

**Autor(id):** Darja Moltšun

**Kuupäev:** 07.02.2019

**Küsimus:** Kas kõigil alajäsemete veenilaiendite/kroonilise venoosse puudulikkuse patsientidel, kellele on venoosse puudulikkuse sümptomite vähendamiseks näidustatud ainult konservatiivne ravi, eelistada kompressioonravi vs venotoonikumeid vs soovitada elustiili muutmist vs kombinatsiooni eelnimetatutest?

Tulemusnäitajad: *elukvaliteet, haiguse progresseerumine, patsiendi kirjeldatud sümptomite ja kaebuste vähenemine, patsiendi rahulolu, ravi kestuse vähenemine, kiirem aktiivsesse tööellu naasmine*

Otsingu protokoll: 4. küsimus

Kuupäev (pp.kk.aasta)	28.12.2018
Otsingu läbiviija	Ele Kiisk
Andmebaas (koos vahendaja nimega Nt MEDLINE (Ovid))	PubMed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> )
Ajaline piirang (ilmumisaeg)	
Muud piirangud (keel)	Inglise keel

Otsingustrateegia	Täpsustus	Tulemus
<pre>(((((("Varicose Veins"[Mesh]) OR (varicos*[Title/Abstract]) AND vein*[Title/Abstract]))) OR (((("Saphenous Vein"[Mesh:NoExp]) OR (sapheno*[Title/Abstract]) AND (vein*[Title/Abstract]) OR junction*[Title/Abstract]) OR incompet*[Title/Abstract]) OR reflux[Title/Abstract] OR insufficien*[Title/Abstract]))) NOT (("Coronary Artery Bypass"[Mesh]) OR ((coronary[Title/Abstract] OR bypass[Title/Abstract]) AND graft[Title/Abstract]))) OR (((((((((venous[Title/Abstract] OR vein*[Title/Abstract] OR varico*[Title/Abstract] OR truncal[Title/Abstract] OR valvular[Title/Abstract])) AND (insufficien*[Title/Abstract] OR incompet*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR reflux[Title/Abstract]))) OR ((venous[Title/Abstract] OR varico*[Title/Abstract])) AND disease[Title/Abstract])) OR (((perforator[Title/Abstract] OR superficial[Title/Abstract] OR</pre>	Veenid + (ravimid OR sukad OR lifestyle) ; metaanalüüsid või süstemaatilised ülevaated	161

<p>tortuous[Title/Abstract])) AND vein[Title/Abstract])) OR ((varix[Title/Abstract] OR varices[Title/Abstract] OR varicosi*[Title/Abstract] OR ceap[Title/Abstract])) OR (((varico*[Title/Abstract] OR venous[Title/Abstract] OR vein*[Title/Abstract])) AND ulcer*[Title/Abstract])) OR "Venous Insufficiency"[Mesh:NoExp])) AND (((("Lower Extremity"[Mesh]) OR (lower[Title/Abstract] AND extremit*[Title/Abstract])) OR (leg*[Title/Abstract] OR limb*[Title/Abstract] OR calf[Title/Abstract] OR calves[Title/Abstract] OR thigh*[Title/Abstract] OR groin*[Title/Abstract] OR ankle*[Title/Abstract] OR foot[Title/Abstract] OR feet[Title/Abstract])))))) AND ((((((venoactive AND (drug OR medication OR medicine OR agent)) OR venotonic drug[Title/Abstract] OR "Venous insufficiency/drug therapy"[Mesh] OR "Varicose Veins/drug therapy"[Mesh] OR Troxevasine OR "troxerutin"[nm] OR Venoruton OR "Rutin"[Mesh] OR "Rutin"[nm] OR Velios OR "diosmin"[Mesh] OR "diosmin"[nm] OR horse chestnut[Title/Abstract])))) OR (((("Stockings, Compression"[Mesh]) OR "Compression Bandages"[Mesh:NoExp] OR ((compression[Title/Abstract] OR elastic[Title/Abstract] OR pressure[Title/Abstract]) AND (stockings[Title/Abstract] OR socks[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR hosiery[Title/Abstract] OR garments[Title/Abstract] OR device[Title/Abstract] OR bandage[Title/Abstract])) OR "Intermittent Pneumatic Compression Devices"[Mesh] OR intermittent pneumatic compression[Title/Abstract] OR external* compression[Title/Abstract])))) OR ((((((((((life style) OR lifestyle OR "Life Style"[Mesh:NoExp])))) AND (change OR advice OR intervention OR counsel* OR "Counseling"[Mesh:NoExp] OR recommendation)))))) OR ((((((((((eating[MeSH Terms]) OR eating[Title/Abstract] OR food intake[Title/Abstract] OR diet[Title/Abstract] OR nutrition[Title/Abstract] OR dietary habit[Title/Abstract] OR energy intake[Title/Abstract] OR food consumption[Title/Abstract])))) OR (((("Exercise"[Mesh]) OR physical activity[Title/Abstract] OR training[Title/Abstract] OR fitness[Title/Abstract])))) AND (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR (meta analy*[Title/Abstract] OR metanaly*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract])))) OR systematic[sb]))</p>		
---	--	--

