta dotyczy zarówno dzianych protez dakronowych, jak i protez z PTFE [26, 28, 29]. Zastosowanie w przeszłości streptokinazy stanowi przeciwwskazanie dla jej ponownego użycia. Nie dotyczy to innych leków trombolitycznych. Przeciwwskazania względne określono nieostro. Decyzja o podjęciu terapii musi być indywidualizowana, a przewidywane korzyści muszą istotnie przewyższać jego ewentualne i świadome ryzyko.

Ostateczną decyzję o podjęciu leczenia trombolitycznego trzeba zawsze poprzedzić wykonaniem arteriografii diagnostycznej, ze starannym uwidocznieniem zarówno odcinka niedrożności, jak i naczyń położonych powyżej i poniżej jej umiejscowienia. Ma to istotne znaczenie dla śledzenia postępu trombolizy, a jeśli zaistnieje konieczność zmiany sposobu leczenia (np. na postępowanie operacyjne), pozawala je precyzyjnie zaplanować.

Opracowano kilka technik dotętniczego podawania leków trombolitycznych. Żadna z nich nie stała się obo-

Risius et al [15] compared the use of two dosage schedules of r-TPA administered as a constant intra-arterial infusion. With two study arms, one receiving 0.1 mg/kg/hour, the other receiving 0.05 mg/kg/hour, she demonstrated that both treatments were of equal efficacy, while the lower dose caused significantly less haemorrhagic complications.

Thrombolytic techniques differ in a number of respects, including catheter types, their numbers and their location in relation to the thrombus. In 1992, Hicks [30] reviewed available intra-arterial infusion systems and presented their clinical applications. Available catheters may have one frontal (axial) orifice or multiple side orifices at the end; there are also dual, coaxially assembled catheters. The catheter ending can be located directly over the thrombus or submerged inside it, possibly penetrating its entire length, or it may be gradually advanced as thrombolysis progresses. The infusion may be continuous, preceded by an initial bolus, or split into a series of injections, or performed as a repeated injection into the clot (so-called "pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis").

McNamara and Fisher [13] treated patients using high-dose urokinase administered as a continuous injection through a catheter lodged inside the thrombus. The initial dose was 4,000 IU/min, which was reduced to 2,000 or 1,000 IU/min after partial restoration of patency. Sullivan et al. applied a similar dose as a continuous infusion [17]. However, they additionally preceded this with a bolus injected directly into the thrombus and compared results from two groups of patients: one received a low-dose bolus, i.e. 7,000–100,000 IU (mean 52,000 IU); the other received a high-dose bolus, i.e. 120,000–250,000 IU (mean 230,000 IU). Conclusions from both studies were similar. The authors found that using high doses of thrombolytics shortens the process of clot lysis and reduces the overall dose needed, additionally reducing the incidence of complications.

Treatment tactics differ not only by type of applied catheter, its location or drug dosage but also by infusion method. In a prospective, randomised study, Kandarp et al [10] compared results between continuous infusion and the pulse-spray technique, failing to find differences with respect to treatment efficacy, time to lysis, incidence of complications and 30-day follow-up results. The pulse-spray technique was assessed as the most effective by Valji, Bookstein et al [31–35]. Manipulating the catheter ending within the thrombus and breaking up the latter with the help of the injected stream of drug helps to shorten the procedure and to reduce the total dose of drug. This is also expected to decrease the morbidity of the procedure.

wiązującym standardem postępowania. W swym pionierskim doniesieniu o nowej metodzie leczenia Dotter [1] przedstawił wyniki uzyskane w grupie 17 chorych, niejednolitej zarówno pod względem wskazań do trombolizy, jak i zastosowanej dawki leku oraz sposobu jego podania. W grupie tej byli chorzy z pierwotnym zakrzepem tętnicy własnej, wtórną zakrzepicą wnikającą zabiegi wewnątrznacyniowe, zakrzepem żylnym towarzyszącym zakrzepicy tętniczej, zatorowością tętniczą. Obserwacja objęła pacjentów nie tylko z miażdżycą tętnic, ale i z chorobą Raynouda i zatorowością spowodowaną wstrzyknięciami leków. Czas trwania objawów był różny — od minut lub godzin do 4 tygodni i więcej. Dotter u chorych zastosował streptokinazę w ciągłym wlewie przez cewnik jednocentrowy lub zakończony kilkoma bocznymi otworami, umieszczony ponad zakrzepem lub wprowadzony w masę skrzepliny. Wielkość dawki leku wynosiła 2500–10000 j. w ciągu godziny.

