

## KÜSIMUS

### Kas kasutada kõigil veenihaiigusega patsientidel venotoonikumi või mitte kroonilise venoosse haavandi raviks/retsidiivi ennetamiseks ja patsiendi subjektiivsete vaevuste vähendamiseks ?

SIHTRÜHM:	kroonilise venoosse haavandi raviks/retsidiivi ennetamiseks ja patsiendi subjektiivsete vaevuste vähendamiseks
SEKKUMINE:	kõigil veenihaiigusega patsientidel venotoonikumi
VÕRDLUS:	mitte
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Haavandi paranemine; Haavandi paranemine; Haavandi paranemine; Patsiendi elukvaliteet; Patsiendi elukvaliteet; Patsiendi rahulolu; Patsiendi rahulolu - low risk of bias uuringutest; Subjektiivsed kaebused - valu; Subjektiivsed kaebused - raskustunne; Subjektiivsed kaebused - tursetunne; Subjektiivsed kaebused - krambid; Subjektiivsed kaebused - paresteesiad; Subjektiivsed kaebused - globaalsed sümptomid (global symptoms); Subjektiivsed kaebused - venoossed sümptomid (venous symptoms); Subjektiivsed kaebused - valu ; Subjektiivsed kaebused - krambid; Subjektiivsed kaebused - jalgade rahutus; Subjektiivsed kaebused - turse; Subjektiivsed kaebused - paresteesiad; Subjektiivsed kaebused - valu; Subjektiivsed kaebused - valu ; Kõrvaltoimed; Patsiendi elukvaliteet; Patsiendi rahulolu ; Patsiendi rahulolu; Patsiendi rahulolu; Subjektiivsed kaebused - krambid; Subjektiivsed kaebused - valu; Subjektiivsed kaebused - valu; Subjektiivsed kaebused - valu; Subjektiivsed kaebused - valu; jalgade turse;
KONTEKST:	3. Kas kõigil veenihaiigusega patsientidel kasutada kroonilise venoosse haavandi raviks/retsidiivi ennetamiseks ja patsiendi subjektiivsete vaevuste vähendamiseks venotoonikumi või mitte parema ravitulemuse saamiseks?
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

## HINNANG

### Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
-------	---------------------------	--------------------------