## Tõendusmaterjali süstemaatilise otsingu tulemused

### Sobilikud kirjed abstraktide järgi:

1. Evidence for varicose vein treatment: an overview of systematic reviews. Oliveira RÁ, Mazzucca ACP, Pachito DV, Riera R, Baptista-Silva JCDC. Sao Paulo Med J. 2018

2. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. Kakkos SK, Nicolaides AN. *Int Angiol.* 2018
3. New data on chronic venous disease: a new place for Cyclo 3® Fort. Kakkos SK, Bouskela E, Jawien A, Nicolaides AN. *Int Angiol.* 2018
4. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. Rabe E, Partsch H, Hafner J, Lattimer C, Mosti G, Neumann M, Urbanek T, Huebner M, Gaillard S, Carpentier P. *Phlebology.* 2018
5. Efficacy of Ruscus extract, HMC and vitamin C, constituents of Cyclo 3 fort®, on improving individual venous symptoms and edema: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. Kakkos SK, Allaert FA. *Int Angiol.* 2017
6. Recommendations for the medical management of chronic venous disease: The role of Micronized Purified Flavanoid Fraction (MPFF). Bush R, Comerota A, Meissner M, Raffetto JD, Hahn SR, Freeman K. *Phlebology.* 2017
7. Physical exercise for the treatment of non-ulcerated chronic venous insufficiency. Araujo DN1, Ribeiro CT, Maciel AC3, Bruno SS, Fregonezi GA4, Dias FA. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016
8. Phlebotonics for venous insufficiency. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, Capellà D, Bonfill Cosp X. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016
9. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration. Shingler S1, Robertson L, Boghossian S, Stewart M. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013
10. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. Pittler MH1, Ernst E. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012
11. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. Allaert FA. *Int Angiol.* 2012
12. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration. Shingler S, Robertson L, Boghossian S, Stewart M. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011

### **Sobilikud uuringud peale sisukokkuvõttega tutvumist:**

1. Physical exercise for the treatment of non-ulcerated chronic venous insufficiency. Araujo DN1, Ribeiro CT2, Maciel AC3, Bruno SS3, Fregonezi GA4, Dias FA2. . *Cochrane Database Syst Rev.* 2016

2. Phlebotonics for venous insufficiency. Martinez-Zapata MJ1, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, Capellà D, Bonfill Cosp X. Cochrane Database Syst Rev. 2016
3. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. Kakkos SK, Nicolaidis AN. Int Angiol. 2018
4. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration. Shingler S1, Robertson L, Boghossian S, Stewart M. Cochrane Database Syst Rev. 2013
5. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. Rabe E1, Partsch H2, Hafner J3, Lattimer C4, Mosti G5, Neumann M6, Urbanek T7, Huebner M8, Gaillard S9, Carpentier P10. Phlebology. 2018

### **Uuringute ärajätmise põhjused:**

*uuringute kava või eesmärk ei vasta soovitud; uuring on kaasatud süstemaatilisse ülevaatesse; kui samad uuringud olid kaasatud mitmesse süstemaatilisse ülevaatesse, siis tõendusmaterjali allikana on kasutatud ülevaadet, mis vastas järgmistele kriteeriumitele:*

- tegemist on uuema süstemaatilise ülevaatega
- kaasatud uuringute arv on suurem
- rahastaja on tuvastatud, tegemist ei ole kommertsallikaga