W 1989 roku Beridge, Makin, Hopkinson [18] dokonali przeglądu wyników 19 prospektywnych badań prowadzonych w latach 1974–1988, w których prowadzono wewnątrztętniczą trombolizę, stosując niewielkie dawki streptokinazy (najczęściej 5000 j./h) lub r-TPA stosowane w ciągłym wlewie. We wnioskach autorzy potwierdzili skuteczność terapeutyczną małych dawek podawanego miejscowo trombolityku, porównywalną z użyciem dużych dawek, które stosuje się w przypadku dożylnego podawania leku, przy jednocześnie mniejszej częstości udarów i powikłań krwotocznych. Risius i wsp. [15] porównali zastosowanie dwóch dawek r-TPA w dotętniczej ciągłej infuzji. Stosując dawkę 0,1 mg/kg/h i 0,05 mg/kg/h odpowiednio w dwóch grupach, uzyskali identyczną skuteczność leczenia przy znamiennej mniejszej częstości powikłań krwotocznych w grupie chorych leczonych mniejszą dawką.

Odmienność różnych technik trombolizy dotyczy rodzaju cewników, ich liczby i umiejscowienia względem skrzepliny. W 1992 roku Hicks [30] dokonał przeglądu dostępnych systemów do infuzji dotętniczej i przedstawił ich praktyczne zastosowania kliniczne. Używa się cewników z pojedynczym otworem czołowym lub wielotworowym końcowym odcinkiem. Wykorzystuje się dwa cewniki o położeniu współosiowym. Koniec cewnika można zlokalizować tuż nad skrzepliną lub umieścić w zakrzepie na całej jego długości lub też można go przemieszczać w miarę postępu trombolizy. Infuzja leku może być ciągła, poprzedzona bolusem wstępnym lub prowadzi się ją metodą pojedynczych wstrzyknięć bądź techniką pulsacyjnego nastrzykiwania skrzepliny (*pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis*).

McNamara i Fisher [13] leczyli chorych, stosując duże dawki urokinazy we wlewie ciągłym, przez cew-

In order to prevent formation of new clots in the vicinity of the catheter, some authors recommend combining intra-arterial infusion of the fibrinolytic drug with an intravenous infusion of heparin. The suggested doses vary widely. Kandapra [36], Sullivan et al. [17] as well as McNamara and Fisher [13] propose full-dose heparin therapy starting with a bolus of 5,000–7,000 IU, followed by a continuous infusion of 1,000–2,000 IU/hour. Valij, Bokstein et al. [31, 34] either applied heparin as described above or prepared 10 ml of solution for intra-arterial infusion adding 250,000 IU of urokinase and 5,000 IU of heparin or administered this in combination with oral antiplatelet treatment. Other authors, e.g. Ouriel [2, 27] propose administration of heparin in sub-therapeutic doses: a bolus of 2,000 IU followed by an infusion of 200–500 IU/hour; others still, e.g. Braithwaite and Qiuones-Baldrich [26], instead of administering heparin during thrombolysis, apply it during the 48 hours that follow, using doses to increase APTT by a factor of 2 to 3.

The monitoring of treatment involves assessment of progress by repeated angiographic studies performed via the same catheter. The lab markers that require checking include fibrinogen, PT, APTT and total blood count. Patients should be adequately hydrated and their renal function monitored in order to prevent renal failure caused by high doses of contrast media and/or the emergence of a reperfusion syndrome accompanied by hypovolaemia.

Treatment should be discontinued whenever the thrombus undergoes full dissolution; significant bleeding complications occur; the condition of the extremity deteriorates and emergency surgery is indicated; or the expected haemodynamic result is not achieved within 48 hours. According to Ouriel [27], the continuation of fibrinolytic treatment in such circumstances increases the risk of complications. A clinically significant deterioration of the affected extremity should be differentiated from a transient worsening, which may occur in its periphery, especially in the foot, as a result of downstream embolisation by fragments of the partially dissolved index clot. In the opinion of Galland, Earnshaw and Baird [37], this may even be a typical, though not always visible, element of thrombolytic treatment. Peripheral microembolism results from restoring perfusion in a previously closed artery. Later, small clots are dissolved by the continued infusion of thrombolytics and as a result of the earlier saturation of the thrombus with the drug.

