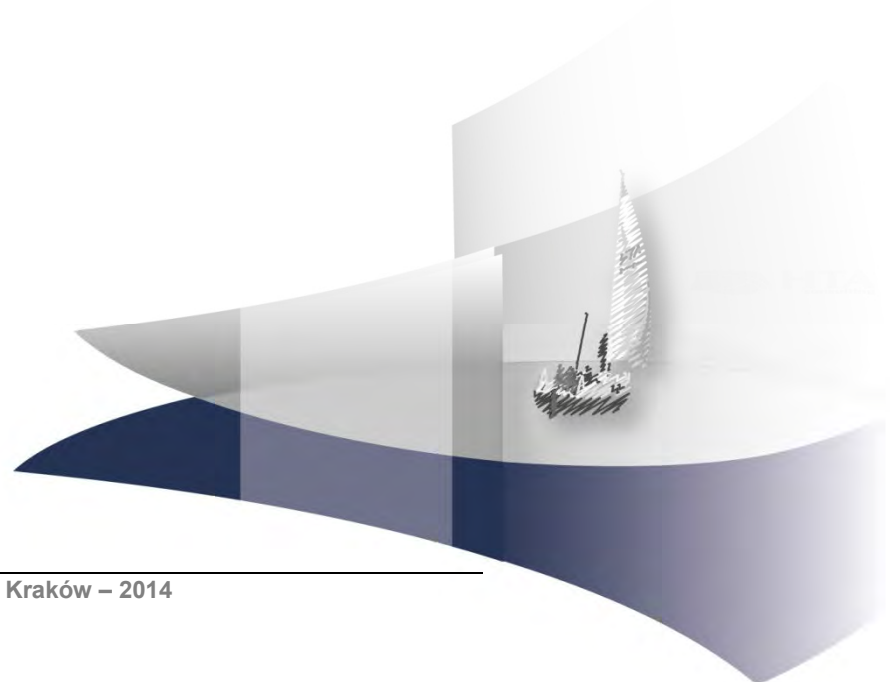
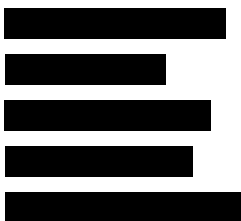


ANALIZA KLINICZNA

DIOSMINA (DIOHESPAN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ I OWRZODZENIAMI ŻYLNymi

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	12
1. WSTĘP.....	16
1.1. Cel analizy klinicznej	16
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	16
2. PROBLEM ZDROWOTNY	18
2.1. Populacja docelowa	18
2.2. Definicja i etiopatogeneza	18
2.3. Epidemiologia.....	20
2.4. Czynniki ryzyka	20
2.5. Rozpoznanie	22
2.6. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego	24
2.7. Objawy kliniczne	25
2.8. Powikłania	26
2.9. Leczenie.....	27
3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	34
3.1. Charakterystyka ocenianej interwencji.....	34
3.1.1. Zmikronizowana postać diosminy (Diohespan).....	34
3.1.2. Zmikronizowana postać diosminy (Detralex).....	35
3.2. Charakterystyka komparatorów	35
3.2.1. Pentoksyfilina (Agapurin SR 400, Agapurin SR 600, Polfilin prolongatum).....	35
3.2.2. Hydroksyetylorutozyd (Venoruton 500, Venoruton 1000, Venoruton forte).....	37
4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	39
4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	39
4.1.1. Przewlekła niewydolność żylna.....	39
4.1.2. Owrzodzenia żylna.....	41
4.2. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	43
4.2.1. Strategia wyszukiwania.....	43
4.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	44
4.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	45
4.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji	45

4.3.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	46
4.4.	Analiza statystyczna wyników.....	46
4.4.1.	Porównanie bezpośrednie.....	46
4.4.2.	Porównanie pośrednie.....	47
4.5.	Analiza homogeniczności badań klinicznych.....	48
4.6.	Ocena siły dowodów naukowych.....	48
5.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH.....	49
5.1.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	49
5.2.	Charakterystyka badań i ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej.....	51
5.2.1.	Przewlekła niewydolność żylna.....	51
5.2.2.	Owrodzenia żyłne.....	59
6.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ.....	67
6.1.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF.....	67
6.1.1.	Obiektywna ocena objawów choroby.....	67
6.1.2.	Subiektywna ocena objawów choroby.....	69
6.1.3.	Zespół troficzny.....	72
6.1.4.	Ogólna ocena leczenia.....	72
6.1.5.	Jakość życia.....	73
6.2.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER z PLC/BLF.....	75
6.2.1.	Obiektywna ocena objawów choroby.....	75
6.2.2.	Subiektywna ocena objawów choroby.....	76
6.2.3.	Ocena ogólna leczenia.....	79
6.2.4.	Jakość życia.....	80
6.2.5.	Zdarzenia niepożądane.....	80
6.3.	Wyniki porównania pośredniego dla porównania MPFF z HER.....	81
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI Z OWRODZENIAMI ŻYLNymi.....	84
7.1.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF.....	84
7.1.1.	Wyleczenie owrodzenia.....	84
7.1.2.	Hospitalizacje.....	86
7.1.3.	Ocena ogólna leczenia.....	86
7.1.4.	Jakość życia.....	87
7.1.5.	Ocena objawów choroby.....	87
7.1.6.	Zdarzenia niepożądane.....	88
7.2.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF.....	89
7.2.1.	Wyleczenie owrodzenia.....	89

7.2.2.	Hospitalizacje.....	91
7.2.3.	Ocena ogólna leczenia.....	91
7.2.4.	Jakość życia.....	91
7.2.5.	Ocena objawów choroby.....	92
7.2.6.	Zdarzenia niepożądane.....	93
7.3.	Wyniki porównania pośredniego dla porównania MPFF vs PXF.....	94
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	97
8.1.	Alerty bezpieczeństwa.....	97
8.2.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	97
9.	OPRACOWANIA WTÓRNE.....	99
10.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	103
11.	OGRANICZENIA.....	105
12.	DYSKUSJA.....	107
13.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	111
14.	BIBLIOGRAFIA.....	112
15.	SPIS TABEL.....	122
16.	ANEKS.....	125
16.1.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	125
16.2.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej.....	133
16.2.1.	Przewlekła niewydolność żylna.....	133
16.2.2.	Owrzodzenia żylna.....	148
16.3.	Definicje punktów końcowych.....	164
16.3.1.	Przewlekła niewydolność żylna.....	164
16.3.2.	Owrzodzenia żylna.....	165
16.4.	Dodatkowe dane do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	166
16.4.1.	Przewlekła niewydolność żylna.....	166
16.4.2.	Owrzodzenia żylna.....	168
16.5.	Wyniki metaanaliz.....	170
16.5.1.	Przewlekła niewydolność żylna.....	170
16.5.2.	Owrzodzenia żylna.....	175
16.6.	Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	179
16.7.	Badania w toku.....	184
16.8.	Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych.....	185

16.9. Formularze do ekstrahowanych danych 185

INDEKS SKRÓTÓW

ABPI	Wskaźnik kostka/ramię (<i>Ankle Brachial Index</i>)
ACP	Amerykańskie Towarzystwo Flebologii (<i>American College of Phlebology</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AK	Analiza kliniczna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków (<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
AVF	Amerykańskie Forum Żylne (<i>American Venous Forum</i>)
AWMA	Australijskie Towarzystwo Leczenia Ran (<i>Australian Wound Management Association</i>)
bd	Brak danych
BLF	Brak doustnego leczenia flebotropowego
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
Bp	Bezpieczeństwo
BSC	Najlepsza opieka podstawowa (<i>Best Standard Care</i>)
CEAP	Klasyfikacja objawów klinicznych (C), etiologii (E), lokalizacji anatomicznej (A) i przyczyn patofizjologicznych (P) przewlekłej niewydolności żylniej (<i>Clinical Etiologic Anatomic Pathophysiologic Classification for Chronic Venous Disorders</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRD	Centrum ds. Przeglądów i Rozpowszechniania (<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>)

EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESVS	Europejskie Towarzystwo ds. Chirurgii Naczyniowej (<i>European Society for Vascular Surgery</i>)
EVLT	Wewnątrzżylna terapia laserowa (<i>Endovenous Laser Therapy</i>)
EVF	Europejskie Forum Żylne (<i>European Venous Forum</i>)
EVRF	Wewnątrzżylna ablacja falą o częstotliwości radiowej (<i>Endovenous Radio Frequency Ablation</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FU	Okres follow-up (<i>Follow-up</i>)
G / GRADE	Skala do oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
H2H	Porównanie bezpośrednie (<i>Head to Head</i>)
HER	Hydroksyetylorutozyd
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
HTZ	Hormonalna terapia zastępcza
INAHTA	Międzynarodowa sieć agencji HTA (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
IPC	Przerywana kompresja pneumatyczna (<i>Intermittent Pneumatic Compression</i>)
ISRCTN	Międzynarodowy rejestr badań RCT (<i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i>)
ISVS	Międzynarodowe Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej (<i>International Society for Vascular Society</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat</i>)
J	Skala Jadad
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)

MHRA	Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MPFF	Zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (<i>Micronized Purified Flavonoid Fraction</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (<i>Number Needed to Treat</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie
NŻ	Niewydolność żylna
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
OŻ	Owrodzenia żyłne
p	Prawdopodobieństwo popełnienia błędu I rodzaju (<i>Probability</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
PNŻ	Przewlekła niewydolność żylna
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PTA	Polskie Towarzystwo Angiologiczne
PTF	Polskie Towarzystwo Flebologiczne
PTLR	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran

PTChN	Polskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej
PXF	Pentoksyfilina
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RI	Okres wstępny (<i>Run-in</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RRR	Względne zmniejszenie ryzyka (<i>Relative Risk Reduction</i>)
SB	Pojedyncze zaślepienie (<i>Double Blind</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SCVS	Towarzystwo Klinicznej Chirurgii Naczyniowej (<i>Society for Clinical Vascular Surgery</i>)
Sk	Skuteczność
SVM	Towarzystwo Medycyny Naczyniowej (<i>Society for Vascular Medicine</i>)
TH	Test heterogeniczności
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)
WO	Okres wymywania (<i>Wash-out</i>)
VAS	Analogowa skala wizualna (<i>Visual Analogue Scale</i>)

Z Zaślepienie

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Diohespan (diosmina) stosowanego w leczeniu:

- objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych, takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki,
- owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych.

■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce (AOTM) oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących diosminę z wybranymi komparatorami, a także prac oceniających poszczególne opcje ze wspólną grupą referencyjną. Poszukiwano randomizowanych (RCT) prób klinicznych.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano ogółem 1537 publikacji (w tym powtarzające się tytuły), z których do dalszej analizy zakwalifikowano 173 pozycje. Nie odnaleziono badań dotyczących zmikronizowanej postaci diosminy (Diohespan), jednakże dostępne były prace dla zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonodidowej, zawierającej 450 mg zmikronizowanej diosminy i 50 mg hesperydyny – MPFF. Kryteria włączenia do analizy spełniło 12 badań RCT (14 publikacjach) dla populacji z PNŻ oraz 12 badań RCT (21 publikacji) dla populacji z OŻ.

PNŻ

Spośród 12 RCT zakwalifikowanych do analizy, 6 badań dotyczyło porównania MPFF z PLC, natomiast pozostałe dotyczyły porównania hydroksyetylorutozydu (HER) z PLC. Nie zidentyfikowano badań typu H2H dla porównania MPFF z HER. Większość prac zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem. Jakość metodyczna większości prac wahała się od średniej (3/5 pkt) do dobrej (4/5 pkt) w skali Jadad. Okres interwencji wynosił od 4 do 26 tygodni.

OŻ

Spośród 12 RCT zakwalifikowanych do analizy, 5 badań dotyczyło porównania MPFF z PLC lub odstąpieniem od doustnego leczenia flebotropowego (BLF), natomiast pozostałe dotyczyły porównania pentoksyfiliny (PXF) z PLC/BLF. Nie zidentyfikowano badań typu H2H dla porównania MPFF z PXF. Większość prac zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem. Wiarygodność metodyczna

prac, oceniana w skali Jadad większości prac znalazła się w przedziale od średniej (3/5 pkt) do wysokiej (5/5 pkt). Okres interwencji wynosił 8 lub 24 tygodni.

■ Wyniki analizy klinicznej dla PNŻ

Wyniki dla porównania MPFF z PLC/BLF

Wyniki analizy statystycznej wykazały istotną statystycznie przewagę MPFF nad PLC w zakresie:

- obiektywnej oceny objawów choroby:
 - **zmniejszenia obwodu kostki** w 4- i 8-tyg. okresie interwencji (odpowiednio MD = -3,60 [-5,01; -2,19]; MD = -5,90 [-7,75; -4,05]),
 - **zmniejszenia obwodu łydki** w 4- i 8-tyg. okresie interwencji (odpowiednio MD = -2,30 [-3,69; -0,91], MD = -4,80 [-6,61; -2,99]),
- subiektywnej oceny objawów choroby w 8-tyg. okresie interwencji:
 - ustąpienia lub złagodzenia **uczucia ciężkich nóg** (OR = 4,20 [1,95; 9,03], NNT = 4 [3; 7]),
 - ustąpienia lub złagodzenia **obrzęku kończyn dolnych** (OR = 3,24 [1,41; 7,43]; NNT = 4 [3; 12]),
 - ustąpienia lub złagodzenia **bólu** (OR = 2,79 [1,26; 6,18]; NNT = 5 [3; 16]),
 - ustąpienia lub złagodzenia **dyskomfortu funkcjonalnego** (OR = 3,69 [1,81; 7,52]; NNT = 4 [3; 7]),
 - zmniejszania częstości **nocnych kurczy** (MD = -0,40 [-0,68; -0,12]),
 - zmniejszenia **zaczernienia/zasinienia** (WMD = -0,25 [-0,45; -0,05]),
 - zmniejszenia **uczucia gorąca** (MD = -0,40 [-0,68; -0,12]).
- ustąpienia lub złagodzenia **objawów zespołu troficznego** (OR = 23,59 [7,94; 70,13], NNT = 2 [2; 2]),
- zwiększenia **odsetka pacjentów z dobrym lub doskonałym efektem terapeutycznym** w opinii lekarza.

Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w zakresie parametrów objętościowych kończyny dolnej, parestezji, zmęczenia, odsetka pacjentów z dobrym lub bardzo dobrym efektem terapeutycznym w opinii pacjenta.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że MPFF w porównaniu z PLC nie zwiększa ryzyka AE ogółem, a także AE o charakterze łagodnym lub prowadzącym do utraty z badania. W żadnym z badań nie raportowano także informacji nt. SAE.

Wyniki porównania MPFF vs HER

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem, z wykorzystaniem metody Buchera wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MPFF a HER w odniesieniu do zmiany obwodu kostki (MD = 1,84 [-0,94; 4,61]) w 4-tyg. okresie interwencji, natomiast analiza w odniesieniu do zmiany obwodu łydki wskazała na przewagę HER nad MPFF (MD = 4,96 [0,83; 9,09]) w 4-tyg. okresie interwencji.

Wyniki porównawczej analizy jakościowej wskazują, że obie analizowane terapie przyczyniają się w sposób istotny statystycznie do ustąpienia lub złagodzenia objawów przewlekłej niewydolności żylny w 8-tyg. okresie interwencji. W przypadku MPFF było to ustąpienie lub złagodzenie: **uczucia ciężkości nóg, obrzęku/opuchnięcia, bólu, dyskomfortu funkcjonalnego, zespołu troficznego oraz zmniejszenie nasilenia: nocnych kurczów, uczucia gorąca, zaczernienia/zasinienia**. Z kolei w przypadku HER obserwowano złagodzenie: **nocnych kurczów, zmęczenia oraz zmniejszenie całkowitego nasilenia objawów choroby**. W opinii lekarza dobre lub bardzo dobre efekty leczenia istotnie statystycznie częściej doświadczają

pacjenci stosujący MPFF niż PLC. W opinii pacjentów dobre lub bardzo dobre wyniki leczenia częściej doświadczają chorzy leczeni HER niż PLC.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że obie terapię cechują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Stosowanie ich nie zwiększa ryzyka wystąpienia AE ogółem, jak również AE prowadzących do utraty z badania. W żadnym z badań nie raportowano także informacji nt. SAE.

■ Wyniki analizy klinicznej dla OŻ

Wyniki dla porównania MPFF vs PLC/BLF

Wyniki analizy statystycznej wykazały istotną statystycznie przewagę MPFF nad PLC w zakresie:

- **odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem** o wyjściowej średnicy ≤ 10 cm w 8- i 24-tyg. okresie interwencji (odpowiednio: OR = 2,45 [1,38; 4,35], NNT = 9 [6; 22]; OR = 2,70 [1,77; 4,13], NNT = 5 [4; 8]),
- **zmniejszenia powierzchni owrzodzenia** w 24-tyg. okresie interwencji (WMD = -0,81 [-1,48; -0,13]),
- **odsetka pacjentów, z dobrym lub doskonałym efektem terapeutycznym** w opinii lekarza (OR = 3,39 [1,55; 7,44]; NNT = 5 [3; 12]),
- **zmniejszenia uczucia ciężkości nóg** (OR = 0,19 [0,04; 0,91]; NNT = 8 [4; 49]),
- **zmniejszenia uczucia dyskomfortu**, towarzyszącego chorobie w 24-tyg. okresie interwencji ($p < 0,01$).

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych, takich jak: czas do wyleczenia owrzodzenia, częstość hospitalizacji, czas trwania hospitalizacji, ocena ogólna leczenia wg pacjenta, objawy choroby – ból i nocne kurcze.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że MPFF zwiększa statystycznie istotnie ryzyko zdarzeń niepożądanych (OR = 1,77 [1,02; 3,07]), nie odnotowano jednak żadnych działań niepożądanych, które byłyby specyficznie związane z terapią. W żadnym z badań nie raportowano także informacji nt. zdarzeń niepożądanych o charakterze ciężkim.

Wyniki dla porównania MPFF z PXF

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem, z wykorzystaniem metody Buchera wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MPFF a PXF w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem o wyjściowej średnicy ≤ 10 cm, zarówno w 8-, jak i 24-tyg. okresie interwencji (odpowiednio OR = 1,19 [0,43; 3,26]; OR = 1,03 [0,51; 2,10]). Nie stwierdzono także różnic pomiędzy obiema opcjami terapeutycznymi w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem (OR = 1,62 [0,69; 3,82]).

Wyniki porównawczej analizy jakościowej wykazały, że obie terapie przyczyniają się także do zmniejszenia powierzchni owrzodzenia, a efekty terapeutyczne po ich zastosowaniu oceniane są przez lekarzy jako dobre lub doskonałe. Zarówno MPFF, jak i PXF nie wykazują wpływu na zmniejszenie bólu związanego z chorobą. Żadna z terapii nie zwiększa ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z terapią. W przypadku pozostałych punktów końcowych analiza porównawcza nie była możliwa.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa potwierdzają obserwowany w badaniach klinicznych korzystny profil bezpieczeństwa zmikronizowanej postaci diosminy. Nie odnaleziono żadnych alertów ani komunikatów – wydanych przez agencje monitorujące bezpieczeństwo produktów leczniczych (URPL, FDA, EMA, MHRA) – wskazujących na istotne zagrożenie dla pacjentów stosujących ww. lek.