### **Tõendusmaterjali sirveotsing**

<b>Kuupäev (pp.kk.aasta)</b>	05.01.2019
<b>Otsingu läbiviija</b>	Darja Moltšun
<b>Andmebaas (koos vahendaja nimega Nt MEDLINE (Ovid))</b>	PubMed
<b>Ajaline piirang (ilmumisaeg)</b>	
<b>Muud piirangud (keel)</b>	inglise

--	--

Sirveotsinguga (*hand search*) leitud artikleid:

1. Compression versus sclerotherapy for patients with isolated refluxing reticular veins and telangiectasia: a randomized trial comparing quality of life outcomes. Schul MW, Eaton T Erdman B, Phlebology, 2011
2. A randomized double-blind trial of upward progressive versus degressive compressive stockings in patients with moderate to severe chronic venous insufficiency. Couzan S, Leizorovicz A Laporte S Mismetti P et al. Journal of Vascular Surgery, 2012.
3. Efficacy of Class 1 elastic compression stockings in the early stages of chronic venous disease. Benigni JP, Sadoun S Allaert FA Vin F. Int Angiol. 2003.
4. Chronic venous disease progression and modification of predisposing factors. Kostas T, Ioannou C Drygiannakis I et al. Journal of vascular surgery. 2010

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringu kaand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaardus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompresioonravi/venotoonikumid/elustiili muutused	platsebo	Suhteline (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**Kroonilise venoosse puudulikkuse sümptomite dünaamika 24 nädalat pärast füüsilise treeningu programmi rakendamist**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihketõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompresioonravi/venotoonikumid/elustiili muutused	platsebo	Suhteline (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>a</sup>	suur <sup>b</sup>	väike	väga suur <sup>c</sup>	puudub	Hartmann et al 1997 (n=24) randomiseeritud kontrollitud uuringu eesmärk oli välja selgitada füüsiliste harjutuste, kompresioonravi ning külmavee protseduuride mõju venoossele vereringele varikoosiga patsientidel (haiguse raskusastet ei ole täpsustatud). Uuringus leiti, et 24 nädala pärast interventsiooni grupis vs kontrollgrupis oli oluliselt vähem patsiente, kellel esinesid järgmised KVP sümptomid: valu (vastavalt 16%-l vs 56%-l), krampid jalgades (19%-l vs 67%-l), sügelemine (11%-l vs 52%-l). Padberg et al 2004.a (n=30) randomiseeritud kontrollitud uuringu eesmärk oli hinnata, kas füüsilised harjutused ja kompresioonravi parandavad venooset vereringet KVP-ga haigetel (C4-C6). VCSS skoori alusel 24 nädala pärast ei olnud olulist erinevust (SD 0.8 + -1.0 vs -0.3 + -0.9, P=0.51) kahe grupi vahel				⊕○○○ ○ VÄGA MADAL	CRITICAL

**Alajäsemete turse KVP-ga (kroonilise venoosse puudulikkusega) patsientidel 1-6 kuu pärast ravi venokatiivsete preparaatidega (flavonoidid, aminafton, naftasoon, kaltsiumi dobesilaat)**

13 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike	puudub	254/626 (40.6%)	356/619 (57.5%)	<b>suhteline risk (RR) 0.70</b> (0.63 kuni 0.78)	<b>173 vähem / 1,000</b> (213 vähem kuni 127 vähem)	⊕⊕⊕○ KESKMI NE	CRITICAL
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	--	---	-------------------	----------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv			Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihketõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompresioonravi/venotoonikumid/elustiili muutused	platseebo	Suhteline (95% CI)	Absolute (95% CI)			

### Hüppeliigese ümbermõõt KVP-ga patsientidel 1-12 kuu pärast (venoaktiivsed ravimid vs platseebo)

15 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>d</sup>	väike	suur <sup>e</sup>	väike	puudub	1001	1009	-	MD <b>4.27 madalam</b> (5.61 madalam kuni 2.93 madalam)	⊕⊕○○ ○ MADAL	CRITICAL
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	------	------	---	--	--------------------	----------

### Elukvaliteet KVP-ga patsientidel (CEAP 2-5, kompresioonravi ei kasutatud) 6 kuud peale aminaftoni (75 mg), tarvitamist (skoori langus)