It should be underlined that the dissolution of the thrombus is just the first stage of management, which should later focus on determining and removing the cause of artery blockage. Patients who are diagnosed

with a thrombus in the artery, initially in a dose of 4000 j./min, and after achieving partial lysis 2000 j./min. A similar dose was used in a continuous infusion according to Sullivan and colleagues [17], but additionally they administered the bolus directly to the thrombus. The results were compared in two groups of patients. In one of them a bolus of a small dose — 7000–100 000 j. (average 52 000 j.); in the other a bolus of a large dose — 120 000–250 000 j. (average 230 000 j.). The results in both studies were similar. The authors stated that the use of large doses of thrombolytic shortens the time of lysis of the thrombus and reduces the total dose of the drug necessary for its lysis and the frequency of complications.

Differences in treatment tactics of thrombolysis concern not only the type of catheter used and its placement and dosing of the drug, but also the methods of its infusion. In a prospective, randomized study by Kandapra and colleagues [10] they compared the results of treatment using a continuous infusion with individual boluses of the type *pulse-spray*. They did not find significant differences between groups in the assessment of the effectiveness of therapy, the time needed to achieve lysis of the thrombus, the frequency of complications and the results after 30 days of observation. Valij and Bokstein and colleagues [31–35] consider the technique of infusion with boluses of the type *pulse-spray* as the most effective method. Manipulation of the catheter tip in the thrombus and its mechanical disruption with the bolus of the stream leads to a reduction in the time of the procedure and a reduction in the total dose of the drug used and a reduction in the frequency of complications.

Along with the catheter, infusion of a fibrinolytic preparation is recommended. The aim is to prevent the formation of new thrombi in the neighborhood of the catheter. Doses are very different. Kandapra [36], Sullivan and colleagues [17], McNamara and Fisher [13] propose a full therapeutic dose of heparinization, using a bolus of heparin 5000–7000 j., and then a continuous infusion in a dose of 1000–2000 j./h. Valij and Bokstein and colleagues [31, 34] administered heparin according to the above scheme or prepared a solution for infusion containing 250 000 j. of urokinase and 5000 j. of heparin with a simultaneous start of the treatment with aspirin. Other authors (e.g. Ouriel [2, 27]) propose the administration of heparin in subtherapeutic doses: a bolus of 2000 j., then a continuous infusion of 200–500 j./h, and even more (e.g. Braithwaite and Qiuones-Baldrich [27]) do not give heparin to patients during thrombolysis, but only after 48 hours from the end of the procedure, using doses to increase APTT by 2–3 times.

Monitoring of treatment consists in following the progress of the procedure by repeated arteriography, using

with arterial stenosis may later be qualified for elective surgery or percutaneous endovascular procedures, which are best performed directly after thrombolytic treatment through the existing vascular access. If angiography fails to demonstrate the cause, intravascular ultrasound imaging should be considered. If no local cause is found and/or arterial closure was caused by a thrombus derived from upstream arterial segment or cardiac chambers, chronic anticoagulation with low molecular weight heparin or oral anticoagulants is indicated. One should also consider a diagnostic workup to rule out conditions leading to hypercoagulation states.

Conclusions

Local intra-arterial fibrinolysis is a safe and effective method of treating lower extremity ischaemia in selected patients. The method allows for significant reduction of the dose of thrombolytics, as compared to intravenous infusion, and an associated reduction of the incidence of complications. A meticulous identification of indications and observance of contraindications to fibrinolytic treatment helps in achieving good results with a procedure that, compared to surgery, carries less burden for the patient. The discussed mode of treatment reduces duration of hospital stay and sickness absence, benefiting both the patient and the care provider.

References

1. Dotter CT, Rosch J, Seaman A (1974) Selective clot lysis with low-dose streptokinase. *Radiology*, 111: 31–37.
2. Ouriel K, Shortell CK, DeWesse JA et al (1994) A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg*, 19: 1021–1030.
3. Quinones-Baldrich WJ, Zierler RE, Hiatt JC (1985) Intraoperative fibrinolytic therapy: an adjunct to catheter thromboembolectomy. *J Vasc Surg*, 2: 319–326.
4. Belkin M, Belkin B, Bucknam CA, Straub JJ, Lowe R (1986) Intra-arterial fibrinolytic therapy. Efficacy of streptokinase vs urokinase. *Arch Surg*, 121: 769–773.
5. Berridge DC, Gregson RH, Hopkinson BR, Makin GS (1991) Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. *Br J Surg*, 78: 988–995.
6. van Breda A, Katzen BT, Deutsch AS (1987) Urokinase versus streptokinase in local thrombolysis. *Radiology*, 165: 109–111.
7. Cragg AH, Smith TP, Corson JD et al (1991) Two urokinase dose regimens in native arterial and graft occlusions: initial results of prospective randomized clinical trial. *Radiology*, 178: 681–686.
8. Hess H, Mietaschk A, Bruckl R (1987) Peripheral arterial occlusions: a 6-year experience with local low-dose thrombolytic therapy. *Radiology*, 163: 753–758.