<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	<p>Töörühm esitas kliinilise küsimuse nr 3: <b>3. Kas kõigil veenihaigusega patsientidel kasutada kroonilise venoosse haavandi raviks/retsidiivi ennetamiseks ja patsiendi subjektiivsete vaevuste vähendamiseks venotoonikumi või mitte?</b></p> <p>Töörühm ei ole veendunud, et kõigil venoosse haavandiga patsientidel peaks alustama ravi venotoonikumidega. Seni on venotoonikume kasutamise osas antud vaid hea tava suunis, kuna patsiendid kasutavad venoaktiivseid preparaate venoosse puudulikkuse sümptomite leevendamiseks ja ei ole tõendeid, et nende kasutamine oleks patsiendile kahjulik. Töörühm soovib kliinilise küsimusega teada saada, kas venotoonikumi kasutamine annab parema ravitulemusena venoosete haavandite ravis.</p> <p><i>Tulemusnäitajad: haavandi paranemine, retsidiivi teke, ravi soostumus, patsiendi elukvaliteet, patsiendi rahulolu, patsiendi subjektiivsed vaevused, ravikulu</i></p> <p><i>ESVSi ravijuhend soovib järgnevat:</i></p> <p>Recommendation 14: For patients with symptomatic chronic venous disease, who are not undergoing interventional treatment, are awaiting intervention, or have persisting symptoms and/or oedema after intervention, medical treatment with venoactive drugs should be considered to reduce venous symptoms and oedema, based on the available evidence for each individual drug.</p> <p>Käesoleva juhendi koostamiseks vaadati läbi 3 metaanalüüsi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Simancas-Racines D, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno Carriles RMM, Vargas E, Bonfill Cosp X. <b>Phlebotonics for venous insufficiency.</b> Cochrane Database Syst Rev. 2020 Nov 3;11(11):CD003229. doi: 10.1002/14651858.CD003229.pub4. PMID: 33141449; PMCID: PMC8094625.</li> <li>Kakkos, S. K., &amp; Allaert, F. A. (2017). <b>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.</b> <i>International Angiology, 36(2)</i>. doi:10.23736/s0392-9590.17.03815-9</li> <li>Pompilio, G., Nicolaidis, A., Kakkos, S. K., &amp; Integlia, D. (2021). <b>Systematic literature review and network Meta-analysis of sulodexide and other drugs in chronic venous disease.</b> <i>Phlebology: The Journal of Venous Disease, 026835552110150</i>. doi:10.1177/02683555211015020</li> </ul> <p><b>Cochrane</b> süstemaatilisse ülevaatesse võeti sisse vaid randomiseeritud, topeltpimendatud, platseebokontrollitud uuringud (RCT-d), mis hindasid venotoonikumidemõju kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel iga haiguse staadiumis. Kokku hõlmati 56 RCT-d, mis käsitlesid erinevaid venotoonikume (rutosiid (flavonoid), hidrosmiin ja diosmiin, kaltsium dobesilaat, <i>Centella asiatica</i>, aminaftoon, Prantsuse männikoore ekstrakt, viinamarjaseemne ekstrakt). Tulemusnäitajateks olid turse, elukvaliteet (QoL), veenipuudulikkuse hindamine ning kahjulikud toimed. Tõendusmaterjali hindamiseks kasutati GRADE metoodikat.</p> <p><b>Kakkos</b> et al metaanalüüs vaatab üle vaid ühte preparaati (Cyclo 3 fort® - <i>Ruscus</i> ekstrakt, falvonoid, askorbiinhape) puudutavaid RCT uuringuid. Kokku hõlmatud metaanalüüsi 10 RCT-d, üldiselt madala kallutatuse riskiga. Tõendusmaterjali hindamiseks kasutati GRADE metoodikat. RCT-dest hinnatud tulemusnäitajad olid subjektiivsed venoossed sümptomid (valu, raskustunne, krampid, paresteesiad) ja objektiivsed hinnangud turse ning jäseme mahu hindamiseks. Metaanalüüs ei koondanud infot venotoonikumi mõjust haavandi paranemisele.</p> <p><b>Pompilio</b> et al metaanalüüs uuris lisaks venotoonikumidele ja pentoksüfülliini mõju. Käsitletud venotoonikumid olid mikroniseeritud puhastatud flavanoidi fraktsiooni (MPFF, micronized purified flavonoid fraction) ehk lühendatult flavonoid, rutosiid, kaltsium dobesilaat, Cyclo 3 Fort (<i>Ruscus</i> ekstrakt, falvonoid, askorbiinhape), hobukastaniseemne ekstrakt, sulodeksiid. Metaanalüüs hõlmas 45 RCT-d ning 18 jälgimisuuringut. Esmane tulemusnäitaja oli venoosse haavandi paranemine, sekundaarne tulemusnäitaja oli jala mahu ning sümptomite vähenemine. Sulodeksiidist leiti vaid jälgimisuuringuid. Tõendusmaterjali osas ei kasutatud GRADE metoodikat.</p> <p>Tõendusmaterjali hindamist raskendab venotoonikumide mitmekesisus, erinevates metaanalüüsidest on võrreldud platseeboga erinevaid preparaate. Samuti hõlmavad erinevad uuringud sageli ka reoloogilisi preparaate nagu pentoksüfülliin. Kokkuvõttes sisestati GRADE tabelisse andmeid kolmest erinevast ülalnimetatud metaanalüüsist. Valdav enamus tulemusnäitajaid sisestati mitmekordselt vastavalt erinevate metaanalüüside andmetega erinevate venotoonikumide osas.</p>	
---	--	--

**Soovitud mõju**  
 Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Tühine <input checked="" type="radio"/> Väike <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> Suur	Tulemusnäitajatest on hindamata kolm teemat - haavandi retsidiivi teke, patsientide ravisoostumus ning ravikulu -, kuna antud tulemusnäitajate kohta ei leidunud andmeid. Tulemusnäitajatest oli võimalik hinnata haavandi paranemist, patsientide elukvaliteeti, patsientide rahulolu ning subjektiivseid kaebusi (tulemusnäitaja võetud lahti erinevateks kaebusteks).	