1 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>f</sup>	väike	väike	suur <sup>g</sup>	puudub	15.4	5.4	-	MD <b>10 madalam</b> (17.01 madalam kuni 2.99 madalam)	⊕⊕○○ ○ MADAL	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	------	-----	---	---	--------------------	----------

### Elukvaliteet 2-12 kuud peale kaltsiumi dobesilaati tarvitamist (CIVIQ skoori langus)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihketõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompresioonravi/venotoonikumid/elustiili muutused	platsebo	Suhteline (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>h</sup>	puudub			-	MD <b>0.6 madalam</b> (2.15 madalam kuni 0.95 kõrgem) <sup>i</sup>	⊕⊕⊕○ KESKMI NE	CRITICAL

#### Kõrvaltoimete esinemine venoaktiivsete ainete tarvitamisel KVP-ga patsientidel 1-12 kuu pärast

34 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>j</sup>	väike	suur <sup>k</sup>	väike	puudub	329/2080 (15.8%)	249/1974 (12.6%)	<b>suhteline risk (RR) 1.21</b> (1.05 kuni 1.40)	<b>26 rohkem / 1,000</b> (6 rohkem kuni 50 rohkem)	⊕⊕○ ○ MADAL	CRITICAL
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	------------------	------------------	---	---	-------------------	----------

#### Valu esinemine MPFF tarvitamise järgselt kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel 2-4 kuu pärast



Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv	Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus		
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihketõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompresioonravi/venotoonikumid/elustiili muutused	platsebo	Suhteline (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>1</sup>	väike	väike	väike	puudub	Ühes metaanalüüsis, kus on uuritud valu esinemist MPFF tarvitamise järgselt kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel, on leitud, et valu esines oluliselt vähem MPFF tarvitanud haigete grupis (SMD -0,25, 95% CI -0,38 kuni -0,11, N=839).				⊕⊕⊕○ KESKMI NE	CRITICAL

#### Raskustunde esinemine kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel MPFF tarvitamise järgelt 2 kuu pärast

3 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>1</sup>	väike	väike	väike	puudub	26/142 (18.3%)	74/141 (52.5%)	<b>suhteline risk (RR) 0.35</b> (0.24 kuni 0.51)	<b>341 vähem / 1,000</b> (399 vähem kuni 257 vähem)	⊕⊕⊕○ KESKMI NE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	----------------	----------------	--	---	----------------------	----------

#### Turse esinemine kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel MPFF tarvitamise järgelt 1-2 kuu pärast

3 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	28/134 (20.9%)	70/133 (52.6%)	<b>suhteline risk (RR) 0.39</b> (0.27 kuni 0.56)	<b>321 vähem / 1,000</b> (384 vähem kuni 232 vähem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	----------------	----------------	--	---	---------------	----------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihketõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompresioonravi/venotoonikumid/elustiili muutused	platsebo	Suhteline (95% CI)	Absolute (95% CI)		

### Krampide esinemine kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel MPFF tarvitamise järgselt 1-2 kuu pärast

2 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>1</sup>	väike	väike	suur <sup>m</sup>	puudub	11/55 (20.0%)	26/64 (40.6%)	<b>suhteline risk (RR) 0.51</b> (0.29 kuni 0.92)	<b>199 vähem / 1,000</b> (288 vähem kuni 32 vähem)	⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---------------	---------------	--	--	---------------	----------

### Jalgade punetus kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel MPFF tarvitamise järgselt 1-2 kuu pärast

2 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>1</sup>	väike	väike	väike	puudub	Ühes metaanalüüsis, kus on uuritud jalgade punetuse esinemist MPFF tarvitamise järgselt kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel, on leitud, et jalgade punetust esines oluliselt vähem MPFF tarvitanud haigete grupis (SMD -0,32, 95% CI -0,56 kuni -0,07, N=254).	⊕⊕⊕○ KESKMI NE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	-------------------	----------

### Elukvaliteedi muutus kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel MPFF tarvitamise järgselt mõõdetuna CIVIQ skoori abil 1-4 kuu pärast

2 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>1</sup>	väike	väike	väike	puudub	Kahe uuringu põhjal tehtud metaanalüüs näitas, et elukvaliteet paranes oluliselt MPFF tarvitanud haigete grupis (SMD= -0,21, 95% CI -0,37 kuni -0,04, N=601)	⊕⊕⊕○ KESKMI NE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	-------------------	----------