■ Wnioski końcowe

W populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną stosowanie zmikronizowanej postaci diosminy przyczynia się do ustąpienia lub złagodzenia objawów choroby, takich jak: obrzęk, uczucie ciężkich nóg, ból, dyskomfort funkcjonalny, nocne kurcze, zaczerwienienie/zasinienie, uczucie gorąca, zespół troficzny, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Z kolei w populacji z owrzodzeniami żylnymi, stosowanie zmikronizowanej postaci diosminy przyczynia się do całkowitego wygojenia owrzodzeń o wyjściowej średnicy do 10 cm, zmniejszenia powierzchni owrzodzenia oraz zmniejszenia dyskomfortu towarzyszącego chorobie przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Jednocześnie zebrane dane wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną zmikronizowanej postaci diosminy i HER oraz PXF odpowiednio w populacji z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zmikronizowanej postaci diosminy, tj. produktu leczniczego Diohespan stosowanego w leczeniu:

- objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych, takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki,
- owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych, jako uzupełnienie innych metod terapii.

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia tabela poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia
PNŻ	
Populacja	Pacjenci dorośli z przewlekłą niewydolnością krążenia żylnego kończyn dolnych, takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki
Interwencja	Zmikronizowana postać diosminy* (Diohespan) podawana doustnie w dawce 1000 mg/dobę
Komparator	1 Hydroksyetylorutozyd* podawany doustnie w dawce 1000 mg/dobę (po ustąpieniu objawów w dawce podtrzymującej 500 mg/dobę)
	2 PLC* / brak doustnego leczenia flebotropowego*
Punkty końcowe	<ol style="list-style-type: none"> 1. hospitalizacje (liczba hospitalizacji, czas ich trwania), 2. objawy podmiotowe (np. ból nóg, uczucie ciężkości nóg, nocne kurcze, opuchlizna, dyskomfort w funkcjonowaniu, uczucie gorąca), 3. redukcja obwodu kostki (cm), 4. redukcja obwodu łydki (cm), 5. jakość życia, 6. parametry objętościowe stóp, 7. czas do przejścia choroby w bardziej zaawansowane stadium. 8. bezpieczeństwo (np. AE, SAE, AE związane z leczeniem).
Metodyka badań	RCT; W przypadku braku badań typu H2H, kwalifikowano RCT o okresie interwencji i okresie raportowania danych umożliwiającym przeprowadzenie porównania pośredniego.
*Uwagi	Do analizy klinicznej kwalifikowane będą badania, w których ocenianą interwencję/komparatory stosowano łącznie z terapią uciskową - kompresjoterapią (np. bandaż elastyczny, pończochy uciskowe), co zostało jasno sprecyzowane w badaniu, lub też protokół badań nie wykluczał takiej możliwości.

Obszar	Kryteria włączenia
OŻ	
Populacja	Pacjenci dorośli z owrzodzeniami w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych
Interwencja	Zmikronizowana postać diosminy* (Diohespan) podawana doustnie w dawce 1000 mg/dobę
Komparator	1 Pentoksyfilina* podawana doustnie w dawce 1200 mg/dobę
	2 PLC* / brak doustnego leczenia flebotropowego*
Punkty końcowe	<ol style="list-style-type: none"> 1. liczba całkowicie wygojonych owrzodzeń, 2. zmiana powierzchni owrzodzenia (cm²), 3. czas do całkowitego wyleczenia owrzodzenia, 4. hospitalizacje (liczba hospitalizacji, czas trwania), 5. objawy podmiotowe (np. ból nóg, uczucie ciężkości nóg, nocne kurcze, opuchlizna, dyskomfort w funkcjonowaniu, uczucie gorąca), 6. czas do przejścia choroby w bardziej zaawansowane stadium. 7. bezpieczeństwo (np. AE, SAE, AE związane z leczeniem).
Metodyka badań	RCT; W przypadku braku badań typu H2H, kwalifikowano badania RCT o okresie interwencji i okresie raportowania danych umożliwiającym przeprowadzenie porównania pośredniego.
*Uwagi	Do analizy klinicznej kwalifikowane będą badania, w których ocenianą interwencję/komparatory stosowano łącznie z terapią uciskową - kompresjoterapią (np. bandaż elastyczny, pończochy uciskowe), co zostało jasno sprecyzowane w badaniu, lub też protokół badań nie wykluczał takiej możliwości. Ponadto włączane będą badania bez względu na stosowanie leczenia miejscowego owrzodzeń.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Populacja docelowa

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [1], preparat Diohespan jest wskazany w leczeniu:

- objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych, takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki;
- owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii;
- objawowym w przypadku nasilenia dolegliwości związanych z żylakami odbytu (hemoroidy).

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z objawami przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych, takimi jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki oraz pacjenci z owrzodzeniami w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych.

2.2. Definicja i etiopatogeneza

Przewlekła niewydolność żylna (PNŻ) to zespół objawów klinicznych związanych z wieloczynnikową etiologią, doprowadzającą do trwałego zaburzenia odpływu krwi z żył kończyn dolnych. Objawy choroby związane są z nadciśnieniem żylnym i zaburzeniami odpływu krwi żyłnej. [2]

U podstaw patofizjologii nadciśnienia żylnego leży niewydolność mechanizmów powrotu żylnego prowadząca do powstania zastoju żylnego. Wśród mechanizmów warunkujących prawidłowy powrót żylny wymienia się: ucisk na podeszwy splot żylny, pompę stawu skokowego, pompę mięśniową łydki, prawidłowo funkcjonujące zastawki żyłne, napięcie ścian żył, skurcz naczyń zależny od pozycji ciała, pulsację tętnic, ruchy przepony oraz siłę ssącą serca. Procesy patologiczne zachodzące w którymkolwiek z wymienionych mechanizmów mogą doprowadzić do rozwoju nadciśnienia żylnego w obrębie układu żylnego kończyn dolnych. W patofizjologii nadciśnienia żylnego największą rolę przypisuje się:

- niewydolności zastawek żylnych,
- zmianie elastyczności ścian żył,
- upośledzonej funkcji pompy mięśniowo-stawowej,
- zaburzeniom w mikrokrażeniu. [3]

Ważną, choć nie decydującą rolę odgrywają także czynniki genetyczne, hormonalne, enzymatyczne, tryb życia, czy upośledzenie odruchowego skurczu naczyń.

Upośledzenie sprawności układu żylnego może dotyczyć zarówno żył powierzchownych, jak i głębokich lub łączących je żył przesywających (perforatorów). Dominujące teorie podkreślają rolę

refluku żylnego w powstawaniu żylaków kończyn dolnych. Jest to patologiczne cofanie się krwi z układu głębokiego do powierzchownego, który powoduje powstanie w tym ostatnim układzie o podwyższonym ciśnieniu. Do powstania nadciśnienia żylnego prowadzą wszystkie czynniki doprowadzające do powstania zastoju żylnego. [3–5] Nadciśnienie żylnie odpowiedzialne jest za powstanie większości obserwowanych objawów PNŻ, tzn. obrzęków, teleangiektazji i żylaków czy owrzodzeń żylnych.

Istnieje kilka teorii tłumaczących rozwój PNŻ: teoria pułapki leukocytarnej, mankietów fibrynowych oraz nadlepkości krwi. [3]

Teoria pułapki leukocytarnej. Zwolnienie przepływu krwi żyłnej (zastój żylny) prowadzi do rozwoju zmian właściwości reologicznych krwi i przemieszczenia elementów morfotycznych krwi do ścian naczyń. Wywołuje to nasilenie agregacji płytek krwi, erytrocytów oraz fibrynogenu, prowadząc do tworzenia przyściennych zakrzepów. Zatrzymanie leukocytów (tzw. pułapka leukocytarne), ich aktywacja oraz przemieszczenie poza naczynie prowadzi z kolei do wzrostu lepkości krwi i nasilenia oporów przepływu. W uwięzionych leukocytach zachodzą niemitochondrialne procesy oddechowe połączone z uwolnieniem wolnych rodników tlenowych oraz enzymów litycznych. Śródbłonek naczyń zostaje uszkodzony, czego skutkiem jest wzrost przepuszczalności komórek śródbłonka z następującą ucieczką płynów, obrzękiem okołonacyniowym oraz zwięzieniem ścian naczyń włosowatych. Dodatkowo w naczyniach dystalnych mikrokrążenia rozwija się zakrzepica powodująca dalsze ograniczenie przepływu i pobudzenie kolejnych leukocytów. Z uszkodzonych komórek śródbłonka uwalniane są mediatory stanu zapalnego, takie jak histamina, serotonina, bradykinina czy prostaglandyna E2, które prowadzą do spotęgowania procesów niszczenia otaczających tkanek. [3]

Teoria mankietów fibrynowych. W warunkach zastoju żylnego fibrynogen, białko o silnych właściwościach drażniących, znajdujące się przy ścianie naczyń i przemieszczając się poza jego światło, uszkodza otaczające tkanki. Doprowadza to do pobudzenia odkładania fibrynogenu w postaci blaszek, zwanych mankietami. Mankiety fibrynowe zbudowane są, oprócz fibryny, z lamininy, fibrynektyny, kolagenu typu I i II, monocytów, makrofagów oraz leukocytów. Struktury te, zaburzając wymianę gazową, prowadzą do postępującego uszkodzenia tkanek. [3]

Teoria nadlepkości krwi. Podkreśla ona rolę nadlepkości krwi, wynikającej ze wzmożonego przenikania płynów z naczyń do otaczających tkanek, w tworzeniu mikro- i makrozakrzepów. Wynikiem tego procesu są również zaburzenia funkcji naczyń włosowatych oraz niedotlenienie tkanek prowadzące do ich uszkodzenia. Rozwijające się w przebiegu PNŻ zaburzenia w mikrokrążeniu odpowiedzialne są ponadto za uszkodzenie układu limfatycznego. W wyniku przekroczenia wydolności drenażu limfatycznego, gromadzący się płyn tkankowy prowadzi do powstania obrzęków. Obecność niewydolności, zarówno w układzie żylnym, jak i limfatycznym kończyn dolnych, jest zjawiskiem dodatkowo komplikującym przebieg choroby. [3]

Zaburzenie odpływu krwi żyłnej z kończyny ma bezpośredni wpływ na mikrokrążenie, prowadząc do upośledzenia wymiany gazowej, aktywacji reakcji zapalnej i zakrzepicy drobnych naczyń żylnych, wzrostu przepuszczalności śródbłonna i uformowania się obrzęku. [2]

Przewlekłą niewydolność żylną podzielić można na pierwotną, występującą częściej, oraz wtórną. O pierwotnej NŻ mówi się wówczas, gdy za jej patofizjologię odpowiadają pierwotne wady budowy ściany żył i zastawek żylnych (zalicza się do nich m.in. niewykształcenie lub niedorozwój zastawek żylnych lub złożone zespoły dysplazji naczyniowej). [6, 7] Wtórna postać PNŻ rozwija się jako następstwo przebytej zakrzepicy żyłnej, nowotworów żył i tkanek je otaczających, ucisku zewnętrznego czy przetoki tętniczo-żyłnej. [6]

2.3. Epidemiologia

PNŻ to choroba występująca powszechnie, szczególnie w krajach uprzemysłowionych i rozwijających się, w których dotyczy około 30–40% osób dorosłych. [8] Na podstawie badania epidemiologicznego, przeprowadzonego przez Jawienia i wsp. [9], które swoim zasięgiem objęło 40 095 kolejnych pacjentów zgłaszających się do lekarzy na skutek różnych dolegliwości, stwierdzono, że łącznie we wszystkich stadiach PNŻ, choroba ta dotyczy prawie połowy dorosłych Polaków, w tym 51% kobiet i 38% mężczyzn. Występowanie żylaków stwierdza się średnio u 34% badanych (36% kobiet i 28% mężczyzn).

Najcięższe stadium niewydolności żyłnej, występujące w postaci przewlekłego owrzodzenia żylnego, sprawia nadal wiele trudności leczniczych i pielęgnacyjnych. Czynne owrzodzenie żyłne w poszczególnych krajach występuje u 0,5 do 3,5% populacji. [10] W populacji polskiej czynne owrzodzenia stwierdza się u 0,5% dorosłych, natomiast leczone lub wygojone owrzodzenia u 1,5%. Nie zaobserwowano większej częstości występowania owrzodzeń żylnych wśród kobiet. [9] Współczynnik zapadalności dla owrzodzeń żylnych zawiera się w przedziale 150–180/100 tys. całej populacji i wzrasta do 300/100 tys. w przedziale wiekowym 61–70 lat oraz do 2000/100 tys. w wieku 80 lat. [11]

Precyzyjne określenie częstości występowania tej choroby nastęrcza wiele problemów z uwagi na fakt, iż w literaturze często opisywane są wybrane postacie PNŻ, tj. żylaki, owrzodzenia, zmiany troficzne. Ponadto dużym utrudnieniem są także rozbieżności w nazewnictwie i definiowaniu różnych stadiów PNŻ. [12] W związku z powyższym, nie oszacowano współczynnika zapadalności dla objawów PNŻ.

2.4. Czynniki ryzyka

Czynniki predysponujące do rozwoju PNŻ:

- wiek,
- płeć,

- ciąża,
- otyłość,
- czynniki genetyczne,
- długotrwała praca w pozycji stojącej lub siedzącej,
- obniżenie aktywności ruchowej prowadzące do spadku sprawności pompy mięśniowej,
- palenie tytoniu,
- niektóre leki, zwłaszcza hormonalne,
- zaburzenia w układzie krzepnięcia krwi (niedobór białek układu krzepnięcia, nowotwory). [2, 9, 13]

Ryzyko rozwoju niewydolności żylny wzrasta wraz z wiekiem, szczególnie po 50. r.ż. [9] Potwierdzają to wyniki badań przeprowadzone w USA, gdzie PNŻ dotyka 10% kobiet i 1% mężczyzn przed 30. r.ż., natomiast wśród osób w wieku 30–70 lat stwierdza się ją u 57% mężczyzn i 77% kobiet. [14, 15] Również w populacji polskiej, w grupie osób, które przekroczyły 50. r.ż. PNŻ dotyka więcej niż połowę badanych. [9]

Według większości badań, PNŻ dotyka kobiety znacznie częściej – nawet 2–6 razy w porównaniu z mężczyznami. [16, 17]

Wpływ ciąży na ryzyko powstania żylaków nie jest duży. Upatruje się go w działaniu hormonów, zwłaszcza progesteronu, na ściany żył, a także we wzroście objętości krwi krążącej w układzie żylnym oraz zmianach w układzie krzepnięcia krwi. U wielu kobiet żylaki uwidaczniają się tylko podczas ciąży i zanikają po porodzie. [2]

Otyłość i brak aktywności fizycznej zwiększają ryzyko rozwoju PNŻ, szczególnie u kobiet. [9, 18] Uważa się jednak, że zwiększona masa ciała jest raczej czynnikiem pogarszającym przebieg choroby niż jej pierwotną przyczyną. [15, 18]

Występowanie choroby żylakowej w rodzinie podaje wielu chorych, jednak nie udało się dotychczas zidentyfikować genu i sposobu dziedziczenia tej choroby. Dziedziczona liczba zastawek żyły odpiszczelowej, jakkolwiek osobniczo zmienna (od 3 do 18), może mieć wpływ jedynie na sprawność odpływu krwi z tej żyły. Genetycznej zależności podlega również skład biochemiczny ściany żył i struktura kolagenu. [2]

Powszechnie uznanym czynnikiem ryzyka jest długotrwała pozycja stojąca lub siedząca. [2]

U mężczyzn wykazano zależność pomiędzy współistnieniem żylaków a niskim poziomem aktywności ruchowej i paleniem papierosów. [2]

Związek między działaniem hormonów – estrogenów i progesteronu – a działaniem układu żylnego jest szeroko dyskutowany. Wpływ hormonów na funkcję żył obserwuje się zarówno podczas ciąży, jak i w czasie przyjmowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). [19, 20]

Estrogeny generalnie inicjują w naczyniach żylnych – zależne od endotelium – mechanizmy rozkurczowe. Sam mechanizm działania estrogenów ma najprawdopodobniej charakter zarówno receptorowy, jak i pozareceptorowy. Potwierdzono m.in., że estrogeny zmniejszają produkcję endoteliny 1 działającej naskurczowo, wpływają na funkcję kanału wapniowego – powodują usuwanie wapnia z komórek mięśniowych oraz zamykanie kanału, co doprowadza do rozkurczu naczynia. Podanie egzogennych estrogenów powoduje natomiast zwiększenie syntezy i uwalniania tlenu azotu. [21–23]

W badaniu Perrot-Appinat i wsp. (1995) obserwowano obecność receptorów progesteronowych w ścianie żyły odpiszczelowej u 92% kobiet i 80% mężczyzn oraz u wszystkich kobiet w wieku przedmenopauzalnym i u 80% kobiet po menopauzie. [24] Wynika z tego, że działanie progesteronu na żyły ma charakter receptorowy. Progesteron działa na żyły rozkurczająco i może przyspieszać uszkodzenie zastawek. Gęstość receptora progesteronowego w ścianach żył jest większa niż estrogenowego. [24]

Najczęstszą przyczyną uszkodzenia żyły jest wystąpienie skrzepu i proces rekanalizacji żyły, powodujący zniszczenie nie tylko ściany żyły, ale także jej zastawek. W rzadkich przypadkach niewydolność żylna spowodowana jest wrodzoną nieprawidłowością ściany żylniej, jej struktury, bądź obecnością przetoki pomiędzy tętnicą lub żyłą. [2]

Niektóre źródła jako czynnik ryzyka rozwoju PNŻ wskazują także skłonność do zaparć oraz utrudnione oddawanie stolca (będące często wynikiem spożywania pokarmów z małą zawartością błonnika), co również zwiększa ryzyko powstawania żylaków. Podwyższone ciśnienie śródbrzuszne, w trakcie defekacji, przenosi się przez żyły biodrowe na żyły kończyn dolnych, powodując stopniowe uszkodzenie ich zastawek. [2]

2.5. Rozpoznanie

Procesy patologiczne zachodzące w przebiegu PNŻ doprowadzają w konsekwencji do niewydolności zastawek żylnych. Przy wzroście ciśnienia z powodu, np. skurczu mięśni, dochodzi do patologicznego cofania się krwi z układu głębokiego do powierzchownego. Zjawisko to, noszące nazwę refluksu, wykorzystywane jest w diagnostyce PNŻ. Nowoczesne metody techniczne umożliwiają obecnie szczegółową diagnostykę PNŻ. Niemniej jednak wciąż bardzo istotnym narzędziem diagnostycznym pozostaje dokładny wywiad kliniczny, uzupełniony badaniami dodatkowymi. Należą do nich próby żyłne: objaw opukiwania (próba Schwartza), próba kaszlowa, próba Trendelenburga, próba Perthesa, próba Partta oraz próba Lintona, pomiar obwodu kończyny, oznaczenie współczynnika ABPI (ang. *ankle brachial pressure index*), badania czynnościowe oraz badanie ultrasonograficzne. [25–27]

- Wskaźnik ABPI

Definiowany jest jako iloraz wartości ciśnienia skurczowego krwi tętniczej mierzonego na wysokości stawu skokowego (tętnica grzbietowa stopy, tętnica piszczelowa tylna) i ramienia (tętnica ramienna)

i stosowany jest w celu wykluczenia tła tętniczego owrzodzeń podudzi oraz w celu potwierdzenia istnienia nadciśnienia w układzie żylnym kończyn dolnych. [25, 26]

- Badanie dopplerowskie metodą fali ciągłej

Służy do oceny układu żylnego powierzchownego i głębokiego kończyn dolnych oraz pozwala na stwierdzenie ewentualnego refluksu. Może być również wykorzystane dla określenia wskaźnika ABPI. Długość refluksu w układzie powierzchownym można określić w stopniach wg skali Hacha: dla żyły odpiszczelowej I–IV, a dla żyły odstrzałkowej I–III. W odniesieniu do układu głębokiego posłużyć się można 4-stopniową skalą Kistnera. Wadami badania dopplerowskiego metodą fali ciągłej jest: brak możliwości pewnej identyfikacji niewydolnego naczynia żylnego oraz jego morfologicznej oceny. [25, 26]

- Badanie dopplerowskie metodą podwójnego obrazowania (duplex)

Badanie to jest metodą bezpieczną, nieinwazyjną i bezbolesną, określaną mianem złotego standardu. Na podstawie badań dopplerowskich w większości przypadków możliwa jest pełna diagnostyka patologii naczyń układu żylnego kończyn dolnych, związanej z rozwojem owrzodzeń podudzi. [25, 26, 28] Badanie ultrasonograficzne układu żylnego kończyn dolnych przeprowadzane jest najczęściej u pacjentów w pozycji stojącej. Podczas badania możliwa jest ocena:

- morfologii i ścian naczyń żylnych,
- drożności pni naczyń żylnych,
- wydolności układu zastawkowego naczyń żylnych,
- precyzyjne określenie długości trwania patologicznego wstecznego przepływu krwi – refluksu z wykorzystaniem próby Valsalvy oraz ucisku obwodowego.