- Varieerub
- Ei oska öelda

Cochrane ja Pompilio süstemaatilises ülevaadetes hinnati erinevate venotoonikumide mõju venoosse haavandi paranemisele ning subjektiivsete sümptomite vähenemisele RCT-de alusel. Kakkose süstemaatiline ülevaade keskendus subjektiivsetele kaebustele.

#### Haavandi paranemine venotoonikum vs platseebo

Cochrane süstemaatiline ülevaade: 6 RCT-st hindas venotoonikumi mõju platseeboga venoosse haavandi paranemises. Leiti, et venotoonikumitel on tõenäoliselt olematu kuni triviaalne mõju venoosse haavandi paranemisele võrreldes platseeboga. Ülevaatesse kaasatud uuringutes olid kasutatud aminaftoon, kaltsium dobesilaat, diosmiin ja hidrosmiin, rutosiidid. Kõik uuringud olid väikese valimiga (suurim grupp rutosiidid 159 uuringus osalejaga). Venotoonikumid ei suurendanud oluliselt venoosse haavandi paranemist (6 RCT-d, N 461, 36,5% vs 38,1%, suhteline risk RR 0,94 (CI 95% 0,79-1,13)). Tõendus on madala kvaliteediga, kuna uuringutes esines ebaselge-kõrge kallutatuse risk ning ebatäpsust väikesest valimist.

Pompilio et al võrdles platseeboga nii sulodeksiidi kui flavonoidi. Pompilio hindas mõlema venotoonikumi mõju haavandi paranemisele statistiliselt oluliseks ning efektiivsemaks kui platseebo, gruppide vahelised erinevused statistiliselt ebaoluliseks. Sulodeksiidi analüüsiks 4 RCT-d (N 487, 47,9% vs 27,8%, suhteline risk RR 1,72 (CI 95% 1,35-2,19)). Pompilio ei ole määranud tõendusmaterjali kindlust, kuid RCTdest tulenevalt on GRADE aste määratud madalaks (esineb ebaselge kuni oluline valiku kallutus, tugev soorituskallutus (performance bias) pooltes uuringutes, ning ebatäpsus väikeste valimite tõttu). Flavonoidide analüüsiks 5 RCTd (N 723, 35,7% vs 23,7%; suhteline risk RR 1,50 (CI 95% 1,19-1,89)). Uuringud on kõrge kallutatuse riskiga, ning väikesest valimist tingitud ebatäpsusega, mistõttu tõendusmaterjali kindlus hinnatud madalaks.

*See Appendix 1*

#### Patsientide elukvaliteet (QoL)

Cochrane süstemaatiline ülevaade hõlmab 5 RCTd, kus elukvaliteedi paranemist venotoonikumiga on hinnatud erinevate küsimustike alusel (nt Kroonilise Venoosse Puudulikkuse Küsimustik, CIVIQ20). Tulemusi on omavahel võrreldud läbi standardiseeritud keskmiste erinevuse (standardized mean difference), mille alusel venotoonikumide grupis oli QoL 0,06 SMD madalam kui platseebo grupis [SMD 0,06 (0,22 madalam kuni 0,1 kõrgem)]. Cochrane hinnangul on venotoonikumidel ilmselt vähene kuni olematu mõju elukvaliteedile võrreldes platseeboga. Tõendatuse aste Cochrane'i poolt hinnatud mõõdukaks uuringute ebaselge kuni olulise kallutatuse riski tõttu; GRADEpro tabelis tõendusmaterjali kindlus automaatselt väga madal, kuna andmete sisestamiseks vajalik märkida uuringud jälgimisuuringuteks.