### Sümptomite dünaamika kompresioonravi foonil (jälgimisperiood 4 nädalat kuni 8 nädalat) KVP-ga patsientidel (ilma haavandita)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihketõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompresioonravi/venotoonikumid/elustiili muutused	platseebo	Suhteline (95% CI)	Absolute (95% CI)		
4 <sup>4</sup>	randomiseeritud uuringud	väga suur <sup>n</sup>	suur <sup>o</sup>	väike	väike	puudub	Süsteematises ülevaates analüüsiti varikoosiga patsientide sümptomite dünaamikat kompresioonravi foonil. Neli uuringut (Anderson 1990 N=72; Chant 1985 N=104; Jones 1980 N=30; Jungbeck 1997 N=37) vastasid kriteeriumitele. Kuna sümptomite hindamise süsteem oli erinev ning andmed heterogeensed, siis meta-analüüsi ei olnud võimalik teostada. Kõikides uuringutes subjektiivsed sümptomid vähenesid kompresioonravi foonil. Jungbeck 1997 uuringus keskmine VAS punktisumma I klassi kompresioonravi grupis vähenes 28,2% ning II klassi kompresioonravi grupis 31,3%. Anderson 1990 uuringus ei olnud olulist erinevust VAS skooride osas uuringu gruppide vahel. Kuigi Paroveni ja kompresioonravi kombinatsioon vähendas sümptomeid võrreldes platseeboga. Nt turse osas keskmine VAS skoor platseebo grupis oli 35,3 ning grupis, mis tarvitas Paroveni kombinatsioonis kompresioonraviga, oli see 32,4. Chant 1985 uuringus leiti, et 30 kuni 40mmHg kompresioonravi grupis 42 patsienti 53st täheldasid sümptomite vähenemist.			⊕○○○ ○ VÄGA MADAL	CRITICAL	

**Sümptomite vähenemine kompresioonravi järel (kompresioonsukad 30 mmHg 6 nädala jooksul)**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihketõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompresioonravi/venotoonikumid/elustiili muutused	platsebo	Suhteline (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 <sup>5</sup>	randomiseeritud uuringud	väga suur <sup>p</sup>	väike	väike	suur <sup>q</sup>	puudub	<p>Ühe randomiseeritud kontrollitud uuringu eesmärk oli hinnata sümptomaatiliste retikulaarsete veenide ja telangieктаasiatega patsientide elukvaliteedi muutust kompresioonravi vs skleroteraapia järgselt. Uuringus osales 58 patsienti (naised; keskmine vanus 46,9 ja 43,6; keskmine VDS 4,7 ja 4,6; laienenud retikulaarsete veenide või telangieктаasiatega ilma põhitüve/süvasüsteemi refluksi). Patsiendid randomiseeriti kahte gruppi: kompresioonravi 30mmHg vähemalt 6 nädalat või skleroteraapia(0,1% või 0,2% Sotradecol (proksimaalselt distaalsele alustades retikulaarsetest veenidest, järgmiselt telangieктаasiad).</p> <p>Kompresioonravi järgselt kõik patsiendid said skleroteraapia. Tulemused hinnati kompresioonravi järgselt (6 nädala möödudes), retikulaarsete veenide skleroteraapia, telangieктаasiate skleroteraapia järgselt ning 12 kuu pärast. Sümptomeid hinnati modifitseeritud Aberdeeni küsimustiku abil. Uuringu alguses kompresioonravigrupis valu keskmine punktiskoor oli 3,4; 6 nädala pärast 2,5 punkti (P&lt;0,5). Turse vastavalt: 2.3 ja 2,0 (p väärtus teadmata). Krambid - 2.8 ; 2.0 (p&lt;0,5). Sümptomid rahuolekus: 3,3 ja 2.2 (p&lt;0,5). Vaulikkus - 4,4 ja 3,1 (P&lt;0,0001).</p>			⊕○○ ○ VÄGA MADAL	CRITICAL	