Uzupełnieniem badania dopplerowskiego metodą podwójnego obrazowania jest metoda kodowania przepływu kolorem oraz obrazowanie metodą triplex. [25, 26, 29, 30] Konwergencyjne badanie dopplerowskie metodą kodowania kolorem jest połączeniem badania dopplerowskiego z funkcją kodowania kolorem i metody power doppler (prezentacja mocy), która pozwala na obserwację wolnego przepływu z dużą dokładnością. [25]

Inne metody badań czynnościowych [25, 26]:

- flebografia – (inaczej wenografia) jest to badanie polegające na podaniu do żyły środka cieniującego (tzw. kontrastu), umożliwiające uwidocznienie jej światła i zobrazowanie na zdjęciu rentgenowskim, [31]
- bezpośredni (krwawy) pomiar ciśnienia żylnego,
- pletyzmografia żylna – pozwala na obliczenie zmian objętości krwi znajdującej się w kończynie dolnej,
- flebodynamometria – umożliwia ocenę zaawansowania zespołu pozakrzepowego na podstawie spadku ciśnienia żylnego,

- wolumetria – pozwala na określenie zmian objętości kończyn dolnych,
- termografia – wykrywająca emisję ciepła w zakresie spektrum elektromagnetycznego,
- kapilaroskopia – polegająca na mikroskopowej ocenie pętli włóscinkowych warstw odżywczych mikrokrążenia skóry, [32]
- oksymetria przezskórna (inaczej pulsoksymetria) – metoda przezskórnego oznaczania wysycenia krwi.

Wszystkie wymienione metody diagnostyczne są pomocne w ocenie stopnia niewydolności układu żylnego kończyn dolnych. Mogą one służyć do określenia zmian zarówno w samych naczyniach żylnych, jak również zjawisk zachodzących w obrębie tkanek będących następstwem PNŻ. Wprowadzenie do diagnostyki PNŻ ultrasonografii dopplerowskiej ograniczyło konieczność stosowania metod inwazyjnych. [3]

2.6. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Najbardziej rozpowszechnioną klasyfikacją przewlekłej niewydolności żylną jest klasyfikacja CEAP, umożliwiająca klasyfikację objawów klinicznych (C), etiologii (E), lokalizacji anatomicznej (A) i przyczyn patofizjologicznych (P) przewlekłej niewydolności żylną, a także pozwalająca liczbowo określić stopień zaawansowania choroby (w postaci skali punktowej). [33]

Tabela 2.
Klasyfikacja CEAP [33]

Klasyfikacja CEAP		
Objawy kliniczne (C)		
0	zmiany niewidoczne i niewyczuwalne	
1	teleangiektazje i żylaki siatkowate	
2	żylaki	
3	obrzęk	
4	zmiany skórne (A: przebarwienie, wyprysk, B: lipodermatosclerosis)	
5	wygojone owrzodzenie	
6	czynne owrzodzenie	
Etiologia (E)		
E _C	zespoły wrodzone	
E _P	zmiany pierwotne o nieznannej przyczynie	
E _S	zmiany nabyte (wtórne) ze znanych przyczyn	
Lokalizacja anatomiczna (A)		
A _S	żyły powierzchowne	1 teleangiektazje i żylaki siatkowate
		2 żyła odpiszczelowa powyżej kolana
		3 żyła odpiszczelowa poniżej kolana

Klasyfikacja CEAP		
		4 żyła odstrażkowa
		5 inne żyły powierzchowne
		6 żyła główna dolna
		7 żyła biodrowa wspólna
		8 żyła biodrowa wewnętrzna
		9 żyła biodrowa zewnętrzna
		10 żyły miednicy
A_D	żyły głębokie	11 żyła udowa wspólna
		12 żyła udowa głęboka
		13 żyła udowa powierzchowna
		14 żyła podkolanowa
		15 żyły głębokie podudzia
		16 żyły mięśniowe
A_P	żyły przesywające (perforatory)	17 żyły przesywające uda
		18 żyły przesywające podudzia
Przyczyny patofizjologiczne (P)		
P_R	refluks	
P_O	niedrożność	
P_{R,O}	refluks i niedrożność	

2.7. Objawy kliniczne

Do objawów PNŻ zalicza się:

- żylaki (teleangiektazje, siateczkowate poszerzenia żyłne, perły żylakowe),
- obrzęki kończyn dolnych (żylnolimfatyczne),
- rumień,
- sinicę,
- dolegliwości bólowe,
- uczucie ciężkości nóg,
- nocne kurcze mięśni,
- zespół niespokojnych nóg,
- świąd, mrowienie, pieczenie skóry kończyn dolnych,
- w końcowym etapie lipodermatosclerosis, zmiany troficzne i uszkodzenia skóry. [3]

Niezależnie od pierwotnej przyczyny warunkującej rozwój PNŻ, procesy patofizjologiczne zachodzące w jej przebiegu mogą doprowadzić do rozwoju owrzodzeń żylnych, które są objawem zaawansowanej niewydolności w układzie żylnym. [3]

2.8. Powikłania

Nieleczona przewlekła niewydolność żylna prowadzi do rozwoju powikłań, do których zalicza się:

- zakrzepicę żylną i stany zapalne układu żylnego,
- krwotok z żyłaka,
- zakażenia (m.in.: róża i róża nawrotowa). [34]

Zakrzepica żylna i stany zapalne układu żylnego

Zapalenie żył powierzchownych w żyłakach objawia się zlokalizowanym w miejscu wystąpienia zakrzepicy bólem, powrózkowatym stwardnieniem żyły, zapaleniem tkanek w jej sąsiedztwie. Nad żyłakiem zmienionym zapalnie skóra przybiera czerwono-brązowe zabarwienie, może być obrzęknięta, pogrubiła. [35]

U chorych z PNŻ nie ma charakterystycznego obrazu klinicznego zakrzepicy żył głębokich. Niektóre cechy, jak obrzęk czy ból, mogą ulec jedynie nieznacznemu nasileniu. Nawet potwierdzenie obecności lub nawrotowej zakrzepicy w żyłach głębokich uprzednio zmienionych w obrazie duplex scan jest niezwykle trudne, gdyż w przebiegu pierwotnego procesu dochodzi do utrwalonych zmian morfologicznych. [34]

Krwotok z żyłaka

Krwotok z żyłaka występuje samoistnie lub podczas niewielkiego urazu okolicy zmienionej troficznie. Obraz kliniczny jest zwykle dramatyczny, gdyż wynacznynieniu ulega znaczna ilość krwi żyłnej. Tak duża objętość utraconej krwi wynika z dużego nadciśnienia żylnego panującego w żyłach u chorego z PNŻ. Krwotok zazwyczaj nie jest poprzedzony bólem. [34]

Róża

Jest to zakażenie skóry i naczyń limfatycznych wywołane przez paciorkowce hemolizujące. Do inwazji tych bakterii wystarczy mikrouszkodzenie skóry. U chorych z PNŻ o wrota zakażenia jest niezwykle łatwo. Choroba rozpoczyna się zwykle osłabieniem, uczuciem rozbicia, do których wkrótce dołączają się dreszcze i wysoka gorączka. Zmiany na skórze mogą być widoczne dopiero po pewnym czasie. Pojawiają się w postaci charakterystycznego, żywoczerwonego zabarwienia skóry, z brzegami ostro odgraniczonymi od zdrowego obszaru. Skóra staje się pogrubiła, napięta, tkliwa na dotyk.

Pierwotny obszar poszerza się, wypuszczając wypustki również ostro odgraniczone od skóry nieobjętej zapaleniem. Część chorych skarży się na ból w pachwinie, a badaniem palpacyjnym można wyczuć powiększone węzły chłonne tej okolicy. U wielu chorych epizody róży mają tendencję do nawrotu. Doprowadza to do dalszego natężenia nasilenia się obrzęku o obrzęk limfatyczny. Nawrotowa róża może doprowadzić do masywnego obrzęku i słoniowatości. [34]

2.9. Leczenie

Leczenie przewlekłej niewydolności żylniej to proces obejmujący wiele elementów składających się na całościowe podejście do pacjenta. Stosowanie wielu zróżnicowanych metod, które często uzupełniają się wzajemnie, powinno przyczynić się do złagodzenia dolegliwości pacjenta oraz opóźnienia postępu choroby. [36] Głównym celem leczniczym jest obniżenie lub zniesienie nadciśnienia żylnego, które leży u podstaw PNŻ. W ramach leczenia przewlekłej niewydolności żylniej kończyn dolnych wyróżnia się leczenie zachowawcze oraz leczenie inwazyjne.

Leczenie zachowawcze

W skład leczenia zachowawczego wchodzi:

- zmiana stylu życia;
- kompresjoterapia;
- drenaż limfatyczny;
- farmakoterapia.

W profilaktyce i leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej kończyn dolnych zasadnicze znaczenie przypisuje się aktywności fizycznej. Wpływa ona na obniżenie ciśnienia żylnego, zwiększa powrót żylny i nasila reabsorpcję płynu tkankowego. [37] Zaleca się także zachowanie odpowiedniej pozycji w czasie pracy, zwłaszcza unikanie długotrwałego stania i siedzenia z nogami zgiętymi pod kątem prostym w stawach kolanowych i biodrowych, ergonomiczne stanowisko pracy z pochylonym oparciem krzesła, podnózek pod stopy. [38] W ramach leczenia zachowawczego zaleca się umiarkowaną aktywność fizyczną taką jak jogging w obuwiu tłumiącym wstrząsy, pływanie, jazda na rowerze, taniec oraz codzienne ćwiczenia kończyn dolnych. [38]

Szeroko stosowaną metodę leczenia zachowawczego niewydolności żylniej stanowi kompresjoterapia (ang. *compression therapy*). W skład której wchodzi:

- opaski uciskowe;
- pończochy uciskowe;
- masaż pneumatyczny przerywany i sekwencyjny.

Uzasadnieniem dla korzystania z terapii uciskowej jest zwiększenie prędkości przepływu krwi żylniej, które wpływa na poprawę refluksu żylnego a tym samym może przyczynić się do zmniejszenia obrzęku kończyn dolnych. [39, 40] Leczenie uciskowe jest wykorzystywane zarówno w profilaktyce jak i w zwalczaniu objawów PNŻ, a także jako element zwalczania przewlekłych żylnych owrzodzeń podudzi oraz jako niezbędny element po leczeniu inwazyjnym. W tym celu stosowane są opaski (bandaże) elastyczne o małej i dużej rozciągliwości oraz pończochy elastyczne. [36] Pończochy uciskowe zapobiegają zaleganiu krwi w żyłach powierzchownych i wspomagają działanie pompy mięśniowej, obniżają ciśnienie krwi oraz zapobiegają niekorzystnym zmianom w mikrokrażeniu. [38] Wyroby pończosznice są tak skonstruowane, aby ucisk na nogę przez nie wywierany, był największy nad kostką i stopniowo zmniejszał się ku górze. W ten sposób krew żylna z łatwością odpływa z nóg

do serca. Pończochy takie hamują więc postęp choroby i wyraźnie zmniejszają dolegliwości wywołane niewydolnością żył. Siłę ucisku wywieranego na nogę w okolicy kostek dobiera lekarz indywidualnie dla każdego chorego, kierując się stopniem niewydolności żyłnej. W celu dobrania pończochy dokonuje się pomiaru obwodu kończyny i jej wysokości. Ograniczeniem tej metody jest konieczność stałego jej stosowania. Zdarza się brak akceptacji pończoch uciskowych ze względów estetycznych i ich nietolerancja w okresie letnim. [36]

Zaletą stosowania terapii kompresyjnej jest możliwość stosowania u większości pacjentów – wyjątek stanowią pacjenci z ciężką niewydolnością tętnic obwodowych, u których stwierdza się współczynnik ABPI < 0,5. Przeciwwskazaniami do stosowania kompresjoterapii są:

- ostre zapalenie skóry i tkanki podskórnej;
- choroby skóry z wysiękiem;
- zaawansowana niewydolność serca;
- źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- zniekształcenia kończyny uniemożliwiające uzyskanie precyzyjnego ucisku.

Pacjentom z przeciwwskazaniami do stosowania terapii kompresyjnej zaleca się alternatywną metodę tzw. przerywaną kompresję pneumatyczną (ang. *intermittent pneumatic compression*, IPC), która polega na wykonywaniu cyklicznego ucisku kończyny za pomocą dwuwarstwowego rękawa napełnionego powietrzem do ciśnienia ustalonego przez automatycznie sterowaną pompę. [41]

W niewydolności żyłnej jako leczenie zachowawcze stosuje się także fizjoterapię, do której zalicza się głównie: masaż ręczny, drenaż limfatyczny oraz leczenie uzdrowiskowe. [42]

Leczenie zachowawcze owrzodzeń żylnych jak i żylaków powstałych na skutek niewydolności żyłnej obejmuje także leczenie farmakologiczne. Ze względu na duże zróżnicowanie pod względem objawów, stopnia zaawansowania, rodzaju patologii, klinicznej manifestacji PNŻ czy uwarunkowań natury psychospołecznych, farmakoterapia może odgrywać różną rolę: od zasadniczej do jedynie wspomagającej leczenie. Celem farmakoterapii jest przede wszystkim zapobieganie zmianom w składzie krwi, zmniejszenie lepkości krwi, poprawa drenażu limfatycznego oraz ochronne działanie na makrokrążenie (zastawki żyłnej). [43] Dzięki temu dochodzi do zmniejszenia uczucia „ciężkich nóg”, pieczenia, mrowienia, parestezji czy kurczów nocnych, obrzęków.

Farmakoterapia obejmuje stosowanie leków flebotropowych, które osłabiają makrokrążeniowe zmiany w ścianie żyłnej powodujące żyłne zaburzenia hemodynamiczne prowadzące do nadciśnienia żylnego. Wśród wskazań do stosowania leków flebotropowych wymienia się:

- subiektywne objawy przewlekłej niewydolności żyłnej (obrzęk, ból, uczucie ciężkości kończyn dolnych, kurcze nocne, uczucie niespokojnych nóg);
- niewielkie żylaki;
- zespół pozazakrzepowy;
- objawy niewydolności żyłnej związane z ciążą;
- przewlekłe żyłne owrzodzenia podudzi. [43]

Leki flebotropowe są heterogenną grupą leków pochodzenia roślinnego lub syntetycznego, do których zalicza się następujące kategorie leków:

- benzopirony;
- saponiny;
- wyciągi z innych roślin;
- produkty syntetyczne.

W poniższej tabeli zestawiono klasyfikację leków flebotropowych stosowanych w przewlekłej niewydolności żylniej podudzi.

Tabela 3.
Klasyfikacja leków flebotropowych [26, 44]

Leki flebotropowe	
Produkty naturalne	
Benzopirony	a-benzopirony: <ul style="list-style-type: none"> • Umbelliferon • Kumaryny • Eskuletyn • Dikumarol (doustne antykoagulanty) g-benzopirony (flawonoidy): <ul style="list-style-type: none"> • Flawony i flawonole: diosmina, diosmentin, rutyna i pochodne, O-(b-hydroksyetyl) rutozydy (HER lub okserutyny) • Flawany i flawanony: hesperydyna, hesperytyna, katechina
Saponiny	<ul style="list-style-type: none"> • Escyna, wyciągi z kasztanowca • Ruskozydy — wyciągi z Ruscus
Wyciągi z innych roślin	<ul style="list-style-type: none"> • Antocyjanosydy — wyciągi z jeżyn • Proantocyjanidole — wyciągi z pestek winogron • Gingko biloba
Produkty syntetyczne	
<ul style="list-style-type: none"> • Tribenozyd • Dobesylan wapnia • Naftazon • Benzaron 	

Leki flebotropowe to grupa preparatów o nie do końca poznanym mechanizmie działania. Mogą one oddziaływać na mikrokrążenie poprzez blokowanie przylegania i aktywacji leukocytów, hamowanie uwalniania mediatorów zapalnych, zmniejszenie przepuszczalności i kruchości naczyń włosowatych, zmniejszanie lepkości krwi oraz poprawę dostarczania tlenu do tkanek. W przypadku diosminy, jej działanie polega na uszczelnianiu naczyń w mikrokrążeniu oraz wywieraniu działania przeciwzapalnego, hamującego, uwalnianie mediatorów procesu zapalnego. Ponadto, diosmina poprawia odpływ chłonki wskutek zmniejszenia przekroju naczyń, obniżenia ciśnienia limfatycznego, zwiększenia liczby czynnych naczyń limfatycznych i przyspieszenia przepływu chłonki. [42, 45]

Diosmina obecna jest na rynku w dwóch postaciach – zmikronizowanej i niezmikronizowanej. Pierwszy w Europie preparat niezmikronizowanej diosminy został wprowadzony na rynek w 1971 roku. Badania prowadzone nad farmakokinetyką leku doprowadziły do opracowania zmikronizowanej

postaci leku, o lepszym stopniu wchłaniania z przewodu pokarmowego, zwiększając tym samym skuteczność terapeutyczną. [46]

Zgodnie z informacjami zawartymi w Farmakopei Europejskiej (wersja 7.0) [47], diosmina obecna w produktach leczniczych zawiera w sumie ok. 10% zanieczyszczeń pochodnymi flawonoidowymi w przeliczeniu na hesperydynę. Zgodnie z powyższym, w przypadku produktów leczniczych, których moc wynosi co najmniej 500 mg diosminy, zapis składu frakcji flawonoidowej przedstawiany jest w formie 500 mg diosminy (90%) lub 450 mg diosminy + 50 mg zanieczyszczeń diosminy w przeliczeniu na hesperydynę (w APD zastosowany został uproszczony zapis: 450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny). Sama hesperydyna nie ma natomiast monografii w Farmakopei Europejskiej oraz nie jest traktowana jako substancja czynna produktów leczniczych zawierających diosminę, a jedynie jako zanieczyszczenie.