jąc ten sam cewnik. Regularnie powinno się oznaczać stężenie fibrynogenu, czas protrombinowy i kaolinowo-kefalionowego oraz wykonywać morfologię krwi z płytkami. Chory powinien być dostatecznie nawodniony. Należy też kontrolować parametry funkcji nerek, aby nie doszło do ich niewydolności spowodowanej podaniem dużych dawek środków cieniujących oraz możliwym wystąpieniem zespołu reperfuzji kończyny i hipowolemią.

Decyzję o zakończeniu leczenia podejmuje się, gdy: skrzeplina ulegnie całkowitemu rozpuszczeniu, wystąpi istotne powikłania krwotoczne, stan kończyny pogarsza się i zachodzi potrzeba pilnego wykonania operacji, nie wystąpił zamierzony skutek hemodynamiczny w okresie do 48 godzin leczenia. Według Ouriela [27] dalsze prowadzenie fibrynolizy w tych przypadkach może prowadzić do wzrostu częstości powikłań krwotocznych. Od istotnego klinicznie pogarszania się stanu kończyny, wynikającego z trwającego niedokrwienia, należy odróżnić przemijające pogorszenie stanu obwodowych części kończyny, zwłaszcza stopy, spowodowane dystalną embolizacją nie w pełni rozpuszczonymi fragmentami skrzepliny. Galland, Earnshaw i Baird [37] uważają, że być może jest to stały, choć nie zawsze uchwytany klinicznie, element leczenia trombolitycznego. Obwodowa mikroembolizacja powstaje w momencie przywrócenia przepływu przez zamknięte dotychczas naczynie. Zwykle drobne skrzepliny ulegają następnie rozpuszczeniu wobec utrzymania wlewu trombolityków.

Należy podkreślić, że rozpuszczenie skrzepliny jest pierwszym etapem leczenia, a dalsze postępowanie powinno zmierzać do ustalenia i usunięcia przyczyny niedrożności tętnicy. Chorych, u których rozpoznano zwężenie tętnicy, można kwalifikować do planowego leczenia operacyjnego lub do terapii z użyciem przezskórnych technik endowaskularnych, najlepiej bezpośrednio po zakończeniu trombolizy z wykorzystaniem wytworzonego dla jej potrzeb dostępu naczyniowego. Jeżeli przyczyna nie zostanie rozpoznana angiograficznie, należy wykonać ultrasonografię wewnątrznaczyniową. Brak miejscowej przyczyny niedrożności lub zamknięcie naczynia spowodowane skrzepliną pochodzącą z wyżej położonych odcinków tętnic lub jam serca, stanowią wskazania do wdrożenia przewlekłego postępowania przeciwkrzepliwego z użyciem drobnocząsteczkowej heparyny lub doustnych antykoagulantów. Wskazane może też być postępowanie diagnostyczne wykluczające obecność zespołów klinicznych przebiegających z nadkrzepliwością.

Wnioski

Wewnątrz tętnicza fibrynoliza miejscowa jest dobrą i skuteczną metodą leczenia niedokrwienia kończyn