**Valu ja raskusetunne jalgades progressiivse vs degressiivse (30 mmHg) kompresioonravi foonil (jälgimisperiood 3 kuud)**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihketõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompresioonravi/venotoonikumid/elustiili muutused	platseebo	Suhteline (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 <sup>6</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Üks randomiseeritud kontrollitud uuringus (N=401, CEAP 2b kuni C5) leiti, et valu ja raskusetunnet esines oluliselt vähem progressiivse kompresseerimise saanud patsientide grupis (59,6) vs degeneratiivse kompresseerimise saanud grupis 70% (RR=1.18, 95% CI 1.02-1.37, p=0,03).				⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	CRITICAL

**Üldise düskomforti esinemine C1-3SEp As1-5 varikoosiga naistel I klassi (10-15mmHg) kompresseerimise vs platseebo foonil mõõdetud VAS skaala abil (14 päeva järel)**

1 <sup>7</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>r</sup>	väike	väike	väike	puudub	Benigni et al (N=125) randomiseeritud kontrollitud uuringus on vaadatud I kompresseerimise mõju C1-C3 varikoosiga naiste sümptomitele 14 päeva jooksul. Uuringus on leitud, et jälgimisperioodi lõpus üldine düskomfort hinnatud VAS skaala järgi I kompresseerimise saanud grupis oli madalam (p=0,01): 1,4 +/- 1,8 (kompresseerimise saanud grupis); 2,9 +/- 2,1 (kontrollravigrupis).				⊕⊕⊕○ KESKMI NE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--	-------------------	----------

**Valu esinemine C1-3SEp As1-5 varikoosiga naistel I klassi (10-15mmHg) kompresseerimise vs platseebo foonil mõõdetud VAS skaala abil (14 päeva järel)**

1 <sup>7</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>r</sup>	väike	väike	väike	puudub	Benigni et al (N=125) randomiseeritud kontrollitud uuringus on vaadatud I kompresseerimise mõju C1-C3 varikoosiga naiste sümptomitele 14 päeva jooksul. Uuringus leiti, et jälgimisperioodi lõpus valu vähenes 55,7%-l patsientidest interventsioonigrupist ning 30,2%-l patsientidest kontrollgrupist. 39%-l interventsioonigrupist ei olnud muutust valu osas ning 4,9% esines hoopis valu süvenemine.				⊕⊕⊕○ KESKMI NE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--	-------------------	----------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringu kaand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaardus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompresioonravi/venotoonikumid/elustiili muutused	platseebo	Suhteline (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**Raskustunde esinemine C1-3SEp As1-5 varikoosiga naistel I klassi (10-15mmHg) kompreeioonravi vs platseebo foonil mõõdetud VAS skaala abil (14 päeva järel)**

1 <sup>7</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>r</sup>	väike	väike	väike	puudub	Benigni et al (N=125) randomiseeritud kontrollitud uuringus on vaadatud I kompreeioonravi mõju C1-C3 varikoosiga naiste sümptomitele 14 päeva jooksul. Uuringus on leitud, et jälgimisperioodi lõpus esines raskustunde vähenemine 66,1%-l kompreeioonravi grupist ning 35,2%-l platseebo grupist. Muutust ei esinenud 30,5%-l patsientidest kompreeioonravigrupist ning 63,0%-l kontrollgrupist.	⊕⊕⊕○ KESKMI NE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	----------------------	----------

**Turse esinemine C1-3SEp As1-5 varikoosiga naistel I klassi (10-15mmHg) kompreeioonravi vs platseebo foonil mõõdetud VAS skaala abil (14 päeva järel)**

1 <sup>7</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>r</sup>	väike	väike	väike	puudub	Benigni et al (N=125) randomiseeritud kontrollitud uuringus hinnati kompreeioonravi mõju C1-C3 varikoosiga naiste sümptomitele 14 päeva jooksul. Uuringus leiti, et jälgimisperioodi lõpus turse vähenes 45,6%-l patsientidest kompreeioonravi grupist ning 18,9%-l kontrollgrupist.	⊕⊕⊕○ KESKMI NE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	----------------------	----------

