

Autor(id): Venotoonikumid
Küsimus: Venotoonikumid
Kontekst: 3. Kas kõigil veenihaiigusega patsientidel kasutada kroonilise venoosse haavandi raviks/retsidiivi ennetamiseks ja patsiendi subjektiivsete vaevuste vähendamiseks venotoonikumi või mitte parema ravitulemuse saamiseks?
Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kõigil veenihaiigusega patsientidel venotoonikumi	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
Haavandi paranemine												
6 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^b	puudub	84/230 (36.5%)	88/231 (38.1%)	suhteline risk (RR) 0.94 (0.79 kuni 1.13)	23 vähem / 1,000 (80 vähem kuni 50 rohkem)	⊕⊕○○ Madal	OLULINE
Haavandi paranemine												
4 ^{2,c}	randomiseeritud uuringud	suur ^d	väike	väike	suur ^b	puudub ^e	123/257 (47.9%)	64/230 (27.8%)	suhteline risk (RR) 1.72 (1.35 kuni 2.19)	200 rohkem / 1,000 (97 rohkem kuni 331 rohkem)	⊕⊕○○ Madal	OLULINE
Haavandi paranemine												
5 ^{2,f}	randomiseeritud uuringud	suur ^g	väike	väike	suur ^b	puudub	133/373 (35.7%)	83/350 (23.7%)	suhteline risk (RR) 1.50 (1.19 kuni 1.89)	119 rohkem / 1,000 (45 rohkem kuni 211 rohkem)	⊕⊕○○ Madal	OLULINE
Patsiendi elukvaliteet												
3 ^{2,h,i}	jälgimisuuritud	suur ^l	väike	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatuse ^j	Elukvaliteet (QoL) venotoonikumide grupis oli 0,02 standarditud keskiste erinevuse (SMD) võrra kõrgem kui platseebogrupis (SMD 0,02 (95% CI -0,39; 0,42)) Kroonilise venoosse puudulikkuse küsimustik (CIVIQ20): paranemine platseebo vs kaltsium dobesilaat keskiste erinevus (MD) -0,99 (-4,97 kuni 2,96)			⊕○○○ Väga madal	OLULINE	
Patsiendi elukvaliteet												
5 ^{1,h}	jälgimisuuritud	suur ^g	väike	väike	väike	puudub	Elukvaliteet (QoL) venotoonikumide grupis oli 0,06 standarditud keskiste erinevuse (SMD) võrra madalam (0,22 madalam kuni 0,1 kõrgem) kui platseebo grupis.			⊕○○○ Väga madal	OLULINE	
Patsiendi rahulolu												
8 ^{1,k}	randomiseeritud uuringud	suur ^l	väike	väike	suur ^b	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatuse kõik usutavad segavad järetegurid vähendaksid näidatud toimet ^m	178/749 (23.8%)	222/418 (53.1%)	suhteline risk (RR) 0.50 (0.30 kuni 0.84)	266 vähem / 1,000 (372 vähem kuni 85 vähem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
Patsiendi rahulolu - low risk of bias uuringutest												
2 ¹	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^b	puudub	84/235 (35.7%)	82/241 (34.0%)	suhteline risk (RR) 1.04 (0.81 kuni 1.32)	14 rohkem / 1,000 (65 vähem kuni 109 rohkem)	⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
Subjektiivsed kaebused - valu												
2 ^{3,n}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^b	puudub	6/56 (10.7%)	17/55 (30.9%)	suhteline risk (RR) 0.35 (0.16 kuni 0.78)	201 vähem / 1,000 (260 vähem kuni 68 vähem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
Subjektiivsed kaebused - raskustunne												

1 ^{3.n}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^b	puudub	14/104 (13.5%)	52/94 (55.3%)	suhteline risk (RR) 0.26 (0.16 kuni 0.42)	409 vähem / 1,000 (465 vähem kuni 321 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Keskmine	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	----------------	---------------	---	---	------------------	-----------