Zaliczane do flawonoidów pochodne rutyny wykazują działanie osłaniające wobec ścian naczyń włosowatych. Poprzez zmniejszanie przepuszczalności małych naczyń wpływają także na ograniczenie obrzęków, powodując tym samym zwiększenie elastyczności i napięcia naczyń krwionośnych. [43] Wpływ na drobne naczynia włosowate wykazuje także eskulina, która dzięki hamowaniu aktywności hialuronidazy poprawia szczelność i elastyczność naczyń. Ponadto działanie przeciwsiędkowe, przeciwobrzękowe i zwiększające kurczliwość naczyń żylnych wykazuje escyna, czynny biologicznie składnik owoców kasztanowca. [43]

Preparaty syntetyczne charakteryzują się działaniem przeciwwysiękowym, przeciwzapalnym, a także zwiększają dynamikę krążenia i zmniejszają zastój krwi żyłnej. Przykładem produktu syntetycznego jest dobesylan wapnia, który poprawia czynność śródbłonna naczyń, zwiększa opór naczyń włosowatych i zmniejsza ich przepuszczalność. Zmniejsza także nadmierną lepkość krwi i osocza oraz hamuje rozpad kolagenu. Usprawnia mikrokrążenie i pośrednio zwiększa drenaż limfatyczny. [43]

Leki flebotropowe stosowane zewnętrznie mają najczęściej postać kremów i żeli, a poprzez wchłanianie wywierają efekt zmniejszający głównie subiektywne odczucia pacjenta. Stosując je, należy zachować ostrożność zwłaszcza u pacjentów ze zmianami skórnymi w przebiegu owrzodzeń żylnych podudzi, ponieważ prawdopodobieństwo wywołania nadwrażliwości kontaktowej jest większe. Częstym powikłaniem leczenia miejscowego jest alergiczny wyprysk skórny. [43]

Leczenie zachowawcze pacjentów zakwalifikowanych jako C5–C6 według klasyfikacji CEAP, czyli pacjentów z owrzodzeniami obejmuje także stosowanie opatrunków. Na rynku dostępne są różne rodzaje materiałów opatrunkowych, w tym opatrunki hydrokoloidowe, piankowe, alginianowe, hydrożelowe. Przegląd 42 randomizowanych badań klinicznych z udziałem ponad 1000 pacjentów pozwala stwierdzić, że nie istnieją dowody naukowe wykazujące przewagę któregoś z rodzajów opatrunków w odniesieniu do liczby wygojonych owrzodzeń. [41] Wybór opatrunku stosowanego w leczeniu owrzodzeń żylnych podudzi winien zostać oparty na koszcie, łatwości stosowania, preferencji pacjenta i lekarza. [48]

Leczenie owrzodzeń żylnych podudzi powstałych na skutek przewlekłej niewydolności żylną obejmuje także stosowanie pentoksyfiliny, leku z grupy metyloksantyn. Pentoksyfilina zwiększa przepływ krwi przez naczynia kończyn oraz naczynia mózgowe, a także zmniejsza lepkość krwi i zmienia metabolizm krwinek czerwonych. Badania wskazują, że stosowanie pentoksyfiliny w połączeniu z kompresją wykazuje wyższą skuteczność wyrażoną stopniem gojenia się ran w porównaniu do samej kompresjoterapii. [49]

Leczenie inwazyjne

Oprócz metod zachowawczych stosowanych w leczeniu przewlekłej niewydolności żylną stosuje się także metody inwazyjne. Do inwazyjnych metod leczenia żylaków kończyn dolnych należą:

- wysokie podwiązanie żyły odpiszczelowej;
- usunięcie (ang. *stripping*) żyły odpiszczelowej (podskórne usunięcie żyły na całej długości, przy użyciu giętkiej sondy przeprowadzonej przez światło żyły);
- skleroterapia (polega na podaniu do światła żyły drogą iniekcji środka, który spowoduje jej zamknięcie);
- selektywne podwiązanie niewydolnych żył przesywających;
- endoskopowe lub otwarte podpowięziowe przecięcie żył przesywających;
- kriochirurgia żylaków (wymrażanie żylaków kończyn dolnych);
- naprawa zastawek żylnych;
- przeszczep odcinka żyły;
- zakładanie opaski na żyły z niewydolnymi zastawkami (ang. *banding*). [43]

Do najnowszych metod leczenia żylaków kończyn dolnych zalicza się:

- termoablację falami o częstotliwości radiowej (jest nowoczesną metodą leczenia niewydolnych naczyń żylnych, polegającą na zamykaniu chorych żył przy użyciu urządzenia EVRF (ang. *Endo Venous Radio Frequency*) emitującego fale o częstotliwości fal radiowych);
- wewnątrzżylną koagulację laserem (nakłucie żyły i umiejscowienie w niej w odpowiednim miejscu cienkiego włókna laserowego – światłowodu, który emitując ciepło powoduje zamykanie się niewydolnej żyły);
- flebektomię wspomaganą mechanicznie (polega na usunięciu żylaków i pni żylnych biegnących podskórnie, za pomocą specjalnych haczyków i kleszczyków z małych, licznych cięć skórnych);
- piankę obliterującą (polega na podaniu spienionego środka obliterującego drogą iniekcji pod kontrolą USG do światła żyłaka, powoduje to trwalsze zamknięcie żył, także żył większych. [43]

Niewydolność układu powierzchownego jest, obok przewlekłej niewydolności żył głębokich, odpowiedzialna za powstanie owrzodzeń goleni. Potwierdza to poprawa warunków hemodynamicznych krążenia żylnego po podwiązaniu ujścia odpiszczelowo-udowego i usunięciu niewydolnej żyły odpiszczelowej i odstrzałkowej. Jednakże u większości chorych z owrzodzeniem żylnym goleni trudno jest przypisać przyczynę zaburzeń hemodynamicznych jedynie niewydolności żył układu powierzchownego. Stąd też, w operacyjnym leczeniu owrzodzeń żylnych wskazane jest łącznie

z usunięciem niewydolnych żył powierzchownych podwiązanie niewydolnych perforatorów. [50] Operacja ta znosi nadciśnienie żyłne, a tym samym umożliwia skuteczne wygojenie owrzodzenia. Obok klasycznego zabiegu wysokiego podwiązania i odcinkowego usunięcia niewydolnej żyły odpiszczelowej, w ostatnich latach znaczną popularność zyskało zaopatrywanie układu powierzchownego metodami ablacji termicznej. Wewnątrzżylna terapia laserowa (ang. *endovenous laser therapy*, EVLT) zamyka żyłę odpiszczelową energią termiczną emitowaną przez światło laserowe. Także ciepło wykorzystywane jest w termoablacji energią emitowaną przez fale o częstotliwości radiowej (ang. *radiofrequency ablation*). Obie techniki charakteryzują się wysoką skutecznością (zamknięcie żyły odpiszczelowej), którą potwierdzono w kilkuletnich obserwacjach. [50] Zamknięcie żyły odpiszczelowej za pomocą skleroterapii piankowej, mimo wysokiej skuteczności, zostaje aktualnie wypierane przez metody termoablacyjne, ale leczenie obliteracyjne nadal znajduje zastosowanie w leczeniu miejscowym żylaków. Do zamknięcia niewydolnych żył przeszywających zaleca się ich podpowięziowe endoskopowe chirurgiczne przecięcie, a także celowaną (pod kontrolą USG) skleroterapię oraz termoablację. Rozległe zabiegi chirurgiczne układu głębokiego, pomostowanie omijające niedrożność, przeszczepy zastawek żylnych, są obecnie wykonywane w wyjątkowych przypadkach. Nową opcją leczniczą jest także wewnątrznaczyniowe leczenie zespołu pozakrzepowego, zwłaszcza zwężeń i niedrożności układu głębokiego. Angioplastyka balonowa i wszczepienie stentu do żyły biodrowej poszerza możliwości lecznicze, ale ostateczne ugruntowanie metody wymaga dalszych badań i obserwacji długoterminowych. [50]

Ostatnią opcją postępowania zabiegowego jest zastosowanie przeszczepu skóry celem przyspieszenia gojenia owrzodzenia. Skuteczność zabiegu zależy od właściwego przygotowania rany, dla zapewnienia optymalnych warunków wygojenia się przeszczepu. Najczęściej stosuje się przeszczep skóry pośredniej grubości. Płat skóry pobrany (najczęściej z uda) za pomocą dermatomu, nacina się w postać siatki specjalnym przyrządem zwanym siatkownicą, nakłada i przyszywa na chirurgicznie oczyszczone owrzodzenie. [50]

W ramach leczenia zaawansowanych owrzodzeń żylnych podudzi stosuje się także rekombinowane czynniki wzrostu, takie jak płytkopochodny czynnik wzrostu beta (PDGF-beta, bekaplermin), czynnik wzrostu granulocytów/makrofagów (GM-CSF), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF) oraz substytuty skóry zawierające preparaty keratynocytów, fibroblastów z białkami macierzy pozakomórkowej (HP802-247, Apligraf®, Dermagraft®, Integra®). Badania kontrolowane I i II fazy wskazują na możliwe przyspieszenie gojenia się owrzodzeń przy zastosowaniu w opatrunku PDGF-beta czynnika wzrostu keratynocytów czy GM-CSF podawanego śródskórnym. [50] Odpowiedniki ludzkiej skóry, aplikowane na owrzodzenie żyłne, stosowane łącznie z kompresjoterapią, wykazują przewagę nad kompresjoterapią. Skuteczność mierzona odsetkiem owrzodzeń, które uległy wygojeniu jest szczególnie widoczna w odniesieniu do owrzodzeń głębokich, o powierzchni przekraczającej 1 cm², oraz utrzymujących się powyżej 6 miesięcy. Miejscowe podawanie czynników wzrostowych nadal znajduje się w fazie eksperymentu klinicznego, ograniczeniem w szerszym użyciu substytutów skóry jest wysoka cena preparatów. Istnieją również opisy przyspieszonego gojenia się owrzodzeń przy

miejscowym stosowaniu ludzkiej błony owodniowej, natomiast dotychczasowe doświadczenia wskazują na brak efektów klinicznych związanych ze stosowaniem preparatów płytek krwi. [50]

3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

3.1. Charakterystyka ocenianej interwencji

3.1.1. Zmikronizowana postać diosminy (Diohespan)

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: C05CA03. Leki ochraniające ścianę naczyń, bioflawonoidy.[1]

Mechanizm działania: Diosmina zwiększa napięcie żyłne i działa ochronnie na naczynia. Na poziomie naczyń żylnych zmniejsza rozszerzalność żył oraz zastój żylny. Na poziomie mikrokrążenia zmniejsza zaś przepuszczalność włośniczek. [1]

Wskazania do stosowania: Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki oraz leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych, jako uzupełnienie innych metod terapii. Jako dodatkowe wskazanie produktu diosminy wymienia się leczenie objawowe w przypadku nasilenia dolegliwości związanych z żylakami odbytu (hemoroidy). [1]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [1]

Dawkowanie i droga podania: Lek podawany doustnie. Zarówno w przypadku leczenia przewlekłej niewydolności żylny jak i owrzodzeń żylnych zaleca się stosowanie 1 tabletki (1000 mg) raz na dobę podczas posiłku. [1]

Zdarzenia niepożądane: Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) raportowano biegunkę, niestrawność, nudności, wymioty, zawroty głowy, ból głowy, złe samopoczucie, wysypkę, świąd, pokrzywkę. [1]

Status rejestracyjny: Produkt Diohespan otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski w dniu 26.02.2014 r. [51]

Status refundacyjny: Produkt leczniczy Diohespan nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [52]

3.1.2. Zmikronizowana postać diosminy (Detralex)

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: C05CA03. Leki ochraniające ścianę naczyń, bioflawonoidy. [53]

Mechanizm działania: Diosmina zwiększa napięcie żyłne i działa ochronnie na naczynia. Na poziomie naczyń żylnych zmniejsza rozszerzalność żył oraz zastój żylny. Na poziomie mikrokrążenia zmniejsza zaś przepuszczalność włósniczek i zwiększa ich opór. Na poziomie limfatycznym zwiększa przepływ limfy. [53]

Wskazania do stosowania: Przewlekła czynnościowa i organiczna niewydolność krążenia żylnego kończyn dolnych: uczucie ciężkości nóg, ból, nocne kurcze, leczenie zmian troficznych, w tym owrzodzeń żylnych. Jako dodatkowe wskazanie produktu leczniczego Detralex wymienia się leczenie objawowe w przypadku nasilenia dolegliwości związanych z żyłakami odbytu [53]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [53]

Dawkowanie i droga podania: Lek podawany doustnie. Zarówno w przypadku leczenia przewlekłej niewydolności żylnych jak i owrzodzeń żylnych zaleca się stosowanie 1 tabletki (500 mg) dwa razy na dobę podczas posiłku. [1]

Zdarzenia niepożądane: Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Zdarzenia niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: biegunka, niestrawność, nudności, wymioty. [53]

Status rejestracyjny: Produkt Detralex był dostępny na terytorium Polski do 2009 r. Po odmownej decyzji dotyczącej przedłużenia pozwolenia do obrotu, produkt Detralex jest dostępny na terytorium Polski na zasadach importu równoległego. [54]

Status refundacyjny: Obecnie nie jest on finansowany ze środków publicznych. [52]

3.2. Charakterystyka komparatorów

3.2.1. Pentoksyfilina (Agapurin SR 400, Agapurin SR 600, Polfilin prolongatum)

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecana dawka doustnej pentoksyfiliny w leczeniu owrzodzeń żylnych wynosi 1200 mg/dobę. [55, 56] Niniejsza charakterystyka została sporządzona w oparciu o zapisy ChPL produktów, których schemat dawkowania odpowiada zaleceniom wytycznych praktyki klinicznej. Następujące produkty pentoksyfiliny zarejestrowane w Polsce (wydawane z przepisu lekarza), których schemat dawkowania był inny niż ww. lub dla których ustalenie schematu dawkowania nie było możliwe ze względu na brak ChPL to: Agapurin,

Polfilin, Trental. Apo-Pentox 400 SR, Trental 400, Agapurin 600 Retard, Agapurin Retard, PentoHEXAL 600 Retard, Pentoxifylline-1 A (Dartelin retard).

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: C04AD03. Leki rozszerzające naczynia obwodowe, pochodne puryny. [57–59]

Mechanizm działania: Pentoksyfilina zwiększa zaburzoną elastyczność erytrocytów i hamuje ich agregację, zmniejsza agregację płytek krwi, zmniejsza stężenie fibrynogenu, przyleganie leukocytów do śródbłonna, aktywację leukocytów i następcze uszkodzenia śródbłonna oraz zmniejsza lepkość krwi. Pentoksyfilina poprawia mikrokrążenie dzięki zwiększeniu płynności krwi i działaniu przeciwzakrzepowemu. [57–59]

Wskazania do stosowania: Zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego i tętniczo-żylnego spowodowane miażdżycą, cukrzycą, a także zaburzenia pochodzenia zapalnego lub czynnościowego; chromanie przestankowe lub bóle spoczynkowe, angiopatia cukrzycowa, zarostowa choroba naczyń tętniczych, angioneuropatie oraz **zmiany troficzne - owrzodzenie podudzi**, zespół pozakrzepowy, zgorzel.

Dodatkowymi wymienianymi wskazaniami są: zaburzenia krążenia w obrębie gałki ocznej (ostre i przewlekłe zaburzenia krążenia w obrębie siatkówki i naczyniówki oka), stany niedokrwienia mózgu (stany po udarze mózgu, zaburzenia czynności mózgu pochodzenia naczyniowego z objawami takimi, jak brak koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia pamięci itp.). Ponadto produkty Agapurin SR 600, oraz Polfilin prolongatum są wskazane w zaburzeniach czynności ucha wewnętrznego (zaburzenia słuchu, nagła utrata słuchu itp.) spowodowanych zaburzeniami krążenia. [57–59]

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na pentoksyfilinę, inne metyloksantyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu,
- krwawienie o znacznym nasileniu i choroby z dużym ryzykiem krwotoków,
- wylew do siatkówki. [57–59]

Dawkowanie i droga podania: Leki podawane doustnie. Zalecany schemat dawkowania podano tabeli poniżej (Tabela 4). W przypadku pacjentów z zaburzeniami krążenia, obniżonym lub zmiennym ciśnieniem tętniczym oraz niewydolnością wątroby lub nerek, zalecane jest dobranie indywidualnej dawki w zależności od stanu pacjenta i tolerancji leczenia

Tabela 4.
Dawkowanie produktów pentoksyfiliny [57–59]

Produkt leczniczy	Dawka substancji czynnej	Schemat dawkowania
Agapurin SR 400	400 mg	1 tabletkę 2–3 razy na dobę
Agapurin SR 600	600 mg	1 tabletkę 1–2 razy na dobę

Produkt leczniczy	Dawka substancji czynnej	Schemat dawkowania
Polfilin prolongatum	400 mg	1 tabletką 2–3 razy na dobę

Zdarzenia niepożądane: Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Zdarzenia niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: nudności, wymioty, wzdęcia, ból brzucha, biegunka. [57–59]

Status rejestracyjny: Jako pierwszy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymał produkt Polfilin Prolongatum (28.06.1991 r.), następnie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymał Agapurin SR 400 (24.10.2006 r.) oraz Agapurin SR 600 (27.02.2007 r.). [57–59]

Status refundacyjny: Żaden z produktów pentoksyfiliny nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu owrzodzeń żylnych w Polsce. [52]

3.2.2. Hydroksyetylorutozyd (Venoruton 500, Venoruton 1000¹, Venoruton forte)

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: C05CA54. Leki chroniące naczynia żyłne, stabilizujące ścianę naczyń. [60]

Mechanizm działania: O-(β -hydroksyetylo)-rutozyd zmniejsza przepuszczalność kapilar, zmniejsza refluks żylny-tętniczy, przyspiesza czas wypełnienia żylnego oraz zwiększa przezskórne tlenowe ciśnienie, czego wynikiem jest zmniejszenie obrzęku. Dodatkowo na poziomie komórkowym może wystąpić zdolność o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów do ochrony ściany żyłnej przed oksydacyjnym atakiem aktywnych komórek krwi oraz powinowactwo do śródbłonna kapilar i żył. [60]

Wskazania do stosowania: Leczenie objawowe przewlekłej niewydolności żyłnej (żylaków podudzi). Dodatkowo hydroksyetylorutozyd stosowany jest w celu zmniejszenia obrzęków oraz łagodzenia objawów podmiotowych takich jak: zaburzenia czucia, mrowienie, bóle i skurcze mięśni, uczucie ciężkich, spuchniętych i bolących nóg. Pozostałymi wskazaniami są: wspomaganie kompresoterapii (np. rajstopy uciskowe) w leczeniu przewlekłej niewydolności żyłnej, leczenie objawowe hemoroidów oraz pomocniczo w mikroangiopatiach w przebiegu cukrzycy. [60]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [60]

Dawkowanie i droga podania: Lek podawany doustnie. W dawkowaniu początkowym stosuje się 1 tabletkę (500 mg) 2 razy na dobę, natomiast w leczeniu podtrzymującym 1 tabletkę (500 mg) raz na dobę. [60]

Zdarzenia niepożądane: Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). [60]

¹ Venoruton 500, Venoruton 1000 – brak charakterystyki produktu leczniczego.