Pompilio võrdleb CIVIQ20 skoori paranemist platseebo vs falvonoidid ning platseebo vs kaltsium dobesilaat. Kaltsium dobesilaadi puhul on kasutatud 3 uuringut, kus platseebo vs kaltsium dobesilaat puhul paraneb CIVIQ20 skoor keskmise erinevusega 0,99 (platseebo vs kaltsium dobesilaat SM -0,99 (CI -4,97 kuni 2,96)). Selle põhjal on koostatud ka QoL standarditud keskmiste erinevus, kus venotoonikumide grupis oli QoL 0,02 SMD kõrgem kui platseebogrupis (SMD 0,02 (95% CI -0,39; 0,42)). Uuringud on ebaselge kallutatusega ning ühes on ka oluline valikuline raporteerimine, mistõttu GRADE skoor on langetatud tulemuseni väga madal.

Flavonoidid vs platseebo jaoks on kasutatud 1 uuringut, kus esineb ebaselge kallutatuse risk ning andmete valikuline raporteerimine. CIVIQ20 skoor paranes venotoonikumi grupis keskmiste erinevusega 3,36 võrra (flavonoidid vs platseebo keskmiste erinevus (MD) -3.36 (95% CI -38.11 kuni 35.85)). Tõendusmaterjali kindluse skoor GRADE süsteemis väga madal.

*See Appendix 1*

#### Patsiendi rahulolu

Patsiendi rahulolu on hinnatud Cochrane ülevaates. Madala kallutatuse riskiga oli 2 RCT-d, mis hindasid kaltsium dobesilaat vs platseebo mõju patsiendi rahulolule (N 476, 35,7% vs 34,0%, RR 1,04, 95% CI 0,81 kuni 1,32). GRADE skoor langetatud keskmiseks tulemuste ebatäpsuse tõttu (vähe tulemeid, väike valim). Cochrane hinnangul venotoonikumid mängivad vähest kuni olematut rolli patsientide rahulolus võrreldes platseeboga.

Mitte-sensitiivne võrdlus patsientide rahulolu suhtes võrdles platseeboga rutosiidi, diosmiini ja hidrosmiini, *Centella asiatica*-t, ja kaltsium dobesilaati.

Rutosiid vs platseebo 8 RCT-d (N 1167, 23,8% vs 53,1%, RR 0,50 95%CI 0,30 kuni 0,84), on vähene eelistus venotoonikumile. GRADE skoor langetatud mõõduka peale, kuna uuringutes esineb kahtlus kallutatusele ning ka selektiivsele raporteerimisele. *Centella asiatica* vs platseebo, tegu üksikuuringuga (N80, 17,5% vs 62,5%, RR 0,28, 95%CI 0,14 kuni 0,57), eelistus venotoonikumile üle platseebo. GRADE skoor madal väikese valimi, vähese arvu sündmuste tõttu.

Diosmiin ja hidrosmiin vs platseebo - 4 RCT-d (N451, 39,8% vs 63,1%, RR 0,66, 95%CI 0,43 kuni 1,02), eelistus venotoonikumile üle platseebo. GRADE skoor madal ebaselge või olulise kallutatuse tõttu uuringutes ning väikese valimi ja väheste sündmuste arvu tõttu.

Kaltsium dobesilaat vs platseebo - 3 RCT-d (N506, 34,0% vs 37,9%, RR 0,72, 95%CI 0,36 kuni 1,46), vähene eelistus venotoonikumile üle platseebo. GRADE skoor madal valimi kallutatuse ning tulemuste ebatäpsuse tõttu, lähtuvalt väikesest valimist ning vähestest sündmuste arvust.

*See Appendix 1*

#### Patsiendi subjektiivsed kaebused

Metaanalüüsid hindasid erinevaid subjektiivseid kaebusi - välja on toodud andmed krampide, valu, paresteesiate ja tursete kohta.