**KVP progressioon kompreeioonravi foonil vs ilma kompreeioonravita 5 aasta jooksul**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringu kaand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaardus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompresioonravi/venotoonikumid/elustiili muutused	platsebo	Suhteline (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 <sup>8</sup>	jälgimisuuringud	väga suur <sup>s</sup>	väike	väike	suur <sup>t</sup>	puudub	Ühes ülevaateuuringus 5 aasta jooksul jälgiti 73 patsienti, kes said unilateraalse varikoosi kirurgilist ravi. Uuringus osalejaid jälgiti kontralateraalse jala varikoosi tekkimise osas. Haiguse progressioon CEAP alusel 5 aasta pärast oli: C0 -> C1 5 (6,8%), C0 -> C2 5 (6,8%), C0 -> C3 2 (2,7%), C0 -> C2/3 2 (2,7%), C1 -> C2 6 (8,2%), C1 -> C3 3 (4,1%), C2 -> C3 2 (2,7%), C2 -> C4 2 (2,7%) patsiendil. Kroonilise venoosse puudulikkuse sümptomid olid tekkinud 8% haigetest, kes kasutasid regulaarselt kompreeioonravi ning 68%-l haigetest, kes ei kasutanud kompreeioonravi üldse (p<0.001)				⊕○○ ○ VÄGA MADAL	CRITICAL

#### Kompreeioonsukade mõju (18-21 mmHg) subjektiivsetele sümptomitele CEAP klassifikatsiooni järgi C2-C4 patsientidel

1 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>m</sup>	puudub	Kakkos jt. 2018.aasta randomiseeritud kontrollitud uuringus (n=30) hinnati 18-21 mmHg tugevusega kompreeioonsukade mõju subjektiivsetele sümptomitele CEAP klassifikatsiooni järgi C2-C4 patsientidel. VAS (Visual Analogue Scale) alusel vähenes nädalase kompreeioonravi järel valu kompreeioonravi grupis 7,4 punktilt 1,7 punktini ja kontrollgrupis 6,9 punktilt 4,5 punktini (p=0.02). Uurijad ei leidnud statistiliselt olulist vahet kahe grupi vahel teiste sümptomite osas (turse, raskusetunne, paresteesiad, öised krampid, põletustunne, sügelus)				⊕⊕⊕○ KESKMI NE	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	--	--	-------------------	--

#### Krambid alajäsemetes (rutosiidid, kaltsiumi dobesilaat, aminaftoon)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv	Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus		
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihketõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompresioonravi/venotoonikumid/elustiili muutused	platsebo	Suhteline (95% CI)	Absolute (95% CI)		
14 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>f</sup>	suur <sup>u</sup>	väike	väike	puudub	347/1072 (32.4%)	393/721 (54.5%)	<b>suhteline risk (RR) 0.72</b> (0.58 kuni 0.89)	<b>153 vähem / 1,000</b> (229 vähem kuni 60 vähem)	⊕⊕○ ○ MADAL	

**Paresteesiad alajäsemetes (rutosiidid, kaltsiumi dobesilaat, diosmiin)**

9 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>f</sup>	suur <sup>v</sup>	väike	väike	puudub	260/896 (29.0%)	276/560 (49.3%)	<b>suhteline risk (RR) 0.67</b> (0.50 kuni 0.88)	<b>163 vähem / 1,000</b> (246 vähem kuni 59 vähem)	⊕⊕○ ○ MADAL	
----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	---	-------------------	--

**Valu alajäsemetes (rutosiidid, kaltsiumi dobesilaat, diosmiin, hidrosmiin, aminafton)**



Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv	Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus		
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihketõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompresioonravi/venotoonikumid/elustiili muutused	platsebo	Suhteline (95% CI)	Absolute (95% CI)		
20 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>f</sup>	suur <sup>w</sup>	väike	väike	puudub	299/907 (33.0%)	347/578 (60.0%)	suhteline risk (RR) <b>0.63</b> (0.48 kuni 0.83)	<b>222 vähem</b> / 1,000 (312 vähem kuni 102 vähem)	⊕⊕○ ○ MADAL	