Status rejestracyjny: Produkt Venoruton forte otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski w dniu 1.04.1998 r. [60]

Status refundacyjny: Lek nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [61]

4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie porównania pośredniego,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

4.1.1. Przewlekła niewydolność żylna

4.1.1.1. Kryteria włączenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji i komparatora oraz metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z objawami przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych (PNŻ), takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki.

Oceniana interwencja

- zmikronizowana postać diosminy podawana doustnie w dawce 1000 mg/dobę.

Ze względu na brak badań dla zmikronizowanej diosminy (Diohespan) w analizie klinicznej uwzględniano badania dla zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonodidowej, zawierającej 450 mg zmikronizowanej diosminy i 50 mg hesperydyny – MPFF.

Do analizy kwalifikowano badania, w których **oceniana interwencja stosowana była łącznie z kompresjoterapią**, co zostało jasno sprecyzowane w badaniu, lub też protokół badań nie wykluczał możliwości stosowania tej formy leczenia.

Komparatory

- hydroksyetylorutozyd podawany doustnie w dawce 1000 mg/dobę (dawka podtrzymująca po ustąpieniu objawów 500 mg/dobę),
- placebo lub brak doustnego leczenia flebotropowego

Do analizy kwalifikowano badania, w których **komparatory stosowano łącznie z kompresjoterapią**, co zostało jasno sprecyzowane w badaniu, lub też protokół badań nie wykluczał możliwości stosowania tej formy leczenia.

Ze względu na różnice w zakresie zalecanego sposobu dawkowania hydroksyetylorutozydu w różnych krajach do analizy klinicznej kwalifikowana badania, w których dawka różniła się o ± 200 mg/dobę od dawki zalecanej (w przypadku dawki podtrzymującej o +200 mg/dobę).

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących MPFF ze wskazanymi komparatorami. W przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. takie, w których interwencję i komparator oceniano względem jednakowej terapii referencyjnej w takim samym lub zbliżonym horyzoncie czasowym. Za porównywalny uznawano okres interwencji różniący się pomiędzy badaniami o nie więcej niż 1 tyg.

Punkty końcowe

- Skuteczność:
 - hospitalizacje (liczba hospitalizacji, czas ich trwania),
 - objawy podmiotowe (np. ból nóg, uczucie ciężkości nóg, nocne kurcze, opuchlizna, dyskomfort w funkcjonowaniu, uczucie gorąca),
 - redukcja obwodu kostki (cm),
 - redukcja obwodu łydki (cm),
 - jakość życia,
 - parametry objętościowe stóp,
 - czas do przejścia choroby w bardziej zaawansowane stadium.
- Bezpieczeństwo:
 - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie,
 - zdarzenia niepożądane w podziale na rodzaj zdarzenia,
 - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania, w których uczestniczyło łącznie co najmniej 20 pacjentów,
- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

4.1.1.2. Kryteria wykluczenia

- badania, w których interwencję lub komparator stosowano miejscowo, tj. w postaci żelu, kremu lub aerozolu.
- badania, w których stosowano troxerutin – lek o innym profilu skuteczności i bezpieczeństwa niż hydroksyetylorutozyd,
- badania, w których oceniano parametry pletysmograficzne,
- badania *cross-over*, w których nie raportowano wyników na koniec pierwszego okresu przed przejściem krzyżowym.

4.1.2. Owrzodzenia żyłne

4.1.2.1. Kryteria włączenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji i komparatora oraz metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z owrzodzeniami żylnymi powstałymi w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej.

Oceniana interwencja

- zmikronizowana postać diosminy podawana doustnie w dawce 1000 mg/dobę.

Ze względu na brak badań dla zmikronizowanej diosminy (Diohespan) w analizie klinicznej uwzględniano badania dla zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonodidowej, zawierającej 450 mg zmikronizowanej diosminy i 50 mg hesperydyny – MPFF (Rozdz. 2.9).

Do analizy kwalifikowano badania, w których **oceniana interwencja stosowana była łącznie z kompresjoterapią**, co zostało jasno sprecyzowane w badaniu, lub też protokół badań nie wykluczał możliwości stosowania tej formy leczenia. Badania kwalifikowano bez względu na stosowanie leczenia miejscowego (oczyszczanie i pielęgnacja owrzodzeń).

Komparatory

- Pentoksyfilina podawana doustnie w dawce 1200 mg/dobę,
- Placebo lub brak doustnego leczenia flebotropowego.

Do analizy kwalifikowano badania, w których **komparatory stosowano łącznie z kompresjoterapią**, co zostało jasno sprecyzowane w badaniu, lub też protokół badań nie wykluczał możliwości stosowania tej formy leczenia.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących MPFF ze wskazanymi komparatorami. W przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. takie, w których interwencję i komparator oceniano względem jednakowej terapii referencyjnej w takim samym lub zbliżonym horyzoncie czasowym. Za porównywalny uznawano okres interwencji różniący się pomiędzy badaniami o nie więcej niż 1 tyg.

Punkty końcowe

- Skuteczność:
 - liczba całkowicie wygojonych owrzodzeń,
 - zmiana powierzchni owrzodzenia (cm²),
 - czas do całkowitego wyleczenia owrzodzenia,
 - hospitalizacje (liczba hospitalizacji, czas trwania),
 - objawy podmiotowe (np. ból nóg, uczucie ciężkości nóg, nocne kurcze, opuchlizna, dyskomfort w funkcjonowaniu, uczucie gorąca),
 - czas do przejścia choroby w bardziej zaawansowane stadium.
- Bezpieczeństwo:
 - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie,
 - zdarzenia niepożądane w podziale na rodzaj zdarzenia,
 - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania, w których uczestniczyło łącznie co najmniej 20 pacjentów,
- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

4.1.2.2. Kryteria wykluczenia

- badania, w których interwencję lub komparator stosowano w innej postaci farmaceutycznej, tj. roztworu do infuzji,

- badania, w których oceniano parametry pletysmograficzne,
- badania *cross-over*, w których nie raportowano wyników po pierwszym okresie przed przejściem krzyżowym.

4.2. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

4.2.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji i komparatorów oraz metodyki badań (Tabela 5). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak też do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (JK). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie.

Tabela 5.
Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. [62] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed CENTRAL (przez PubMed),
- The Cochrane Library,
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką chorób naczyń i leczenia ran (PTChN, PTA, PTF, PTLR, ISVS, ESVS, AVF, SVM, SCVS, EVF, AWMA, ACP),
- strony producentów leków (Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o., Les Laboratoires Servier, Novartis Consumer Health GmbH, Zentiva, Apotex Europe BV, Zakłady Farmaceutyczne Polpharma, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Delpharma Sp. z o.o.)

Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono w czerwcu 2014 r. Następnie 12 sierpnia 2014 r. i 6 listopada 2014 r. dokonano przeszukania aktualizacyjnego w głównych bazach informacji medycznej, w wyniku którego nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria

włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie.

4.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (JK, AST). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (KŁ). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

4.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Do analizy zakwalifikowane zostały wszystkie badania spełniające kryteria włączenia bez względu na ocenę uzyskaną w skali Jadad.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, stopień zaawansowania choroby i in.),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (nazwa produktu, dawka, schemat dawkowania, kointerwencje),
- okresu interwencji i obserwacji,

- metodyki badania:
 - rodzaju badania (randomizacja, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie i in.),
 - analizy wyników (ITT, PP),
 - typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM).

4.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (JJ, JK) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (SS). Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (SS, EŁ, EO).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z raportów badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych.

4.4. Analiza statystyczna wyników

4.4.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania MPFF z komparatorami w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W przypadku, gdy różnica była istotna statystycznie, podawano wartość NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (*Number Needed to Harm*), a gdy różnica była nieistotna statystycznie wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka). Dane ciągłe z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD), a w przypadku ich braku wykorzystywano dane dla wartości końcowych. Z kolei w przypadku raportowania samych średnich bez miar rozrzutu wartość parametrów WMD obliczano na podstawie raportowanej przez autorów wartości p , o ile do jej oszacowania wykorzystano test parametryczny oparty na teście t-Studenta (np. ANOVA). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności (np. mITT, PP). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania. Przy wnioskowaniu w pierwszej kolejności uznawano wyniki pochodzące z metaanalizy.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,

- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

4.4.2. Porównanie pośrednie

W ramach porównania pośredniego z dostosowaniem wg Buchera każdy lek porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną, wyznaczając parametr WMD (punkty końcowe ciągłe) lub OR (punkty końcowe dychotomiczne) wraz z przedziałem ufności. Następnie obliczono wartość parametru dla porównania między MPFF a komparatorami, wykorzystując wzór poniżej:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

W_{AK} – łączny efekt dla A vs K,

W_{BK} – łączny efekt dla B vs K,

W_{AB} – łączny efekt dla A vs B,

$\overline{W_p}$ ($\underline{W_p}$) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla W_p , $p = AK, BK, AB$.

Uwaga: w przypadku ilorazu szans W oznacza $\ln OR$.

A – interwencja, B – komparator, K – grupa referencyjna.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

$SE(W_{AK})$ oraz $SE(W_{BK})$ otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W_p} - \underline{W_p}}{2 \cdot u\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)},$$

gdzie:

$p = AK, BK$

$u\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$ – kwantyl rozkładu $N(0,1)$ rzędu $1 - \frac{\alpha}{2}$, gdzie: α – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru W_{AB} obliczono z poniższych wzorów:

$$\underline{W}_{AB} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB}),$$

$$\overline{W}_{AB} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB}).$$

Jako wynik porównania pośredniego podano WMD lub OR dla porównania leku A z lekiem B wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności.

4.5. Analiza homogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono homogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniono homogeniczność statystyczną na podstawie zbieżności wyników pochodzących z poszczególnych badań klinicznych. Przyjęto, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*) oraz poszukiwano przyczyn różnorodności. W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

4.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro. [63]

5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

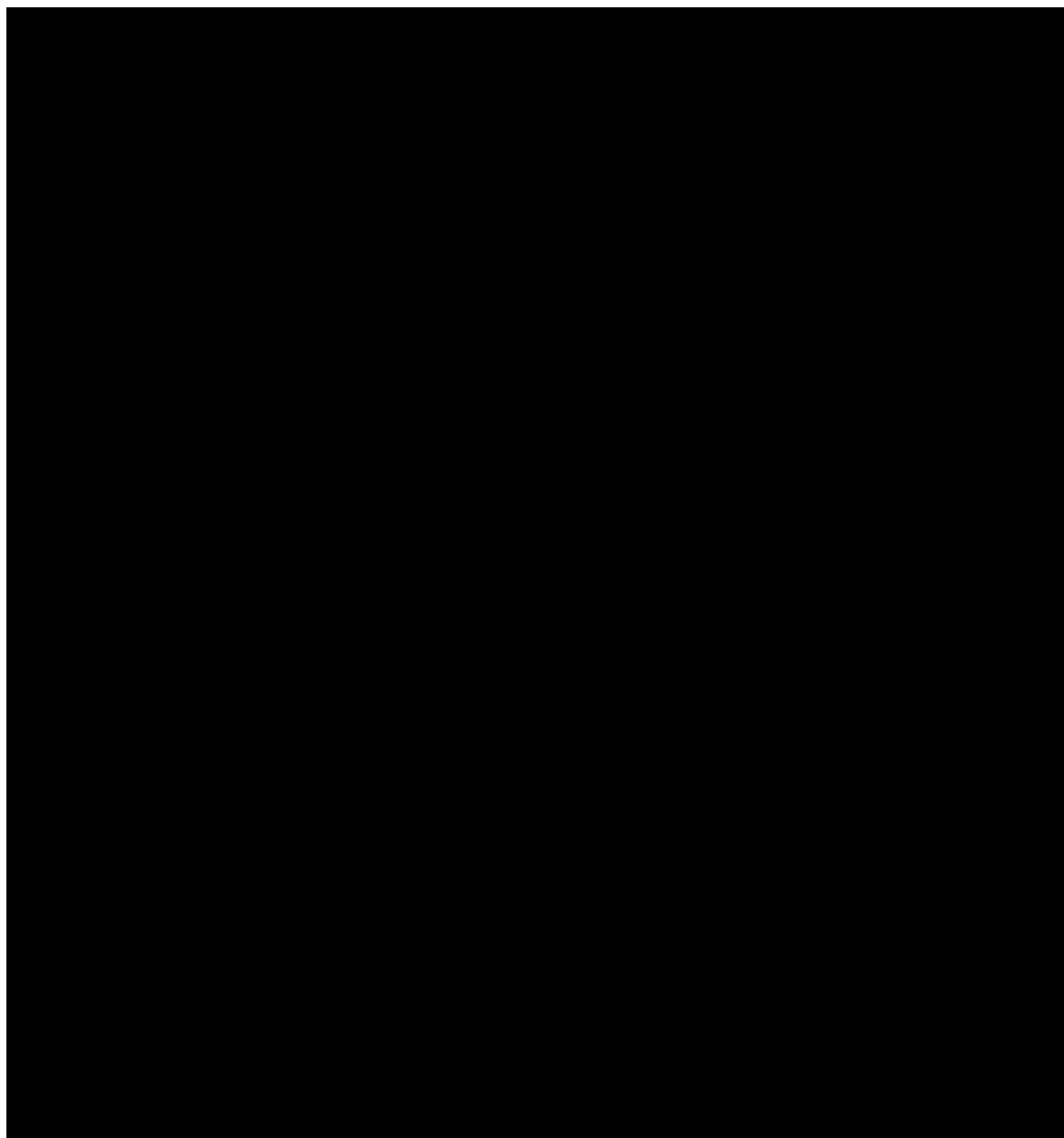
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji lekowych zidentyfikowano łącznie 1537 pozycji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (1244 pozycje po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 173 publikacje. Kryteria włączenia do analizy spełniły łącznie 24 badania opisane w 35 publikacjach. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty. Nie odnaleziono badań typu H2H dla porównania MPFF z aktywnymi komparatorami. Badania włączone do analizy klinicznej zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	[Ref.]
PNŻ		
Chassignolle 1987	MPFF (900/100) vs PLC	[64]
Danielsson 2002	MPFF (900/100) vs PLC	[65]
Gilly 1994	MPFF (900/100) vs PLC	[66, 67]
Laurent 1988	MPFF (900/100) vs PLC	[68]
Planchon 1990	MPFF (900/100) vs PLC	[69]
Tsouderos 1989	MPFF (900/100) vs PLC	[70]
Balmer 1980	HER (900) vs PLC	[71]
MacLennan 1994	HER (900, 1000, 1200) vs PLC	[72]
Prerovsky 1972	HER (1200) vs PLC	[73]
Pulvertaft 1979	HER (1000) vs PLC	[74]
Pulvertaft 1983	HER (1000) vs PLC	[75]
Unkauf 1996	HER (1000) vs PLC	[76, 77]
OŻ		
Glinski 1999	MPFF (900/100) vs BLF	[78]
Guilhou 1997	MPFF (900/100) vs PLC	[79, 80]
Roztocil 2003	MPFF (900/100) vs BLF	[81]
Saveljev 2002	MPFF (900/100) vs PLC	[82]
Zuccarelli 2004	MPFF (900/100) vs PLC	[82]
Arenas 1988	PXF (1200) vs PLC	[49]

Badanie	Porównanie	[Ref.]
Belcaro 2002	PXF (1200) vs PLC	[83]
Colgan 1990	PXF (1200) vs PLC	[84–86]
Dale 1999	PXF (1200) vs PLC	[87–92]
Falanga 1999	PXF (1200) vs PLC	[93, 94]
Schurmann 1986	PXF (1200) vs PLC	[95]
Weitgasser 1983	PXF (1200) vs PLC	[96, 97]

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



5.2. Charakterystyka badań i ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej

5.2.1. Przewlekła niewydolność żylna

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 12 badań RCT, spośród których 6 dotyczyło porównania MPFF z PLC, natomiast pozostałe dotyczyły porównania HER z PLC. W niniejszym rozdziale dokonano charakterystyki zakwalifikowanych badań oraz przeprowadzono analizę ich homogeniczności pod kątem oceny możliwości porównania pośredniego. Szczegółowa charakterystyka wszystkich badań wraz z oceną ich wiarygodności znajduje się w Aneksie.

Metodyka

Większość badań włączonych do analizy pośredniej zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne. Wyjątek stanowiły trzy badania będące jednoośrodkowymi próbami klinicznymi (Danielsson 2002, Planchon 1990, Prerovsky 1972) oraz trzy badania (Chassignolle 1987, Laurent 1988, Tsouderos 1989), w których nie podano informacji na ten temat liczby ośrodków biorących udział w badaniu. Wszystkie zakwalifikowane do analizy badania zaprojektowano w układzie grup równoległych, niemniej wyjątek pod tym względem stanowiło jedno badanie (Prerovsky 1972), w którym zastosowano układ krzyżowy (*cross-over trial*). We wszystkich pracach zastosowano podwójne zaślepienie podawanych interwencji. W czterech pracach (Gilly 1994, Balmer 1980, McLennan 1994, Unkauf 1996) metoda zaślepienia była prawidłowa (stosowano PLC identyczne z interwencją), natomiast pozostałe badania nie zawierały opisu metody zaślepienia. Jakość metodologiczna większości prac wahała się od średniej (3/5 pkt) do dobrej (4/5 pkt) w skali Jadad. Wyjątek stanowiły cztery prace (Chassignolle 1987, Pulvertaft 1979, Pulvertaft 1983, Tsouderos 1989), których wiarygodność metodologiczną oceniono jako niską (2/5 pkt). Przyczyną obniżenia punktacji były najczęściej brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

Liczebność badań wahała się od 40 pacjentów (Balmer 1980, Chassignolle 1987, Tsouderos 1989) do 596 pacjentów (Pulvertaft 1983). Okres interwencji w zakwalifikowanych pracach wynosił od 4 tygodni (Balmer 1980, Pulvertaft 1983) do 26 tygodni (MacLennan 1994). W przypadku badań o dłuższym okresie interwencji w dwóch z nich (MacLennan 1994, Unkauf 1996) przedstawiono także wyniki analizy, w krótszych okresach cząstkowych, w tym m.in. po 4 i 8 tyg. Większość badań ukierunkowana była na detekcję różnic pomiędzy MPFF lub HER a PLC (*superiority*). W jednej pracy (Chassignolle 1987) nie podano informacji na ten temat.