#### Krambid

Cochrane metaanalüüs venotoonikum vs platseebo hõlmab 14 RCT-d (N 1793, 32,4% vs 54,5%, RR 0,72, 95%CI 0,58 kuni 0,89). Venotoonikumid ilmselt vähendavad krampide teket võrreldes platseeboga. GRADE skoor on hinnatud keskmiseks uuringute ebaselge kuni kõrge kallutatuse riski tõttu.

Kakkos et al. metaanalüüs võrdleb Cyclo 3 Fort vs platseebo haarab kahte RCT-d (N87, 20,0% vs 74,4%, RR 0,63, 95% CI 0,38 kuni 1,05). Venotoonikumid ilmselt vähendavad krampide teket võrreldes platseeboga, kuid GRADE skoor on hinnatud madalaks uuringute kallutatuse ja tulemuste ebatäpsuse tõttu (väike valim, vähe sündmusi).

Pompilio et al. metaanalüüs võrdleb krampide teket venotoonikum vs platseebo puhul läbi standarditud keskmiste erinevuse Likert skooriga. Platseeboga võrreldakse Cyclo 3 fort (1 RCT), kaltsium dobesilaati (1 RCT) ning flavonoide (2 RCT-d).

Kaltsium dobesilaat vs platseebo SMD 0,56 (95% CI, 1,75 kuni 0,74).

Cyclo 3 forte vs platseebo SMD 0,18 (95%CI 1,60 kuni -1,14).

Flavonoid vs platseebo SMD 0,36 (95% CI 0,87 kuni -0,15).

Venotoonikumidel esineb vähene positiivne efekt krampide osas võrreldes platseeboga. Tõendusmaterjali kindlus hinnatud madalaks uuringute kallutatuse ning väikese valimi tõttu.

*See Appendix 1*

#### Valu

Kakkos et al analüüsib kahte RCT-d Cyclo 3 fort vs platseeboga, ning leiab, et venotoonikumid ilmselt vähendavad valu (N 111, RR 0,35, 95% CI 0,16 kuni 0,78). Tõendusmaterjali kindlus hinnatud madalaks väikese valimi ning väheste sündmuste tõttu.

*See Appendix 1*

Cochrance võrdleb erinevate venotoonikumide efekti võrreldes platseeboga, suure heterogeensuse tõttu ei ole analüüsid kokku pandud.

Rutosiid vs platseebo, 10 RCT-d. Venotoonikum ilmselt vähendab valu (N 1485, RR 0,63, CI 95% 0,48 kuni 0,83),

tõendusmaterjali kindlus hinnatud madalaks selektiivse raporteerimise ning valimi kallutatuse tõttu.

Prantsuse männikoore ekstrakt vs platseebo, 1 RCT. Ilmselt positiivne mõju valule (N 40, RR 0,66, 95% CI 0,48 kuni 0,91),

GRADE skoor hinnatud madalaks väikese valimi ning väheste sündmuste tõttu.

Diosmiin ja hidrosmiin vs platseebo, 4 RCT-d. Ilmselt positiivne mõju valu osas (N 271, RR 0,82, 95% CI 0,63 kuni 1,08). GRADE skoor hinnatud madalaks, kuna väike valim, vähe sündmusi ning ebaselge kallutatuse risk.

Kaltsium dobesilaat vs platseebo, 5RCT-d. Ilmselt positiivne mõju valu osas (N 705, RR 0,53, 95% CI 0,35 kuni 0,79),

tõendatuse aste hinnatud madalaks ebaselge kuni kõrge kallutatuse riski tõttu, samuti väikesed valimid RCT-des.

Aminaftoon vs platseebo, 1 RCT. Uuringus positiivne mõju valule (N 97, RR 0,43, CI 95% 0,23 kuni 0,79), GRADE skoor hinnatud väga madalaks suure kallutatuse ning väikese valimi tõttu.

*See Appendix 1*

Pompilio et al on hinnanud venotoonikumide efekti valule üle keskmiste erinevuse.