Subjektiviised kaebused - tursetunne

1 ^{3.n}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^b	puudub	32/109 (29.4%)	59/108 (54.6%)	suhteline risk (RR) 0.53 (0.40 kuni 0.71)	257 vähem / 1,000 (328 vähem kuni 158 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Keskmine	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	----------------	----------------	---	---	------------------	-----------

Subjektiviised kaebused - krambid

2 ^{3.n}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^b	puudub	11/49 (22.4%)	16/38 (42.1%)	suhteline risk (RR) 0.63 (0.38 kuni 1.05)	156 vähem / 1,000 (261 vähem kuni 21 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ Madal	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	------------------------	--------	---------------	---------------	---	---	---------------	-----------

Subjektiviised kaebused - paresteesiad

2 ^{3.n}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^b	puudub	8/40 (20.0%)	29/39 (74.4%)	suhteline risk (RR) 0.27 (0.14 kuni 0.51)	543 vähem / 1,000 (639 vähem kuni 364 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Madal	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	------------------------	--------	--------------	---------------	---	---	---------------	-----------

Subjektiviised kaebused - globaalsed sümptomid (global symptoms)

1 ^{3.n}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^b	puudub	50/170 (29.4%)	88/170 (51.8%)	suhteline risk (RR) 0.54 (0.41 kuni 0.70)	238 vähem / 1,000 (305 vähem kuni 155 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Keskmine	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	----------------	----------------	---	---	------------------	-----------

Subjektiviised kaebused - venoossed sümptomid (venous symptoms)

1 ^{3.n}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^b	puudub	15/161 (9.3%)	31/137 (22.6%)	suhteline risk (RR) 0.41 (0.23 kuni 0.73)	134 vähem / 1,000 (174 vähem kuni 61 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Keskmine	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	---------------	----------------	---	--	------------------	-----------

Subjektiviised kaebused - valu

10 ^{1.k}	randomiseeritud uuringud	suur ^{l,m}	väike	väike	suur ^m	puudub	299/907 (33.0%)	347/578 (60.0%)	suhteline risk (RR) 0.63 (0.48 kuni 0.83)	222 vähem / 1,000 (312 vähem kuni 102 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Madal	KRIITLINE
-------------------	--------------------------	---------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----------------	-----------------	---	---	---------------	-----------

Subjektiviised kaebused - krambid

14 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^o	väike	väike	väike	puudub	347/1072 (32.4%)	393/721 (54.5%)	suhteline risk (RR) 0.72 (0.58 kuni 0.89)	153 vähem / 1,000 (229 vähem kuni 60 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Keskmine	KRIITLINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	------------------	-----------------	---	--	------------------	-----------

Subjektiviised kaebused - jalgade rahutus

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^p	väike	väike	väike	puudub	177/329 (53.8%)	215/323 (66.6%)	suhteline risk (RR) 0.81 (0.72 kuni 0.91)	126 vähem / 1,000 (186 vähem kuni 60 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Keskmine	KRIITLINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	--	------------------	-----------

Subjektiviised kaebused - turse

14 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^q	väike	väike	väike	puudub	202/544 (37.1%)	325/528 (61.6%)	suhteline risk (RR) 0.63 (0.50 kuni 0.80)	228 vähem / 1,000 (308 vähem kuni 123 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Keskmine	KRIITLINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	---	------------------	-----------

Subjektiivsed kaebused - paresteesiad

g ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^r	väike	väike	väike	puudub	260/896 (29.0%)	276/560 (49.3%)	suhteline risk (RR) 0.67 (0.50 kuni 0.88)	163 vähem / 1,000 (246 vähem kuni 59 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Keskmine	KRIITLINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	--	------------------	-----------

Subjektiivsed kaebused - valu

4 ^{2,s}	randomiseeritud uuringud	suur ^l	väike	väike	suur ^b	puudub	Keskiste erinevus (MD) enne-pärast Mikronieeritud puhastatud flavonoidide fraktsioon (MPFF) vs Platseebo: keskiste erinevus (MD) - 6,10 (95%-CI -119,06; 90,70)			⊕⊕⊕⊕ Madal	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	--	---------------	-----------