W większości prac estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie z zaplanowanym protokołem (PP). Tylko w jednej pracy (Unkauf 1996) analizy skuteczności dokonano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) w której uwzględniono pacjentów którzy stosowali leczenie

przez ≥ 4 tyg. oraz w przypadku których naruszenie protokołu nie miało wpływu na ocenę punktów końcowych, natomiast analizy bezpieczeństwa dokonano zgodnie z intencją leczenia (ITT). W trzech pracach (Balmer 1980, Chassignolle 1987, Prerovsky 1972) nie podano informacji na temat analizy wyników lub opis był niejasny. Szczegóły dotyczące metodyki badań zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Populacja

We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą niewydolnością żylną. Średnia wieku w zakwalifikowanych badaniach wynosiła od 32 lat (Chassignolle 1987) do 74 lat (MacLennan 1994). W większości prac nie podawano informacji na temat stopnia zaawansowania choroby, ani czasu jej trwania. Wyjątek pod tym względem stanowiły dwie prace - Danielsson 2002, Unkauf 1996. W pierwszej z nich uczestniczyli w większości pacjenci ze stopniem zaawansowania C2-C4 wg skali CEAP oraz ze średnim czasem trwania choroby wynoszącym 10 lat. Z kolei w drugiej pracy uwzględniono wyłącznie pacjentów ze stopniem zaawansowania C2 wg skali Widmer. Dane na temat obecności żylaków w przebiegu przewlekłej niewydolności żylny podano jedynie w pięciu pracach (Gilly 1994, MacLennan 1994, Laurent 1988, Planchon 1990, Unkauf 1996) odsetek ten wahał się od 28% do 95% pacjentów. W żadnej pracy nie podano informacji na temat chorób współtowarzyszących. W większości prac odsetek mężczyzn był stosunkowo niewielki i wahał się od 0% do 33%. Wyjątek stanowiły dwie prace (Tsouderos 1989, Prerovsky 1972) w których nie podano informacji na ten temat. W żadnej pracy nie podano informacji na temat odsetka palaczy. Szczegóły dotyczące charakterystyki wyjściowej badań zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 7.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej dla PNŻ

Badanie	Porównanie (dawka [mg/dobę])	Metodyka			Liczebność	OI [tyg.]	Okres raportowania danych [tyg.]	Testowana hipoteza	Analiza wyników	J [pkt]
		RCT	Z	Układ						
Chassignolle 1987	MPFF (900/100) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	20 vs 20	8	8	bd	bd	2/5
Danielsson 2002	MPFF (900/100) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	51 vs 50	8	8	<i>Superiority</i>	PP	3/5
Gilly 1994	MPFF (900/100) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	80 vs 80	8	4; 8	<i>Superiority</i>	PP	4/5
Laurent 1988	MPFF (900/100) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	100 vs 100	8	4; 8	<i>Superiority</i>	PP	3/5
Planchon 1990	MPFF (900/100) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	55 vs 55	8	4; 8	<i>Superiority</i>	PP	3/5
Tsouderos 1989	MPFF (900/100) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	20 vs 20	8	4; 8	<i>Superiority</i>	PP	2/5
Balmer 1980	HER (900) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	20 vs 20	4	2; 4	<i>Superiority</i>	Niejasna	3/5
MacLennan 1994	HER (900, 1000, 1200) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	52 vs 52	26	4, 8; 12; 16; 20; 24	<i>Superiority</i>	PP	4/5
Prerovsky 1972	HER (1200) vs PLC	TAK	TAK	krzyżowy	50	16 (2 x 8)	8	<i>Superiority</i>	Niejasna	3/5
Pulvertaft 1979	HER (1000) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	41 vs 49	8	4, 8	<i>Superiority</i>	PP	2/5
Pulvertaft 1983	HER (1000) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	481 vs 115	4	4	<i>Superiority</i>	PP	2/5
Unkauf 1996	HER (1000) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	69 vs 64	12	4, 8; 12; 15; 18	<i>Superiority</i>	Sk: mITT Bp: ITT	3/5

BLF – brak doustnego leczenia flebotropowego; Z – Zaszepienie, J – Skala Jadad, Sk – skuteczność; Bp – Bezpieczeństwo.

Tabela 8.
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji badań włączonych do analizy klinicznej dla PNŻ

Badanie	Porównanie (dawka [mg/dobę])	Średni wiek [lata]	Odsetek [%]		CEAP [%]	PNŻ		Choroby współistniejące
			mężczyzn	palaczy		Średni czas [lata]	Żyłaki [%]	
Chassignolle 1987	MPFF (900/100) vs PLC	32 vs 36	0 vs 0	bd	bd	bd	bd	bd
Danielsson 2002	MPFF (900/100) vs PLC	48 vs 48	24 vs 32	bd	C2: 22 vs 20; C3: 13,5 vs 11; C4: 8 vs 11, pozostałe: ≤4	10 vs 10	bd	bd
Gilly 1994	MPFF (900/100) vs PLC	51 vs 55	11 vs 21	bd	bd	bd	35 vs 39	bd
Laurent 1988	MPFF (900/100) vs PLC	49	13	bd	bd	bd	28 vs 28	bd
Planchon 1990	MPFF (900/100) vs PLC	48 vs 52	9 vs 24 ^b	bd	bd	bd	36 vs 44	bd
Tsouderos 1989	MPFF (900/100) vs PLC	bd ^a	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Balmer 1980	HER (900) vs PLC	46 vs 52	10 vs 10	bd	bd	bd	bd	bd
MacLennan 1994	HER (900, 1000, 1200) vs PLC	74 vs 74	29 vs 27	bd	bd	bd	68 vs 62	bd
Prerovsky 1972	HER (1200) vs PLC	bd ^a	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Pulvertaft 1979	HER (1000) vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Pulvertaft 1983	HER (1000) vs PLC	54	33	bd	bd	bd	bd	bd
Unkauf 1996	HER (1000) vs PLC	59 vs 61	0 vs 0	bd	C2: 100 vs 100 ^c	bd	94 vs 95	bd

a) Dorośli pacjenci – dane na podstawie przeglądu systematycznego Martinez-Zapata 2008 [64]

b) MPFF vs PLC p < 0,05.

c) Skala Widmer

Interwencja

W badaniach dotyczących MPFF stosowano doustnie dobową dawkę 900/100 mg, podawaną w postaci 2 tabletek (450/50 mg), a w przypadku HER dawkę 900–1200 mg, podawaną w różnym schemacie dawkowania w zależności od badania. Tylko w jednej pracy (Chassignolle 1987) nie podano szczegółów dotyczących schematu dawkowania MPFF. W sześciu pracach (Gilly 1994, Balmer 1980, McLennan 1994, Pulvertaft 1979, Pulvertaft 1983, Unkauf 1996) MPFF lub HER stosowano w terapii dodanej do leczenia uciskowego – kompresjoterapii. Dokładny opis metody kompresjoterapii podano jedynie w dwóch badaniach (Gilly 1994, Unkauf 1996), w przypadku których zastosowano pończochy uciskowe. W pozostałych pracach nie podano informacji nt. stosowania kompresjoterapii, niemniej w opisie ww. prac nie odnaleziono informacji, aby stosowanie kompresjoterapii stanowiło kryterium wyłączenia pacjentów z badania. Szczegóły dotyczące interwencji zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Ocena homogeniczności w zakresie interwencji w badań włączonych do analizy klinicznej dla PNŻ

Badanie	Porównanie (dawka [mg/dobę])	Schemat dawkowania	Kompresjoterapia
Chassignolle 1987	MPFF (900/100) vs PLC	bd	bd
Danielsson 2002	MPFF (900/100) vs PLC	2 x (450/50)	bd
Gilly 1994	MPFF (900/100) vs PLC	2 x (450/50)	TAK (pończochy elastyczne)
Laurent 1988	MPFF (900/100) vs PLC	2 x (450/50)	bd
Planchon 1990	MPFF (900/100) vs PLC	2 x (450/50)	bd
Tsouderos 1989	MPFF (900/100) vs PLC	2 x (450/50)	bd
Balmer 1980	HER (900) vs PLC	3 x 300	TAK (bd)
MacLennan 1994	HER (900, 1000, 1200) vs PLC	3 x 300; 4 x 250; 4 x 300	TAK (bd)
Prerovsky 1972	HER (1200) vs PLC	4 x 300	bd
Pulvertaft 1979	HER (1000) vs PLC	4 x 250	TAK (bd)
Pulvertaft 1983	HER (1000) vs PLC	4 x 250	TAK (bd)
Unkauf 1996	HER (1000) vs PLC	2 x 500	TAK (pończochy elastyczne)

Komparatory

Wspólną grupę referencyjną dla MPFF (900/100) i HER (900–1200) stanowiło PLC.



Tabela 10.
Zestawienie porównań w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla PNŻ

Badanie	Porównanie
Chassignolle 1987, Danielsson 2002, Gilly 1994, Laurent 1988, Planchon 1990, Tsouderos 1989	MPFF vs PLC
Balmer 1980, MacLennan 1994, Prerovsky 1972, Pulvertaft 1979, Pulvertaft 1983, Unkauf 1996	HER vs PLC

Punkty końcowe

W ramach analizy homogeniczności w pierwszej kolejności oceniano uwzględnienie punktów końcowych opisujących ustąpienie lub złagodzenie objawów choroby, ogólną ocenę leczenia, jakość życia, oraz profil bezpieczeństwa. Natomiast w kolejnym etapie dokonano oceny zgodności definicji w zakresie ww. punktów końcowych, sposób prezentacji wyników (kompletność danych, miary efektu terapeutycznego) oraz dostępności danych w okresie 4 (± 1) i 8 (± 1) tygodni.

Wspomniana analiza wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem w zakresie następujących punktów końcowych:

- obwodu kostki (w okresie interwencji 4 tyg.),
- obwodu łydki (w okresie interwencji 4 tyg.)

Dla większości ocenianych w niniejszej analizie klinicznej punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z uwagi na różnice w definicjach punktów końcowych, różnice w sposobie raportowania danych (np. w badaniach dla MPFF wyniki raportowano w odniesieniu do liczby pacjentów a w przypadku HER oraz w odniesieniu do liczby nóg), niekompletności danych (np. brak miar rozrzutu), a także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wyjściowej ocenie analizowanych punktów końcowych.

Szczegóły dotyczące punktów końcowych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Podsumowanie

Włączone do analizy klinicznej badania wydają się być zgodne pod względem metodyki i zastosowanych schematów dawkowania. Uwzględniono w nich nieliczne, jednakowo zidentyfikowane punkty końcowe (obwód kostki i obwód łydki). Pewne różnice pomiędzy badaniami zaobserwowano w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji, tj. liczebności, wieku, płci oraz obecności żylaków. Wydaje się jednak, że wspomniane różnice nie będą miały istotnego wpływu na uzyskiwane efekty zdrowotne. W związku z tym zostanie podjęta próba przeprowadzenia porównania pośredniego MPFF z HER, a uzyskane wyniki zostaną zaprezentowane w świetle istniejących ograniczeń. Ponadto wyniki ilościowego porównania pośredniego zostaną uzupełnione analizą jakościową w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych.

Stwierdzono znaczną heterogeniczność (definicje, sposób prezentacji wyników) w zakresie pozostałych punktów końcowych ocenianych w ramach niniejszej analizy klinicznej, która uniemożliwia przeprowadzenie porównań w tym zakresie.

Tabela 11.
Punkty końcowe w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej dla PNŻ (okres raportowania danych [tyg.]

Badanie	Porównanie (dawka [mg/dobę])	Obiektywne objawy PNŻ						Subiektywne objawy PNŻ						Ogólna ocena leczenia		Zdarzenia niepożądane		
		obwód łydki	obwód kostki	objętość stopy / nogi	ciężkość nóg	obrzęk / opuchnięcie	nocne kurcze	ból	dyskomfort	parestezja	uczucie gorąca	zaczernienie / zsinienie	zmęczenie	zespół troficzny	wg lekarzy	wg pacjentów	ogółem	rodzaje AE
Chassignolle 1987	HER (1000) vs PLC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓ (8)	-	-
Danielsson 2002	MPFF (900/100) vs PLC	-	-	✓ (8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓ (8)	✓ (8)	-
Gilly 1994	MPFF (900/100) vs PLC	✓ (4, 8)	✓ (4, 8)	-	✓ (4, 8)	✓ (4, 8)	✓ (4, 8)	✓ (4, 8)	✓ (4, 8)	✓ (4, 8)	✓ (4, 8)	✓ (4, 8)	-	✓ (8)	-	-	✓ (8)	✓ (8)-
Laurent 1988	MPFF (900/100) vs PLC	-	✓ (4, 8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓ (8)	✓ (8)	-	✓ (8)	✓ (8)
Planchon 1990	MPFF (900/100) vs PLC	-	✓ (4, 8)	-	✓ (4, 8)	✓ (4, 8)	✓ (8)	✓ (4, 8)	✓ (4, 8)	✓ (8)	✓ (8)	✓ (4, 8)	-	✓ (8)	✓ (8)	-	✓ (8)	✓ (8)
Tsouderos 1989	MPFF (900/100) vs PLC	-	✓ (4, 8)	-	✓ (4, 8)	-	-	-	✓ (4, 8)	-	✓ (4, 8)	-	✓ (4, 8)	-	✓ (8)	-	-	-
Balmer 1980	HER (900) vs PLC	✓ (4)	✓ (4)	-	-	✓ (4)	✓ (4) ^b	✓ (4)	-	-	-	-	✓ (4)	-	-	-	✓ (4)	✓ (4)
MacLennan 1994	HER ^a vs PLC	✓ (4, 8)	✓ (4, 8)	-	-	✓ (4, 8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓ (24)	✓ (24)
Prerovsky 1972	HER (1200) vs PLC	-	-	✓ (8)	✓ (8)	✓ (8)	✓ (8)	✓ (8)	-	-	-	-	✓ (8)	-	-	-	-	-
Pulvertaft 1979	HER (1000) vs PLC	-	-	-	✓ (4, 8)	✓ (8)	✓ (4, 8)	-	-	-	-	-	✓ (8)	-	✓ (4, 8)	✓ (4, 8)	✓ (8)	-
Pulvertaft 1983	HER (1000) vs PLC	-	-	-	✓ (4)	-	✓ (4)	✓ (4)	-	✓ (4)	-	-	-	-	-	-	-	-
Unkauf 1996	HER (1000) vs PLC	-	-	✓ (4, 8)	✓ (4, 8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓ (12)	-

Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe (z badań), dla których możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego na sposób ilościowy.

a) HER (900, 1000, 1200).

b) Skurcze.

5.2.2. Owrzodzenia żyłne

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 12 badań RCT, spośród których 5 dotyczyło porównania MPFF z PLC/BLF, natomiast pozostałe dotyczyły porównania PXF z PLC/BLF. W niniejszym rozdziale dokonano charakterystyki zakwalifikowanych badań oraz przeprowadzono analizę ich homogeniczności pod kątem oceny możliwości porównania pośredniego. Szczegółowa charakterystyka wszystkich badań wraz z oceną ich wiarygodności znajduje się w Aneksie.

Metodyka

Większość badań włączonych do analizy pośredniej zaprojektowano, jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. Wyjątek stanowiły dwa badania będące jednoośrodkowymi, równoległymi próbami klinicznymi (Schurmann 1986, Weitgasser 1983) oraz jedno badanie (Arenas 1988), w którym nie podano informacji na ten temat liczby ośrodków biorących udział w badaniu. Badanie Dale 1999 stanowiło część wieloczynnikowego badania Prescott 1998, w którym analizowano 3 subpopulacje pacjentów z owrzodzeniami, tj. Gr. 1 pacjenci wyłącznie z owrzodzeniami pochodzenia żylnego (Dale 1999), Gr. 2 pacjenci z owrzodzeniami o mieszanej etiologii, tj. takimi, które były następstwem reumatoidalnego zapalenia stawów lub nie potwierdzono etiologii żyłnej metodą Dopplera oraz Gr.3 pacjenci z owrzodzeniami pochodzenia tętniczego lub owrzodzeniami których przyczyną jest cukrzyca. [87, 90] Kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej spełniła jedynie podgrupa pacjentów opisana w badaniu Dale 1999. W większości zastosowano podwójne zaślepienie podawanych interwencji. Wyjątek stanowiły cztery badania, dwa z nich to badania otwartej próby (Gliński 1999, Saveljiev 2002), jedno to badanie z pojedynczym zaślepieniem (Schurmann 1986), a w jednym nie podano informacji na temat zaślepienia (Roztocil 2003). Jakość metodologiczna większości prac wahała się od średniej (3/5 pkt) do wysokiej (5/5 pkt) w skali Jadad. Wyjątek stanowiły cztery prace (Gliński 1999, Roztocil 2003, Saveljiev 2002, Schurmann 1986), których wiarygodność metodologiczną oceniono jako niską (2/5 pkt) lub bardzo niską (1/5 pkt). Przyczyną obniżenia punktacji były najczęściej brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

Większość prac została przeprowadzona na łącznej liczbie ≥ 50 pacjentów. Jedynie dwie prace (Schurmann 1986, Arenas 1988) cechowały się stosunkowo niską liczebnością wynoszącą odpowiednio 24 i 30 pacjentów. W trzech pracach (Guilhou 1997, Schurmann 1986, Weitgasser 1983) okres interwencji wynosił 8 tyg., natomiast w pozostałych pracach wynosił 24 tyg. W przypadku badań o dłuższym okresie interwencji w czterech z nich (Gliński 1999, Roztocil 2003, Colgan 1990, Falanga 1999,) przedstawiono także wyniki analizy, w krótszych okresach cząstkowych, w tym m.in. po 8 tyg. Większość badań ukierunkowana była na detekcję różnic pomiędzy MPFF lub PXF a PLC/BLF (*superiority*). W trzech pracach (Arenas 1988, Saveljiev 2002, Zuccarelli 2004) nie podano informacji na ten temat. W większości prac estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie z intencją leczenia (ITT). W przypadku trzech badań (Arenas 1988, Belcaro 2002, Weitgasser 1983)

uwzględniano jedynie pacjentów, którzy zakończyli leczenie zgodnie z protokołem (PP). W trzech kolejnych badaniach analizy dokonano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy:

- otrzymali co najmniej 1 dawkę oraz dostępne były wyniki z okresu leczenia (Guilhou 1997),
- odbyli co najmniej 1 wizytę, w trakcie której dokonano oceny klinicznej (Roztocil 2003, Falanga 1999).