Flavonoidid vs platseebo, 4 RCT.-d Keskmiste erinevus valu suhtes MD-6,10 (95% CI -119,06 kuni 90,70). Positiivne efekt valule võimalik, GRADE kindlus hinnatud madalaks väikese valimi ning valimi kallutatuse tõttu.

Cyclo 4 fort vs platseebo, 2 RCT-d. Keskmiste erinevus valu suhtes MD-1,35 (95% CI -98,64 kuni 63,02). GRADE skoor hinnatud madalaks väikese valimi ning valimi kallutatuse tõttu.

Kaltsium dobesilaat vs platseebo, 1 RCT. Keskmiste erinevus valu suhtes MD -0,70 (95% CI -1,36 kuni 0,03). GRADE skoor hinnatud madalaks väikese valimi ning valimi kallutatuse tõttu.

*See Appendix 1*

#### Paresteesiad

Kakkos et al hindab Cyclo 3 fort vs platseebo mõju 2 RCT kaudu (N79, RR 0,27, 95% CI 0,14 kuni 0,51). Venotoonik võib mõjuda positiivselt paresteesiate suhtes, GRADE skoor on hinnatud madalaks väikese valimi ning väheste sündmuste tõttu.

Cochranes 9 RCT-d, mis võrdlevad erinevate venotoonikumide mõju paresteesiate suhtes võrreldes platseeboga, andmed on koondatud (N 1456, RR 0,67, 95% CI 0,50 kuni 0,88). Venotoonikumidel ilmselt positiivne mõju paresteesiate suhtes, tõendusmaterjali kindlus hinnatud mõõdukaks valimite kallutatuse riski tõttu.

*See Appendix 1*

#### Tursed

Kakkos et al hindab Cyclo 3 fort vs platseebo mõju jalgade tursetele 1RCT põhjal (N217, RR 0,53, 95%CI 0,40 kuni 0,71).

Venotoonik ilmselt mõjub positiivselt venoossete tursete suhtes. GRADE skoor mõõdukas ebatäpsuse tõttu (väike valim, vähe

juhte).

Cochrane metaanalüüsi hõlmatud erinevad venotoonikumid vs platseebo, andmed 13st RCT-st (N 1072, RR 0,63, 95%CI 0,50 kuni 0,80). Venotoonikum ilmselt vähendab venoosseid turseid. GRADE skoor mõõdukas uuringute võimaliku kallutatuse tõttu.

Pompilio et al on andmed esitanud standarditud keskmiste erinevuse (SMD) üle Likert skaala 7 RCT alusel. Platseeboga on paariti võrreldud nii kaltsium dobesilaati, flavonoide kui Cyclo 3 forti. Kõigis gruppides SMD viitab venotoonikumide positiivsele mõjule turse osas :

Kaltsium dobesilaat vs Platseebo SMD -0,90 (95% CI -1,18 kuni -0,62)

Flavanoidid vs Platseebo SMD -0,80 (95%CI -0,98 kuni -0,62)

Cyclo 3 fort vs Platseebo SMD -0,44 (95%CI -0,61 kuni -0,31)

GRADE skoor hinantud madalaks uuringute kallutatuse riski ning tulemuste ebatäpsuse tõttu tingituna väikesest valimist ning vähestest juhtumite arvust.