Subjektiivsed kaebused - valu

2 ^{2,k}	randomiseeritud uuringud	suur ^l	väike	väike	suur ^b	puudub	Enne-pärast Cyclo 3 forte vs Platseebo: Keskiste erinevus (MD) -1,35 (95%-CI -98,64; 63,02)			⊕⊕⊕⊕ Madal	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	--	---------------	-----------

Kõrvaltoimed

37 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^t	väike	väike	väike	puudub	535/2944 (18.2%)	191/1128 (16.9%)	suhteline risk (RR) 1.14 (1.02 kuni 1.27)	24 rohkem / 1,000 (3 rohkem kuni 46 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ Keskmine	
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	------------------	------------------	---	--	------------------	--

Patsiendi elukvaliteet

1 ^{2,f,h}	jälgimisuuringud	suur ^a	väike	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutus ^u	Kroonilise venoosse puudulikkuse küsimustik (CIVIQ20) skoori langus mikroniseeritud puhastatud flavonoidide fraktsioon (MPFF) vs Platseebo keskiste erinevus (MD) -3,36 (95% CI -38,11 kuni 35,85)			⊕⊕⊕⊕ Väga madal	OLULINE
--------------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--	--	--	--	--------------------	---------

Patsiendi rahulolu

1 ^{1,v}	randomiseeritud uuringud	suur ^w	väike	väike	suur ^b	puudub	7/40 (17.5%)	25/40 (62.5%)	suhteline risk (RR) 0.28 (0.14 kuni 0.57)	450 vähem / 1,000 (538 vähem kuni 269 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Madal	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--------------	---------------	---	---	---------------	-----------

Patsiendi rahulolu

4 ^{1,x}	randomiseeritud uuringud	suur ^l	väike	väike	suur ^b	puudub	90/226 (39.8%)	142/225 (63.1%)	suhteline risk (RR) 0.66 (0.43 kuni 1.02)	215 vähem / 1,000 (360 vähem kuni 13 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ Madal	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	----------------	-----------------	---	---	---------------	-----------

Patsiendi rahulolu

3 ^{1,i}	randomiseeritud uuringud	suur ^l	väike	väike	suur ^b	puudub	85/250 (34.0%)	97/256 (37.9%)	suhteline risk (RR) 0.72 (0.36 kuni 1.46)	106 vähem / 1,000 (243 vähem kuni 174 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ Madal	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	----------------	----------------	---	--	---------------	-----------

Subjektiivsed kaebused - krambid

4 ²	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^b	puudub	Uuringuid hinnatud läbi standarditud keskiste erinevuse üle Likerti skoori. 1 uuring 1 Cyclo 3 forte (ruskusekstrakt), 1 uuring kaltsium dobesilaadile, 2 flavonoididele. Kaltsium dobesilaat vs platseebo standarditud keskiste erinevus (SMD) 0,56 (95% CI, 1,75 kuni 0,74). Cyclo 3 forte vs platseebo standarditud keskiste erinevus (SMD) 0,18 (95%CI 1,60 kuni -1,14). Flavonoid vs platseebo standarditud keskiste erinevus (SMD) 0,36 (95% CI 0,87 kuni -0,15)			⊕⊕⊕⊕ Madal	KRIITLINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	--	---------------	-----------

Subjektiivsed kaebused - valu

1 ^{1,y}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^b	puudub	7/20 (35.0%)	20/20 (100.0%)	suhteline risk (RR) 0.66 (0.48 kuni 0.91)	340 vähem / 1,000 (520 vähem kuni 90 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Madal	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	------------------------	--------	--------------	----------------	---	--	---------------	-----------

Subjektiivsed kaebused - valu

4 ^{1,x}	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^b	puudub	74/140 (52.9%)	88/131 (67.2%)	suhteline risk (RR) 0.82 (0.63 kuni 1.08)	121 vähem / 1,000 (249 vähem kuni 54 rohkem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	----------------	----------------	---	---	---------------	-----------