W przypadku jednego badania (Saveljev 2002) nie uzyskano informacji na temat sposobu analizy wyników. Szczegóły dotyczące metodyki badań zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Populacja

We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci w wieku ≥ 18 lat z owrzodzeniami spowodowanymi chorobą żylną. W większości badań średnia wieku wynosiła od 57 lat (Weitgasser 1983) do 71 lat (Guilhou 1997, Colgan 1990, Dale 1999). W jednej pracy (Arenas 1988) nie podano informacji nt. wieku pacjentów. Kryterium włączenia pacjentów do badania w większości prac stanowiła obecność ≥ 1 owrzodzenia żylnego trwającego, co najmniej 2-3 miesiące, jedynie w trzech pracach (Arenas 1988, Schurmann 1986, Weitgasser 1983) nie podano informacji na ten temat. Średni czas trwania owrzodzenia w przypadku większości badań mieścił się w przedziale od 4 mies. (Belcaro 2002) do 29 mies. (Gliński 1999), dla pięciu badań nie był raportowany. Rozmiar owrzodzeń opisywany był za pomocą średnicy wahał się od 2,5 cm (Schurmann 1986) do 6 cm (Gliński 1999), natomiast ich powierzchnia od 5 cm² (Belcaro 2002, Saveljev 2002) do 19 cm² (Guilhou 1997). W jednej pracy nie podano żadnych informacji na temat rozmiaru owrzodzenia (Arenas 1988). W trzech pracach (Gliński 1999, Guilhou 1997, Roztocil 2003) dotyczących MPFF przeprowadzono dodatkowe analizy w podgrupach uwzględniających wyjściowy rozmiar owrzodzenia. Odsetek mężczyzn wahał się od 23% do 56%. W jednej pracy (Arenas 1988) nie podano informacji na ten temat. W czterech pracach (Colgan 1990, Dale 1999, Roztocil 2003, Weitgasser 1983) raportowano odsetek palaczy, niemniej tylko w jednej z nich (Colgan 1990) odsetek ten przekraczał 50% badanej populacji. W czterech pracach (Gliński 1999, Guilhou 1997, Roztocil 2003, Weitgasser 1983) uwzględniano pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi, w pozostałych natomiast wykluczano pacjentów z dodatkowymi schorzeniami lub nie podano informacji na ten temat. W trzech pracach (spośród czterech, w których raportowano) podano informacje nt odsetka pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi. Do najczęściej wymienianych należały cukrzyca 7-20% (Gliński 1999, Guilhou 1997), nadciśnienie 23-29% (Gliński 1999, Weitgasser 1983) i otyłość 34-52% (Gliński 1999, Roztocil 2003). W jednej pracy (Guilhou 1997) przedstawiono wyniki analizy w podgrupach z uwzględnieniem rodzaju choroby współtowarzyszącej. Szczegóły dotyczące charakterystyki wyjściowej populacji zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 12.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej dla OŻ

Badanie	Porównanie (dawka [mg/dobę])	Metodyka			Liczebność	OI [tyg.]	Okres raportowania danych [tyg.]	Testowana hipoteza	Analiza wyników	J [pkt]
		RCT	Z	Układ						
Gliński 1999	MPFF (900/100) vs BLF	TAK	NIE	równoległy	71 vs 69	24	2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24	<i>superiority</i>	ITT	2/5
Guilhou 1997	MPFF (900/100) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	55 vs 52	8	8	<i>superiority</i>	mITT / PP	3/5
Roztocil 2003	MPFF (900/100) vs BLF	TAK	bd	równoległy	82 vs 68	24	4, 8, 12, 24	<i>superiority</i>	mITT / PP	2/5
Saveljev 2002	MPFF (900/100) vs PLC	TAK	NIE	równoległy	62 vs 62	24	24	bd	bd	1/5
Zuccarelli 2004	MPFF (900/100) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	103 vs 99	24	24	bd	ITT	4/5
Arenas 1988	PXF (1200) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	18 vs 12	24	26	bd	PP	3/5
Belcaro 2002	PXF (1200) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	84 vs 88	24	26	<i>superiority</i>	PP	3/5
Colgan 1990	PXF (1200) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	38 vs 42	24	2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24	<i>superiority</i>	ITT	5/5
Dale 1999	PXF (1200) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	101 vs 99	24	24	<i>superiority</i>	ITT	5/5
Falanga 1999	PXF (1200) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	41 vs 45	24	4, 8, 12, 16, 20, 24	<i>superiority</i>	mITT	4/5
Schurmann 1986	PXF (1200) vs PLC	TAK	SB	równoległy	12 vs 12	8	8	<i>superiority</i>	ITT	2/5
Weitgasser 1983	PXF (1200) vs PLC	TAK	TAK	równoległy	30 vs 30	8 (min. 6)	8 (min. 6)	<i>superiority</i>	PP	4/5

BLF – brak leczenia flebotropowego; SB – pojedyncze zaślepienie.

Tabela 13.
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji badań włączonych do analizy klinicznej dla OŻ

Badanie	Porównanie (dawka [mg/dobę])	Średni wiek [lata]	Odsetek [%]			PNŻ		Owrzodzenie		
			mężczyzn	palaczy	CEAP	Średni czas [lata]	Choroby współistniejące	Średnica [cm]	Powierzchnia [cm ²]	Średni czas [mies.]
Gliński 1999	MPFF (900/100) vs BLF	65 vs 65	26 vs 31	bd	bd	15 vs 13 ^d	TAK	5,5 vs 6	bd	29 vs 26
Guilhou 1997	MPFF (900/100) vs PLC	71 vs 71	24 vs 39	bd	bd	24 vs 23	TAK	5,3 vs 5,5	18 vs 19	≥3
Roztocil 2003	MPFF (900/100) vs BLF	64 vs 65	23 vs 43	15 vs 12	bd	22 vs 23	TAK	4,2 vs 4,1	9 vs 9	17 vs 17
Saveljev 2002	MPFF (900/100) vs PLC	(20-74) ^a	43	bd	bd	bd	bd	bd	5 vs 8	≥3
Zuccarelli 2004	MPFF (900/100) vs PLC	(35-86) ^a	36	bd	bd	bd	bd	bd	7 vs 7	≥3
Arenas 1988	PXF (1200) vs PLC	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Belcaro 2002	PXF (1200) vs PLC	64 vs 64	43 vs 51	bd	bd	bd	bd	bd	5 vs 5	4 vs 4
Colgan 1990	PXF (1200) vs PLC	71 vs 70	24 vs 33	58 vs 62	bd	18 vs 18 ^b	bd	bd	5 vs 5 ^b	6 vs 9 ^b
Dale 1999	PXF (1200) vs PLC	71 vs 68	30 vs 38	14 vs 18	bd	3 vs 5 ^b	bd	3 vs 3 ^b	bd	6 vs 4 ^b
Falanga 1999	PXF (1200) vs PLC	58 vs 60	56 vs 56	bd	bd	bd	bd	bd	11 vs 10	6 vs 6 ^b
Schurmann 1986	PXF (1200) vs PLC	(41-86) ^a	21	bd	bd	bd	bd	5,4 vs 2,5	bd	bd
Weitgasser 1983	PXF (1200) vs PLC	57 vs 64 ^c	53 vs 30	20	bd	bd	TAK	bd	bd	bd

a) Zakres,

b) mediana,

c) na podstawie opracowania wtórnego Jull 2012 [49]

d) czas od pojawienia się pierwszego owrzodzenia

Interwencja

W badaniach dotyczących MPFF stosowano doustnie dobową dawkę 900/100 mg, podawaną w postaci 2 tabletek (450/50 mg), a w przypadku PXF dawkę 1200 mg, podawaną w postaci 3 tabletek (400 mg). Tylko w jednej pracy (Schurmann 1986) nie podano szczegółów dotyczących schematu dawkowania PXF. We wszystkich pracach MPFF lub PXF stosowano w terapii dodanej do leczenia uciskowego – kompresjoterapii, w ramach której najczęściej stosowano bandaże elastyczny. W dwóch pracach (Arenas 1988, Weitgasser 1983) nie podano informacji nt. kompresjoterapii, niemniej w opisie ww. prac nie odnaleziono informacji, aby stosowanie kompresjoterapii stanowiło kryterium wyłączenia pacjentów z badania. Ponadto w dziewięciu pracach stosowano także leczenie miejscowe polegające na oczyszczaniu i pielęgnacji rany (przemywanie np. solą fizjologiczną lub azotanem srebra, stosowanie maści). Jedynie w trzech pracach (Arenas 1988, Belcaro 2002, Colgan 1990) nie podano informacji na ten temat. Szczegóły dotyczące interwencji zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

Komparatory

Wspólną grupę referencyjną dla MPFF (900/100) oraz PXF (1200) stanowiło PLC lub brak doustnego leczenia flebotropowego (BLF). Zastosowane w badaniach schematy porównań zostały zestawione w tabeli poniżej (Tabela 14).



Tabela 14.
Zestawienie porównań w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla OŻ

Badanie	Porównanie
Guilhou 1997, Zuccarelli 2004	MPFF (900/100) vs PLC
Gliński 1999, Roztocil 2003, Saveljev 2002	MPFF (900/100) vs BLF
Arenas 1988, Belcaro 2002, Colgan 1990, Dale 1999, Falanga 1999, Schurmann 1986, Weitgasser 1983	PXF (1200) vs PLC

Tabela 15.
Ocena homogeniczności w zakresie interwencji badań włączonych do analizy klinicznej dla OŻ

Badanie	Porównanie (dawka [mg/dobę])	Schemat dawkowania	Kointerwencje	
			Kompresjoterapia	Leczenie miejscowe
Gliński 1999	MPFF (900/100) vs BLF	2 x 450/50	Bandaże elastyczny	Kompresy z solą fizjologiczną, 0,125% azotan srebra lub 0,1% roztwór chlorheksydyny dwa razy na dobę, maść z solą srebrową sulfadiazyny na noc. W razie potrzeby stosowano neutralne maści (Vaseline, maści z tlenkiem cynku lub cholesterolowe) i przemywanie solą fizjologiczną oraz rozcieńczonym roztworem nadmanganianu potasu
Guilhou 1997	MPFF (900/100) vs PLC	2 x 450/50	Bandaż elastyczny (10-15 mm Hg)	Oczyszczanie, miejscowo środki antyseptyczne, okłady, opatrunki, pielęgnacja skóry w okolicy owrzodzenia
Roztocil 2003	MPFF (900/100) vs BLF	2 x 450/50	Bandaż elastyczny	Oczyszczanie owrzodzenia (chloramina, sól fizjologiczna, azotan srebra); pielęgnacja skóry dookoła owrzodzenia (wazeliną, pasta z tlenkiem cynku, sól fizjologiczna, roztwór potasu); w razie konieczności (krótkotrwała (≤5 dni) antybiotykoterapia i/lub sterydoterapia)
Saveljev 2002	MPFF (900/100) vs PLC	2 x 450/50	TAK (bd)	TAK (Standardowe)
Zuccarelli 2004	MPFF (900/100) vs PLC	2 x 450/50	TAK (bd)	TAK (Standardowe)
Arenas 1988	PXF (1200) vs PLC	3 x 400	bd	bd
Belcaro 2002	PXF (1200) vs PLC	3 x 400	Dwuwarstwowy bandaż	bd
Colgan 1990	PXF (1200) vs PLC	3 x 400	Dwuwarstwowy bandaż	bd
Dale 1999	PXF (1200) vs PLC	3 x 400	Bandaż elastyczny jedno- lub czterowarstwowy	Opatrunek wiskozowy lub hydrokoloidowy
Falanga 1999	PXF (1200) vs PLC	3 x 400	Bandaż elastyczny	Opatrunek impregnowany cynkiem
Schurmann 1986	PXF (1200) vs PLC	bd	TAK (bd)	Oczyszczanie owrzodzenia
Weitgasser 1983	PXF (1200) vs PLC	3 x 400	bd	TAK (bd)

Punkty końcowe

W ramach analizy homogeniczności w pierwszej kolejności oceniano uwzględnienie punktów końcowych opisujących: całkowite wyleczenie owrzodzenia, objawy towarzyszące chorobie, częstość hospitalizacji, jakość życia, ogólną ocenę leczenia oraz profil bezpieczeństwa. Natomiast w kolejnym etapie dokonano oceny zgodności definicji w zakresie ww. punktów końcowych, sposobu prezentacji wyników (kompletność danych, miary efektu terapeutycznego) oraz dostępności danych w okresie 8 (± 1) i 24 (± 1) tygodni.

Wspomniana analiza wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem w zakresie następujących punktów końcowych:

- liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem (w okresie interwencji 8 i 24 tyg.),
- zdarzenia niepożądane ogółem (w okresie interwencji 24 tyg.).

Szczegóły dotyczące punktów końcowych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 16).

Podsumowanie

Włączone do analizy klinicznej badania wydają się być zgodne pod względem metodyki i zastosowanych schematów dawkowania. Uwzględniono w nich jednakowo zdefiniowane punkty końcowe (liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem, zdarzenia niepożądane ogółem). Nieznacznie różnice pomiędzy badaniami zaobserwowano w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji, tj. jej liczebności, wieku, średniego czasu trwania choroby oraz obecności chorób współtowarzyszących. Wydaje się jednak, że wspomniane różnice nie będą miały istotnego wpływu na uzyskiwane efekty zdrowotne. W związku z tym zostanie podjęta próba przeprowadzenia porównania pośredniego MPFF a PXF, a uzyskanie wyniki zostaną zaprezentowane w świetle istniejących ograniczeń. Ponadto wyniki porównania pośredniego ilościowego zostaną uzupełnione zestawieniem jakościowym w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych.

Tabela 16.
Punkty końcowe w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej dla OŻ (okres raportowania [tyg.]

Badanie	Porównanie (dawka [mg/dobę])	Owrzodzenie			Objawy choroby	Hospitalizacje	Jakość życia	Ogólna ocena leczenia	Zdarzenia niepożądane	
		wygojenie	czas	zmiana powierzchni					ogółem	rodzaje AE
Gliński 1999	MPFF (900/100) vs BLF	✓ (8, 24)	-	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	-	-	✓ (24)	-
Guilhou 1997	MPFF (900/100) vs PLC	✓ (8)	✓ (8)	✓ (8)	✓ (8)	-	-	-	-	✓ (8)
Roztocil 2003	MPFF (900/100) vs BLF	✓ (8, 24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	-	-	✓ (24)	✓ (24)	-
Saveljev 2002	MPFF (900/100) vs PLC	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	-	-	✓ (24)	✓ (24)
Zuccarelli 2004	MPFF (900/100) vs PLC	✓ (24)	✓ (24)	✓ (24)	-	✓ (24)	-	-	✓ (24)	-
Arenas 1988	PXF (1200) vs PLC	✓ (24)	-	-	-	-	-	-	✓ (24)	-
Belcaro 2002	PXF (1200) vs PLC	✓ (26)	-	✓ (24)	-	-	-	-	✓ (24)	✓ (24)
Colgan 1990	PXF (1200) vs PLC	✓ (24)	-	✓ (8, 24)	-	-	-	-	✓ (24)	✓ (24)
Dale 1999	PXF (1200) vs PLC	✓ (24)	-	-	-	-	✓ (24)	-	-	-
Falanga 1999	PXF (1200) vs PLC	✓ (8, 24)	✓ (24)	-	-	-	-	-	✓ (24)	✓ (24)
Schurmann 1986	PXF (1200) vs PLC	✓ (8)	-	✓ (8)	✓ (8)	-	-	✓ (8)	-	-
Weitgasser 1983	PXF (1200) vs PLC	-	-	-	-	-	-	✓ (8)	-	✓ (8)

Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe (z badań), dla których możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego na sposób ilościowy.

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ

6.1. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF

6.1.1. Obiektywna ocena objawów choroby

Dane na temat obiektywnej oceny objawów choroby (obrzęków) wyrażone za pomocą zmiany obwodu lub objętości kończyny dolnej raportowano w pięciu badaniach (Gilly 1994, Danielsson 2002, Laurent 1988, Planchon 1990, Tsouderos 1989). Wyniki analizy statystycznej wykazały istotną statystycznie przewagę MPFF nad PLC/BLF w odniesieniu do zmiany obwodu łydki oraz zmiany obwodu kostki zarówno w 4- jak i 8-tygodniowym okresie interwencji (Tabela 17). Nie stwierdzono, natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany objętości stopy (Tabela 17). W dwóch pracach (Laurent 1988, Planchon 1990) wyniki prezentowano w podziale na prawą i lewą kończynę, jednakże ze względu na sposób prezentacji wyników w większości przypadków analiza statystyczna nie była możliwa. Można jednak stwierdzić, że stosowanie MPFF w porównaniu z PLC/BLF przyczynia się do zmniejszenia obwodu kostki (prawej i lewej) niezależnie od rodzaju niewydolności krążenia żylnego (organiczna lub czynnościowa) (Tabela 18).

Tabela 17.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do obwodu/objętości kończyny dolnej (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH†	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana obwodu łydki [mm]								
Gilly 1994	4	76	-3,80 (4,36)	74	-1,50 (4,30)	-2,30 [-3,69; -0,91]	0,005	W
Gilly 1994	8	76	-5,70 (6,10)	74	-0,60 (5,16)	-4,80 [-6,61; -2,99]	0,001	W
Zmiana obwodu kostki [mm]								
Gilly 1994	4	76	-4,60 (5,23)	74	-1,00 (3,44)	-3,60 [-5,01; -2,19]	<0,001	W
Gilly 1994	8	76	-7,10 (6,97)	74	-1,20 (4,30)	-5,90 [-7,75; -4,05]	<0,001	W
Obwód kostki [cm]								
Tsouderos 1989	4	20	24,09 (2,19) ^a	20	24,82 (1,39) ^a	-0,73 [-0,98; -0,48]	<0,001	W
Tsouderos 1989	8	20	23,91 (2,06) ^a	20	24,81 (1,37) ^a	-0,90 [-1,98; 0,18]	<0,001	W
Zmiana objętości stopy [ml]								
Danielsson 2002	8,5	48	11,90 (43,40)	49	4,40 (29,20)	7,50 [-7,25; 22,25]	NS	Ś
Zmiana objętości stopy (znormalizowany do obj. stopy [ml/100 ml])								
Danielsson 2002	8,5	48	0,02 (0,34)	49	0,12 (0,33)	-0,10 [-0,23; 0,03]	NS	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wartość końcowa.

Tabela 18.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do obwodu prawej i lewej kończyny dolnej (dane ciągłe)

Badanie	Rodzaj niewydolności krążenia	OI [tyg.]	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH†	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana obwodu prawej kostki [mm]									
Laurent 1988	organiczna	4	33	-4,60 (bd)	33	-1,30 (bd)	-3,30	bd	Ś
Laurent 1988		8	33	-6,80 (bd)	33	-2,00 (bd)	-4,80	bd	Ś
Zmiana obwodu lewej kostki [mm]									
Laurent 1988	organiczna	4	33	-5,00 (bd)	33	-2,10 (bd)	-2,90	bd	Ś
Laurent 1988		8	33	-6,50 (bd)	33	-1,50 (bd)	-5,00	bd	Ś
Zmiana obwodu prawej kostki [mm]									
Laurent 1988	czynnościowa	4	56	-3,70 (bd)	52	0,30 (bd)	-4,00	bd	Ś
Laurent 1988		8	56	-6,70 (bd)	52	0,20 (bd)	-6,90	bd	Ś
Zmiana obwodu lewej kostki [mm]									
Laurent 1988	czynnościowa	4	56	-3,70 (bd)	52	-0,40 (bd)	-3,30	bd	Ś
Laurent 1988		8	56	-6,10 (bd)	52	-0,70 (bd)	-5,40	bd	Ś
Obwód prawej kostki [cm]									
Planchon 1990	organiczna / czynnościowa	4	48	23,14 (3,19) ^a	48	25,53 (3,12) ^a	-0,39 [-1,65; 0,87]	bd	Ś
Planchon 1990		8	48	22,91 (3,05) ^a	48	23,48 (3,12) ^a	-0,57 [-1,80; 0,66]	bd	Ś

Badanie	Rodzaj niewydolności krążenia	OI [tyg.]	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH†	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Obwód lewej kostki [cm]									
Planchon 1990	organiczna / czynnościowa	4	49	22,83 (2,22) ^a	47	23,43 (3,22) ^a	-0,60 [-1,71; 0,51]	bd	Ś
Planchon 1990		8	49	22,64 (2,17) ^a	47	23,43 (3,15) ^a	-0,79 [-1,88; 0,30]	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania, G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wartość końcowa.

6.1.2. Subiektywna ocena objawów choroby

Dane na temat subiektywnej oceny objawów choroby (uczucia ciężkich nóg, obrzęku, nocnych kurczy, bólu, itd.) raportowano w pięciu badaniach (Gilly 1994, Danielsson 2002, Laurent 1988, Planchon 1990, Tsouderos 1989). Wyniki analizy statystycznej wykazały, że stosowanie MPFF zamiast PLC/BLF w sposób istotny statystycznie przyczynia się do wzrostu odsetka pacjentów, u których doszło do ustąpienia lub złagodzenia uczucia ciężkich nóg (OR = 4,20 [1,95; 9,03]), obrzęku kończyn dolnych (OR = 3,24 [1,41; 7,43]), bólu (OR = 2,79 [1,26; 6,18]) oraz dyskomfortu funkcjonalnego (OR = 3,69 [1,81; 7,52]) w 8-tygodniowym okresie interwencji (Tabela 19). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających ustąpienia lub złagodzenia nocnych kurczów, parestezji, uczucia gorąca, zaczerwienienia/zasinienia oraz ogólnej poprawy objawów choroby (Tabela 19).