See Appendix 1

## Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<p><input type="radio"/> Suur</p> <p><input type="radio"/> keskmine</p> <p><input checked="" type="radio"/> Väike</p> <p><input type="radio"/> Tühine</p> <p><input type="radio"/> Varieerub</p> <p><input type="radio"/> Ei oska öelda</p>	<p>Cochrane metaanalüüsis on hinnatud kahjulike mõjude riski (põhiliselt gastrointestinaalkaebusi) veidi kõrgemaks kui platseebo puhul, RR 1,14 (1,02; 1,27) (mõõdukas tõendus).</p> <p>Kuna venotoonikumid on grupp erineva toimeainega preparaate, on need Cochranei metaanalüüsis toimeainepõhiselt eraldi välja toodud.</p> <p>Venotoonikum vs platseebo:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Aminaftoon - 1 uuring (Belczak 2014), Kõrvaltoimeks ühel patsiendil peavalu ning kaks patsienti lahkusid uuringust jalavalu süvenemise tõttu. RR 0,60, 95% CI 0,06; 6,32. Ebaselge, kas aminaftoon vähendab kahjulikke toimeid, kuna väga madal tõendusaste ebaselge kallutatuse, väga väikese valimi ning tulemuste suure ebatäpsuse tõttu.</li><li>Kaltsium dobesilaat - 8 uuringut. Põhiliseks kõrvaltoimeks ülakõhu valu, oksendamine. 19% toimeaine grupist ning 15% platseebogrupist tajusid kõrvaltoimeid; RR 1,22, 95% CI 1,00; 1,49. Võimalik, et kaltsium dobesilaat ei tekita kõrvaltoimeid, kuid madal tõendatuse aste, kuna 4-s uuringus ebaselge kallutatuse risk ning ühes kõrge.</li><li><i>Centella asiatica</i> - 1 uuring (Pintel 1986). Kõrvaltoimeid 31% vs 27,3% (venotoonik vs platseebo), RR 1,14, 95%CI 0,58; 2,23. Ebaselge, kas <i>centella asiatica</i> põhjustab kõrvaltoimeid, tõendusaste väga madal, kuna ebaselge kallutatuse risk, väga väike valim ning tulemuste suur ebatäpsus.</li><li>Diosmiin ja hidrosmiin - 9 uuringut, põhiliseks kõrvaltoimeks kõrvetised ning iiveldus. Ravimgrupis kõrvaltoimeid triviaalselt vähem kui kontrollgrupis, RR 0,93, 95%CI 0,72; 1,19. Võimalik, et diosmiin ja hidrosmiin ei põhjusta üldse kõrvaltoimeid, kuid madal tõendatuse aste üldise kallutatuse riski tõttu uuringutes.</li><li>Viinamarjaseemne ekstrakt - 1 uuring (Tebaut 1985), kõrvaltoimeteks maovalu, peavalu ning 1 allergiline reaktsioon. Kõrvaltoimeid 11% vs 20% (venotoonikum vs platseebo), RR 0,57, 95% CI 0,19; 1,74. Ebaselge, kas ekstrakt vähendab kõrvaltoimeid või mitte, kuna tõendatuse aste väga madal, ebaselge kallutatuse riski, väga väikese valimi ning tulemuste ebatäpsuse tõttu.</li><li>Rutosiid - 16 uuringut, põhiliseks kaebuses gastrointestinaalsed probleemid (kõhukinnisus, suukuivus, maovalu, oksendamine), peavalu ning väsimus. Kõrvaltoimed 20% vs 16% (venotoonik vs platseebo). RR 1,41, 95% CI 1,08; 1,83. Rutosiidid võivad veidi suurendada kõrvaltoimeid, madal tõendatuse aste üldise kallutatuse riski tõttu.</li></ul> <p>Teised metaanalüüsid kõrvaltoimeid/kahjulikke mõjusid ei hinnanud.</p>	

## Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

<input type="radio"/> Väga madal <input checked="" type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad	Kasutatud tõendusmaterjalide tõendatuse aste on madalast kuni mõõdukani. Mõnda tulemusnäitajat (nt ravisostumus või ravikulu) ei ole analüüsidest hinnatud. Kokkuvõttes on tõendatuse aste madal.	
--	---	--

### Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus <input checked="" type="radio"/> võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus <input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub <input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Eraldi tõendusmaterjali otsingut patsientide väärtushinnangute ja eelistuste kohta kliinilisele küsimusele vastamisel ei tehtud.	

### Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrge viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input checked="" type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Sellel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

### Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> suur kulu <input checked="" type="radio"/> keskmine kulu <input type="radio"/> mitteamustatav kulu ja sääst <input type="radio"/> keskmine sääst <input type="radio"/> suur sääst <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Sellel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

## Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressurssivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Väga madal</li><li><input type="radio"/> madal</li><li><input type="radio"/> keskmine</li><li><input type="radio"/> väga</li><li><input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad</li></ul>	Sellel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

## Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> soosib võrdlust</li><li><input type="radio"/> pigem soosib võrdlust</li><li><input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust</li><li><input type="radio"/> pigem soosib sekkumist</li><li><input type="radio"/> soosib sekkumist</li><li><input type="radio"/> Varieerub</li><li><input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad</li></ul>	Sellel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

## Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> vähendab võrdsust</li><li><input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust</li><li><input checked="" type="radio"/> tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust</li><li><input type="radio"/> tõenäoliselt suurendab võrdsust</li><li><input type="radio"/> suurendab võrdsust</li><li><input type="radio"/> Varieerub</li><li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li></ul>	Sellel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

## Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input checked="" type="radio"/> Pigem jah <input type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Sellel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	
---	---	--

### Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda		

## OTSUSTE KOKKUVÕTE

PROBLEEM	OTSUS						
	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	<b>Väike</b>	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIATU MÕJU	Suur	keskmine	<b>Väike</b>	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	<b>madal</b>	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	<b>võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus</b>	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	<b>ei soosi sekkumist ega võrdlust</b>	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	<b>keskmine kulu</b>	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			<b>kaasatud uuringud puuduvad</b>
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	<b>kaasatud uuringud puuduvad</b>
VÕRDSSED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	<b>tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust</b>	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	<b>Pigem jah</b>	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	<b>jah</b>		Varieerub	Ei oska öelda

## SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise vastu <input type="radio"/>	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise poolt <input type="radio"/>	Tugev soovitus teha <input type="radio"/>
--	--	---	--	--

## **JÄRELDUSED**

**Soovitus**

**Põhjendus**

**Kaalutlused alamrühmade osas**

**Rakenduskaalutlused**

**Jälgimine ja hindamine**

**Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus**

## VIIDETE KOKKUVÖTE

# APPENDICES

## Appendix 1

Tulemusnäitajad	Eeldatavad absoluutsed toimed* (95% CI)		Suhteline mõju (95% CI)	№ osalejatest (uuringut)	Tõendusmaterjali kindlus (GRADE)	Märkused
	Risk koos mitte	Risk koos venotoonikumiga				
Haavandi paranemine	Uuringu populatsioon		<b>suhteline risk (RR) 0.94</b> (0.79 kuni 1.13)	461 (6 RCT-d) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ Madal <sup>a,b</sup>	
	381 / 1,000	<b>358 / 1,000</b> (301 kuni 430)				
Haavandi paranemine	Uuringu populatsioon		<b>suhteline risk (RR) 1.72</b> (1.35 kuni 2.19)	487 (4 RCT-d) <sup>2,c</sup>	⊕⊕○○ Madal <sup>b,d,e</sup>	
	278 / 1,000	<b>479 / 1,000</b> (376 kuni 609)				
Haavandi paranemine	Uuringu populatsioon		<b>suhteline risk (RR) 1.50</b> (1.19 kuni 1.89)	723 (5 RCT-d) <sup>2,f</sup>	⊕⊕○○ Madal <sup>b,g</sup>	
	237 / 1,000	<b>356 / 1,000</b> (282 kuni 448)				

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, Nicolaidis A, Kakkos SK, Integlia D. Systematic literature review and network Meta-analysis of sulodexide and other drugs in chronic venous disease. Phlebology; 2021.

- a. Ebaselge või kõrge kallutatuse risk
- b. Väike valim, vähe paranemisi (low number of total events)
- c. Sulodexide vs placebo
- d. Liiga väha publikatsioone, et adekvaatselt hinnata kallutatust; neis, mille põhjal saab kallutatust hinnata, on see olemas.
- e. Jälgimisuuring (observation study), valiku kallutatatus (selection bias) ebaselge kaaluga kõigis uuringutes, tugev performance bias pooltest uuringutes
- f. MPFF vs Placebo
- g. Kaastatud uuringutes ühes ebaselge, kahes kõrge kallutatuse risk.