Subjektiviised kaebused - valu

5 ^{1,i}	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^b	puudub	158/353 (44.8%)	233/352 (66.2%)	suhteline risk (RR) 0.53 (0.35 kuni 0.82)	311 vähem / 1,000 (430 vähem kuni 119 vähem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----------------	-----------------	---	---	---------------	-----------

subjektiviised kaebused - valu

1 ^{1,z}	randomiseeritud uuringud	suur ^a	suur ^m	väike	suur ^b	puudub	10/48 (20.8%)	24/49 (49.0%)	suhteline risk (RR) 0.43 (0.23 kuni 0.79)	279 vähem / 1,000 (377 vähem kuni 103 vähem)	⊕○○○ Väga madal	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------------------	--------	---------------	---------------	---	---	--------------------	-----------

Subjektiviised kaebused - valu

1 ^{2,i}	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^b	puudub	Keskmete erinevus üle Likert skaala. Kaltsium dobesilaar vs platseebo keskmete erinevus (MD) -0,70 (95% CI -1,36 kuni 0,03)			⊕⊕○○ Madal	KRIITLINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	--	---------------	-----------

Jalgade turse

7 ²	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^b	puudub	Likert skaala alusel: Kaltsium dobesilaar vs Platseebo standarditud keskmete erinevus (SMD) -0,90 (95% CI -1,18 kuni -0,62) Mikroniseeritud puhastatud flavonoidide fraktsioon (MPFF) vs Platseebo standarditud keskmete erinevus (SMD) -0,80 (95%CI -0,98 kuni -0,62) Cyclo 3 fort vs Platseebo standarditud keskmete erinevus (SMD) -0,44 (95%CI -0,61 kuni -0,31)			⊕⊕○○ Madal	KRIITLINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	--	---------------	-----------

CI: usaldusintervall; RR: riskimäär

Selgitused

- a. Ebaselge või kõrge kallutatuse risk
- b. Väike valim, vähe paranemisi (low number of total events)
- c. Sulodexide vs placebo
- d. Jälgimisuuring (observation study), valiku kallutus (selection bias) ebaselge kaaluga kõigis uuringutes, tugev preformance bias pooltest uuringutes
- e. Liiga väha publikatsioonide, et adekvaatselt hinnata kallutatust; neis, mille põhjal saab kallutatust hinnata, on see olemas.
- f. MPFF vs Placebo
- g. Kaastatud uuringutes ühes ebaselge, kahes kõrge kallutatuse risk.
- h. Elukvaliteedi hindamiseks on metaanalüüsid kasutanud CIVIQ20 skoori - mida kõrgem tulemus, seda halvem QoL
- i. Kaltsium dobesilaar vs platseebo
- j. 3 uuringut, milles kahes ebaselge selection bias risk ning ühes tugev kallutus tulemuste raporteerimise osas.
- k. Rutosiid
- l. ebaselge või kinnitatud selection bias + blinding kaasatud uuringutes
- m. Kahes uuringus avaldamise kallutus (selective reporting)
- n. Ruscus vs placebo
- o. 11 uuringut, 8-l ebaselge kallutatuse risk, 3-l kõrge kallutatuse risk
- p. 5 uuringut ebaselge kallutatuse riskiga, 2 kõrge riskiga
- q. 11 uuringut ebaselge kallutatuse riskiga, 2 kõrge kallutatuse riskiga
- r. 8 uuringut ebaselge kallutatuse riskiga, 1 kõrge kallutatuse riskiga
- s. MPFF
- t. 28 uuringut ebaselge, 11 uuringut olulise kallutatusega
- u. Andmete valikuline raporteerimine.
- v. Centella asiatica
- w. ebaselge kallutatuse risk
- x. diosmiin ja hidrosmiin
- y. Prantsuse männikoore ekstrakt
- z. Aminaftoon

Viited

- 1.Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW,Simancas-Racines D,Uriona Tuma SM,Stein AT,Moreno Carriles RMM,et al.. Phlebotonics for venous insufficiency. . Cochrane Database Syst Rev ; 2020.
- 2.Pompilio G, Nicolaides A,Kakkos SK,Integlia D.. Systematic literature review and network Meta-analysis of sulodexide and other drugs in chronic venous disease.. Phlebology; 2021.
- 3.Kakkos, S. K.,Allaert, F. A.. 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. . International Angiology; 2017.