9. Huettl EA, Soulen MC (1995) Thrombolysis of lower extremity embolic occlusions: A study of the results of the STAR Registry. *Radiology*, 197: 141–145.
10. Kandarpa K, Chopra PS, Aruny JE et al (1993) Intra-arterial thrombolysis of lower extremity occlusions: Prospective, randomized comparison of forced periodic infusion and conventional slow continuous infusion. *Radiology*, 188: 861–867.
11. Kaufman JA, Bettmann MA (1992) Thrombolysis of peripheral vascular occlusions with urokinase. A review of the clinical literature. *Seminars Intervent Radiol*, 9: 159–165.
12. The STILE Investigators (1994) Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg*, 220: 251–268.
13. McNamara TO, Fisher JR (1985) Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions: improved results using high-dose urokinase. *AJR*, 144: 769–775.
14. Meyerovitz MF, Goldhaber SZ, Reagan K et al (1990) Recombinant tissue-type plasminogen activator versus urokinase in peripheral arterial and graft occlusions: a randomized trial. *Radiology*, 175: 75–78.
15. Risius B, Graor RA, Geisinger MA, Zelch MG, Lucas FV, Young JE (1987) Thrombolytic therapy with recombinant human tissue-type plasminogen activator: a comparison of two doses. *Radiology*, 164: 465–468.
16. Lonsdale RJ, Berridge DC, Earnshaw JJ et al (1992) Recombinant tissue-type plasminogen activator is superior to streptokinase for local intra-arterial thrombolysis. *Br J Surg*, 79: 272–275.
17. Sullivan KL, Gardiner GA, Shapiro MJ, Bonn J, Levin DC (1989) Acceleration of thrombolysis with a high-dose transthorbus bolus technique. *Radiology*, 173: 805–808.
18. Berridge DC, Makin GS, Hopkinson BR (1989) Local low dose intra-arterial thrombolytic therapy: the risk of stroke or major haemorrhage. *Br J Surg*, 76: 1230–1233.
19. Browse DJ, Torrie EPH, Galland RB (1992) Low-dose intra-arterial thrombolysis in the treatment of occluded vascular grafts. *Br J Surg*, 79: 86–88.
20. Fogarty TJ, Cranley JJ (1965) Catheter technique for arterial embolectomy. *Ann Surg*, 161: 325–328.
21. Fogarty TJ (1966) Further experience with a new embolectomy catheter. *Surgery*, 59: 86–89.
22. Kostewicz W (1998) Hiperplazja naczyńniowa jako odpowiedź na urazy i operacje naprawcze tętnicy. In: Noszczyk W (ed.) *Chirurgia tętnic i żył obwodowych*. PZWL, Warszawa, 100–108.
23. Schwarcz TH, Doberin PB, Mrkvicka R, Skowron L, Cole M (1988) Early myointimal hyperplasia after balloon catheter embolectomy: effect of shear forces and multiple withdrawals. *J Vasc Surg*, 7: 495–499.
24. Bowels CR, Olcott C, Pakter RL, Lombard C, Mehigan JT, Walter JF (1988) Diffuse arterial narrowing as a result of intimal proliferation: a delayed complication of embolectomy with the Fogarty catheter. *J Vasc Surg*, 7: 487–494.
25. Janosik JE, Bettmann MA, Kaul AF, Souney PF (1991) Therapeutic alternatives for subacute peripheral arterial occlusion: comparison by outcome, length of stay, and hospital charges. *Invest Radiol*, 26: 921–925.
26. Braithwaite BD, Quinones-Baldrich WJ (1996) Lower limb intra-arterial thrombolysis as an adjunct to the management of arterial and graft occlusions. *World J Surg*, 20: 649–654.
27. Ouriel K (2001) Peripheral arterial and bypass graft occlusion: thrombolytic therapy. In: Cameron JL (ed.) *Current surgical therapy*. Mosby, St. Louis, pp. 943–948.
28. Rabe F, Becker G, Richmond B (1982) Contrast extravasation through Dacron grafts. *AJR*, 138: 917–920.
29. Rosner NH, Doris PE (1984) Contrast extravasation through a Gore-Tex graft: a sequel of low-dose streptokinase therapy. *AJR*, 143: 633–634.
30. Hicks ME (1992) Delivery systems for various clinical applications in peripheral arterial thrombolysis. A practical approach. *Seminars Intervent Radiol*, 9: 211–223.
31. Bookstein JJ, Valji K (1992) Pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 15: 228–233.
32. Bookstein JJ, Valji K (1992) Pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis. Updated clinical and laboratory observations. *Seminars Intervent Radiol*, 9: 174–182.
33. Valji K, Bookstein JJ, Roberts AC, Sanchez RB (1993) Occluded peripheral arteries and bypass grafts: lytic stagnation as an end point for pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis. *Radiology*, 188: 389–394.
34. Valji K, Roberts AC, Davis GB, Bookstein JJ (1991) Pulsed-spray thrombolysis of arterial and bypass graft occlusions. *AJR*, 156: 617–621.
35. Gardiner GA, Koltun W, Kandarpa K et al (1986) Thrombolysis of occluded femoropopliteal grafts. *AJR*, 147: 621–626.
36. Kandarpa K (1994) Intra-arterial thrombolysis. Wykład — Sesja Warszawskiego Oddziału Tchu — 17.06.1994, Warszawa.
37. Galland RB, Earnshaw JJ, Baird RN et al (1993) Acute limb deterioration during intra-arterial thrombolysis. *Br J Surg*, 80: 1118–1120.