**CI:** usaldusintervall; **RR:** riskimäär; **MD:** keskmine erinevus; **SMD:** standarditud keskmine erinevus

#### Selgitused

- Mõlemas uuringus nihkete tõenäosus on suur puudulikult kirjeldatud randomiseerimise, pimendamise ja uuringurühmadesse jagamise strateegia tõttu.
- Tulemusi on hinnatud erinevate mõõdikute abil ning need andmed ei ole omavahel võrreldavad. Hartmann et al. 1997.a uuringus kasutatakse mitte-valideeritud hindamise süsteemi ning standardhälvet ei ole mainitud. Padberg 2004 uuringus kasutatakse VCSS skoori sümptomite hindamiseks.
- Hartmann 1997 uuringus standardhälbe vahemikku ei ole mainitud. Uuritavate arv on mõlemas uuringus väga väike (24 ja 30 randomiseeritud patsienti).
- Enamuses metaanalüüsi kaasatud uuringutest esineb nihkete risk puuduliku randomiseerimise strateegia, uuringugruppidesse jagamise ja pimendamise strateegia kirjelduse tõttu. Osa uuringutes esineb suur väljalangenute arv, osa uuringutest on puudulikult kirjeldatud patsientide grupe.
- Tegemist on kaudse tulemusnäitajaga, hüppeliigese ümbermõõt kajastab turse esinemist hüppeliigese piirkonnas.
- Randomiseerimise strateegiat ei ole kirjeldatud
- Väga lai usaldusvahemik ja uuritavate arv on väike (CI -17,01 kuni -2,99)
- Esineb ebakindlus mõjus uuruse osas

- i. Kahe randomiseeritud uuringu analüüs näitas, et elukaviteedi osas mõõdetuna CIVIQ küsimutiku järgi ei olnud statistiliselt olulist erinevust võrreldes platseeboga, tõeduse tase oli kõrge
- j. Ühesuuringus nihkete tõenäosus on hinnatud kõrgeks, kuna väljalangenute uuritavate arv oli suur (36%), aga ei olnud läbi viidud ITT analüüsi
- k. Tegemist on kaudse tulemusnäitajaga, mis kajastab sümptomite esinemist
- l. Randomiseerimise protsessi ja gruppidesse jagamise strateegiat ei ole kirjeldatud
- m. Väga väike uuritavate arv (n=30)
- n. Kõikides uuringutes puudub informatsioon randomiseerimise ja patsientide gruppidesse jagamise kohta, uuringud ei ole pimendatud.
- o. Uuritavate grupid on heterogeensed. Uuringutes on kasutatud erinevaid interventsiooni meetodeid, mille tõttu neid ei saa kombineerida andmete analüüsiks.
- p. Tegemist on erilise uuringu disainiga. Eislagu patsiendid randomiseeriti kahte gruppi (kompressioonravi ja skleroteraapia grupp) ja 6 nädala kompressioonravi järel hinnati sümptomite raskusastet kompressioonravi grupis (uuringu 6. nädalal puudu võrdlusgrupp). Seejärel kõik patsiendid said invasiivset ravi (skleroteraapia). Esines suur väljalangenute arv kompressioonravi grupis (7/29)
- q. Uuritavate arv on väike
- r. Ei ole kirjeldatud randomiseerimise strateegiat, uuring ei ole pimendatud.
- s. Uuring ei ole pimendatud, tegemist vaatlusuuringuga
- t. Uuritavate arv on väike
- u. Uuringute tulemustes esines oluline heterogeensus (I2 = 73%)
- v. Uuringute tulemustes esines oluline heterogeensus (I2 = 72%)
- w. Uuringute tulemustes esines oluline heterogeensus (I2 = 80%)

#### Viited

1. Araujo DN, Ribiero CTD, Maciel ACC, Bruno SS, Fregonezi GAF, Dias FAL. Physical exercise for the treatment of non-ulcerated chronic venous insufficiency (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2016.
2. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RWM, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, Capella D, Bonfill Cosp X. Phlebtonica for venous insufficiency (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2016.
3. Kakkos K, Nicolades N. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon). International Angiology ; 2018.
4. Shingler S, Robertson L, Boghossian S, Stewart M. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2013.

5. Schul MW, Eaton T, Erdman B. Compression versus sclerotherapy for patients with isolated refluxing reticular veins and telangiectasia: a randomized trial comparing quality of life outcomes. . Phlebology; 2011.
6. Couzan S, Leizorovicz A, Laporte S, Mismetti P et al. A randomized double-blind trial of upward progressive versus degressive compressive stockings in patients with moderate to severe chronic venous insufficiency. Journal of Vascular Surgery; 2012.
7. Benigni JP, Sadoun S, Allaert FA, Vin F. Efficacy of Class 1 elastic compression stockings in the early stages of chronic venous disease .
8. Kostas T, Ioannou C, Drygiannakis I et al. Chronic venous disease progression and modification of predisposing factors. Journal of vascular surgery; 2010.