Wyniki analizy statystycznej w odniesieniu do subiektywnej oceny objawów choroby mierzonej zmianą ich nasilenia wskazują na istotną statystycznie przewagę MPFF nad PLC/BLF w odniesieniu do: uczucia ciężkich nóg (WMD = -0,65 [-0,85; -0,45]), bólu (WMD = -0,30 [-0,50; -0,10]), dyskomfortu funkcjonalnego (WMD = -0,70 [-0,90; -0,50]), nocnych kurczy (MD = -0,40 [-0,68; -0,12]), uczucia opuchnięcia (WMD = -0,80 [-1,00; -0,60]), zaczerwienienia/zasinienia (WMD = -0,25 [-0,45; -0,05]) oraz uczucia gorąca (MD = -0,40 [-0,68; -0,12]) w 8-tygodniowym okresie interwencji (Tabela 20). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do parestezji (Tabela 20).

Tabela 19.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów choroby (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Ustąpienie lub złagodzenie uczucia ciężkości nóg							
Tsouderos 1989	4	11/17 (65)	7/17 (41)	2,62 [0,65; 10,48]	0,24 [-0,09; 0,56]	NS	W
Planchon 1990	8	42/52 (81)	25/52 (48)	4,54 [1,88; 10,92]	NNT = 4 [3; 7]	bd	W
Tsouderos 1989	8	14/17 (82)	10/17 (59)	3,27 [0,67; 15,82]	0,24 [-0,06; 0,53]	<0,01	W
Metaanaliza	8	56/69 (81)	35/69 (51)	4,20 [1,95; 9,03]	NNT = 4 [3; 7]	0,72	W
Ustąpienie lub złagodzenie obrzęku kończyn dolnych							
Planchon 1990	8	39/52 (75)	25/52 (48)	3,24 [1,41; 7,43]	NNT = 4 [3; 12]	bd	W

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Ustąpienie lub złagodzenie nocnych kurczów							
Planchon 1990	8	20/52 (38)	13/52 (25)	1,88 [0,81; 4,34]	0,13 [-0,04; 0,31]	bd	Ś
Ustąpienie lub złagodzenie parestezji							
Planchon 1990	8	23/52 (44)	15/52 (29)	1,96 [0,87; 4,41]	0,15 [-0,03; 0,34]	bd	Ś
Ustąpienie lub złagodzenie uczucia gorąca							
Tsouderos 1989	4	4/5 (80)	4/11 (36)	7,00 [0,57; 86,32]	0,44 [-0,02; 0,89]	<0,01	W
Planchon 1990	8	29/52 (56)	22/52 (42)	1,72 [0,79; 3,74]	0,13 [-0,06; 0,33]	bd	Ś
Tsouderos 1989	8	3/5 (60)	5/11 (45)	1,80 [0,21; 15,41]	0,15 [-0,38; 0,67]	<0,01	W
Metaanaliza	8	32/57 (56)	27/63 (43)	1,73 [0,83; 3,59]	0,14 [-0,04; 0,31]	0,97	Ś
Ustąpienie lub złagodzenie zaczerwienienia/zasinienia							
Planchon 1990	8	23/52 (44)	15/52 (29)	1,96 [0,87; 4,41]	0,15 [-0,03; 0,34]	bd	Ś
Ustąpienie lub złagodzenie bólu							
Planchon 1990	8	34/52 (75)	21/52 (40)	2,79 [1,26; 6,18]	NNT = 5 [3; 16]	bd	W
Ustąpienie lub złagodzenie dyskomfortu funkcjonalnego							
Tsouderos 1989	4	12/18 (67)	4/17 (24)	6,50 [1,47; 28,80]	NNT = 3 [2; 8]	<0,05	W
Planchon 1990	8	37/52 (71)	24/52 (46)	2,88 [1,28; 6,47]	NNT = 5 [3; 15]	bd	W
Tsouderos 1989	8	15/18 (83)	6/17 (35)	9,17 [1,87; 44,92]	NNT = 3 [2; 6]	<0,001	W
Metaanaliza	8	52/70 (74)	30/69 (43)	3,69 [1,81; 7,52]	NNT = 4 [3; 7]	0,20	W
Złagodzenie zmęczenia							
Tsouderos 1989	4	10/16 (63)	3/15 (20)	6,67 [1,32; 33,69]	NNT = 3 [2; 9]	<0,01	W
Tsouderos 1989	8	13/16 (81)	8/15 (53)	3,79 [0,75; 19,04]	0,28 [-0,04; 0,60]	NS	W
Poprawa objawów choroby (ocena ogólna)							
Danielsson 2002	8	21/48 (44)	16/49 (33)	1,60 [0,70; 3,66]	0,11 [-0,08; 0,30]	NS	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Tabela 20.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów choroby (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH†	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Dyskomfort funkcjonalny [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,90 (0,87)	74	1,40 (0,86)	-0,50 [-0,78; -0,22]	<0,001	W
Planchon 1990	4	52	0,90 (0,72)	52	1,50 (0,72)	-0,60 [-0,88; -0,32]	<0,001	W
Metaanaliza	4	128	x	126	x	-0,55 [-0,75; -0,35]	0,62	W
Gilly 1994	8	76	0,50 (0,87)	74	1,20 (0,86)	-0,70 [-0,98; -0,42]	<0,001	W
Planchon 1990	8	52	0,60 (0,72)	52	1,30 (0,72)	-0,70 [-0,98; -0,42]	<0,001	W
Metaanaliza	8	128	x	126	x	-0,70 [-0,90; -0,50]	1,00	W

Badanie	OI [tyg.]	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH†	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Uczucie ciężkości [pkt]								
Gilly 1994	4	76	1,00 (0,87)	74	1,40 (0,86)	-0,40 [-0,68; -0,12]	<0,01	W
Planchon 1990	4	52	1,00 (0,72)	52	1,40 (0,72)	-0,40 [-0,68; -0,12]	<0,001	W
Metaanaliza	4	128	x	126	x	-0,40 [-0,60; -0,20]	1,00	W
Gilly 1994	8	76	0,70 (0,87)	74	1,30 (0,86)	-0,60 [-0,88; -0,32]	<0,001	W
Planchon 1990	8	52	0,70 (0,72)	52	1,40 (0,72))	-0,70 [-0,98; -0,42]	<0,001	W
Metaanaliza	8	128	x	126	x	-0,65 [-0,85; -0,45]	0,62	W
Ból [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,80 (0,87)	74	0,90 (0,86)	-0,10 [-0,38; 0,18]	NS	W
Planchon 1990	4	52	0,80 (0,72)	52	1,00 (0,72)	-0,20 [-0,48; 0,08]	<0,001	W
Metaanaliza	4	128	x	126	x	-0,15 [-0,35; 0,05]	0,62	Ś
Gilly 1994	8	76	0,60 (0,87)	74	0,90 (0,86)	-0,30 [-0,58; -0,02]	0,027	W
Planchon 1990	8	52	0,60 (0,72)	52	0,90 (0,72)	-0,30 [-0,58; -0,02]	<0,001	W
Metaanaliza	8	128	x	126	x	-0,30 [-0,50; -0,10]	1,00	W
Nocne kurcze [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,40 (0,87)	74	0,80 (0,86)	-0,40 [-0,68; -0,12]	0,007	W
Gilly 1994	8	76	0,30 (0,87)	74	0,70 (0,86)	-0,40 [-0,68; -0,12]	0,002	W
Parestezje [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,50 (0,87)	74	0,60 (0,86)	-0,10 [-0,38; 0,18]	NS	W
Gilly 1994	8	76	0,40 (0,87)	74	0,50 (0,86)	-0,10 [-0,38; 0,18]	NS	W
Uczucie opuchnięcia [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,90 (0,87)	74	1,50 (0,86)	-0,60 [-0,88; -0,32]	<0,001	W
Planchon 1990	4	52	0,90 (0,72)	52	1,60 (0,72)	-0,70 [-0,98; -0,42]	<0,001	W
Metaanaliza	4	128	x	126	x	-0,65 [-0,85; -0,45]	0,62	W
Gilly 1994	8	76	0,50 (0,87)	74	1,30 (0,86)	-0,80 [-1,08; -0,52]	<0,001	W
Planchon 1990	8	52	0,60 (0,72)	52	1,40 (0,72)	-0,80 [-1,08; -0,52]	<0,001	W
Metaanaliza	8	128	x	126	x	-0,80 [-1,00; -0,60]	1,00	W
Zaczerwienienie, zasinienie [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,60 (0,87)	74	0,80 (0,86)	-0,20 [-0,48; 0,08]	NS	W
Planchon 1990	4	52	0,60 (0,72)	52	0,90 (0,72)	-0,30 [-0,58; -0,02]	<0,01	W
Metaanaliza	4	128	x	126	x	-0,25 [-0,45; -0,05]	0,62	W
Gilly 1994	8	76	0,40 (0,87)	74	0,70 (0,86)	-0,30 [-0,58; -0,02]	NS	W
Planchon 1990	8	52	0,50 (0,72)	74	0,70 (0,72)	-0,20 [-0,48; 0,08]	<0,01	W
Metaanaliza	8	128	x	126	x	-0,25 [-0,45; -0,05]	0,62	W
Uczucie gorąca [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,60 (0,87)	74	0,80 (0,86)	-0,20 [-0,48; 0,08]	NS	W

Badanie	OI [tyg.]	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH†	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Gilly 1994	8	76	0,30 (0,87)	74	0,70 (0,86)	-0,40 [-0,68; -0,12]	0,006	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Tabela 21.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów choroby z uwzględnieniem rodzaju niewydolności krążenia (dane ciągłe)

Badanie	Rodzaj niewydolności krążenia	OI [tyg.]	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH†	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Poprawa objawów choroby (ocena ogólna) [%]									
Laurent 1988	organiczna	4	38	-48	40	-31	-17	bd	Ś
Laurent 1988		8	38	-66	40	-38	-28	bd	Ś
Laurent 1988	czynnościowa	4	56	-49	52	-19	-30	bd	Ś
Laurent 1988		8	56	-71	52	-36	-35	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania); G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.1.3. Zespół troficzny

Dane na temat zespołu troficznego (np. przebarwienia, zanik owłosienia, martwica, zanik mięśniowy) raportowano w trzech pracach (Gilly 1994, Laurent 1988, Planchon 1990). Wyniki analizy statystycznej wykazały istotną statystycznie przewagę MPFF nad PLC/BLF w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających ustąpienia lub złagodzenia objawów zespołu troficznego (OR = 23,59 [7,94; 70,13]) (Tabela 22).

Tabela 22.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów zespołu troficznego (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Ustąpienie lub złagodzenie objawów zespołu troficznego							
Gilly 1994	8	14/16 (88)	4/19 (21)	26,25 [4,14; 166,45]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001	W
Laurent 1988 ^a	8	14/16 (88)	4/19 (21)	26,25 [4,14; 166,45]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001	W
Planchon 1990	8	10/12 (83)	3/14 (21)	18,33 [2,52; 133,26]	NNT = 2 [2; 4]	<0,01	W
Metaanaliza	8	38/44 (86)	11/52 (21)	23,59 [7,94; 70,13]	NNT = 2 [2; 2]	0,96	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Pacjenci z organiczną niewydolnością krążenia.

6.1.4. Ogólna ocena leczenia

Dane na temat ogólnej oceny leczenia raportowano w czterech badaniach (Danielsson 2002, Laurent 1988, Planchon 1990, Tsouderos 1989). Według opinii lekarzy w trakcie 8-tygodniowego okresu

interwencji dobre lub bardzo dobre wyniki leczenia znamienne statystycznie częściej obserwowano u pacjentów leczonych MPFF niż stosujących PLC/BLF (OR = 6,16 [3,69; 10,28]) (Tabela 23). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia wg pacjenta (Tabela 23).

Tabela 23.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF z PLC/BLF w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia przewlekłej niewydolności żylny (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Ocena ogólna leczenia wg lekarza (terapia dobra (przydatna) lub bardzo dobra)							
Laurent 1988	8	81/94 (86)	45/99 (45)	7,48 [3,69; 15,16]	NNT = 3 [2; 4]	bd	W
Planchon 1990	8	44/52 (85)	24/52 (46)	6,42 [2,53; 16,26]	NNT = 3 [2; 5]	bd	W
Tsouderos 1989	8	14/20 (40)	9/20 (5)	2,85 [0,78; 10,47]	0,25 [-0,05; 0,55]	bd	Ś
Metaanaliza	8	139/166 (84)	78/171 (46)	6,16 [3,69; 10,28]	NNT = 3 [3; 4]	0,44	W
Ocena ogólna leczenia wg pacjenta (terapia dobra (przydatna) lub bardzo dobra)							
Chassignolle 1987 ^a	8	24/40 (60)	28/40 (70)	0,64 [0,25; 1,62]	-0,10 [-0,31; 0,11]	bd	Ś
Danielsson 2002	8	19/48 (40)	13/49 (26)	1,81 [0,77; 4,28]	0,13 [-0,05; 0,32]	bd	Ś

[†] wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Ze względu na brak definicji punktu końcowego odstąpiono od kumulacji wyników.

6.1.5. Jakość życia

Nie odnaleziono danych umożliwiających ocenę jakości życia.

6.1.5.1. Zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie MPFF w porównaniu z PLC/BLF nie zwiększa ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych o charakterze łagodnym oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania (Tabela 24). W żadnym badaniu nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że raportowane zdarzenia należały do zdarzeń rzadkich, spośród których najczęściej ($\geq 2\%$) w grupie MPFF raportowano: nudności (4%), ból (2%), oraz ból żołądka (2%) (Tabela 25). Pozostałe raportowane AE zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 24.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem							

Gilly 1994^a	8	9/80 (11)	12/80 (15)	0,72 [0,28; 1,81]	-0,04 [-0,14; 0,07]	bd	Ś
AE ogółem – łagodne							
Danielsson 2002	8	6/48 (13)	2/49 (4)	3,36 [0,64; 17,54]	0,08 [-0,02; 0,19]	bd	Ś
AE prowadzące do utraty z badania							
Gilly 1994^a	8	1/80 (1)	2/80 (3)	0,49 [0,04; 5,56]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd	Ś
Laurent 1988	8	1/100 (1)	2/100 (2)	0,49 [0,04; 5,55]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	Ś
Planchon 1990	8	1/55 (2)	2/55 (4)	0,49 [0,04; 5,58]	-0,02 [-0,08; 0,04]	bd	Ś
Metaanaliza	8	3/235 (1)	6/235 (3)	0,49 [0,12; 2,00]	-0,01 [-0,04; 0,01]	1,00	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) W publikacji brak danych nt liczby pacjentów uwzględnionych w poszczególnych grupach w analizie bezpieczeństwa. Założono liczebność dla analizy ITT.

Tabela 25.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Bezszenność							
Gilly 1994^a	8	1/80 (1)	1/80 (1)	1,00 [0,06; 16,27]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd	Ś
Laurent 1988	8	1/100 (1)	1/100 (1)	1,00 [0,06; 16,21]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS	Ś
Planchon 1990	8	1/55 (2)	0/55 (0)	3,06 [0,12; 76,64]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
Metaanaliza	8	3/235 (1)	2/235 (1)	1,41 [0,27; 7,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,84	Ś
Ból							
Planchon 1990	8	1/55 (2)	1/55 (2)	1,00 [0,06; 16,40]	0,00 [-0,05; 0,05]	bd	Ś
Ból brzucha							
Gilly 1994^a	8	2/80 (3)	2/80 (3)	1,00 [0,14; 7,28]	0,00 [-0,05; 0,05]	bd	Ś
Planchon 1990	8	0/55 (0)	1/55 (2)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
Metaanaliza	8	2/135 (1)	3/135 (2)	0,71 [0,14; 3,66]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,56	Ś
Ból głowy							
Gilly 1994^a	8	1/80 (1)	3/80 (4)	0,32 [0,03; 3,19]	-0,02 [-0,07; 0,02]	bd	Ś
Laurent 1988	8	1/100 (1)	4/100 (4)	0,24 [0,03; 2,21]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	W
Metaanaliza	8	2/180 (1)	7/180 (4)	0,28 [0,06; 1,36]	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,86	Ś
Ból żołądka							
Laurent 1988	8	2/100 (2)	2/100 (2)	1,00 [0,14; 7,24]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS	W
Niedociśnienie							
Gilly 1994^a	8	1/80 (1)	1/80 (1)	1,00 [0,06; 16,27]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd	Ś
Laurent 1988	8	1/100 (1)	1/100 (1)	1,00 [0,06; 16,21]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS	W
Planchon 1990	8	1/55 (2)	0/55 (0)	3,06 [0,12; 76,64]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
Metaanaliza	8	3/235 (1)	2/235 (1)	1,41 [0,27; 7,19]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,84	Ś
Nudności							

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Gilly 1994 ^a	8	4/80 (5)	4/80 (5)	1,00 [0,24; 4,15]	0,00 [-0,07; 0,07]	bd	Ś
Laurent 1988	8	4/100 (4)	4/100 (4)	1,00 [0,24; 4,11]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS	W
Planchon 1990	8	2/55 (4)	2/55 (4)	1,00 [0,14; 7,36]	0,00 [-0,07; 0,07]	bd	Ś
Metaanaliza	8	10/235 (4)	10/235 (4)	1,00 [0,41; 2,45]	0,00[-0,04; 0,04]	1,00	Ś
Długotrwałe lub nadmierne krwawienia z macicy							
Gilly 1994 ^a	8	0/80 (0)	1/80 (1)	0,33 [0,01; 8,20]	0,01 [-0,04; 0,02]	bd	Ś
Laurent 1988	8	0/100 (0)	1/100 (1)	0,33 [0,01; 8,20]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	W
Metaanaliza	8	0/180 (0)	2/180 (1)	0,33 [0,03; 3,20]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,99	Ś
Objawy przedmenopauzalne							
Planchon 1990	8	0/55 (0)	2/55 (4)	0,19 [0,01; 4,11]	-0,04 [-0,10; 0,02]	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) W publikacji brak danych nt liczby pacjentów uwzględnionych w poszczególnych grupach w analizie bezpieczeństwa. Założono liczebność dla analizy ITT.

6.2. Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER z PLC/BLF

6.2.1. Obiektywna ocena objawów choroby

Dane na temat obiektywnej oceny objawów choroby (obrzęków) wrażone za pomocą zmiany obwodu lub objętości kończyny dolnej raportowano w czterech pracach (Balmer 1980, MacLennan 1994, Prerovsky 1972, Unkauf 1996). Sposób raportowania danych uniemożliwił kumulację ilościową wyników, natomiast wyniki pojedynczych badań wskazują, że stosowanie HER zamiast PLC/BLF w sposób istotny statystycznie zwiększa odsetek pacjentów (z obecnością obrzęku na początku badania), u których doszło do zmniejszenia objętości kończyny dolnej (OR = 2,41 [1,05; 5,54]) w 8-tygodniowym okresie interwencji (Tabela 26).

Wyniki pozostałych badań wskazują, że stosowanie HER zamiast PLC/BLF w sposób istotny statystycznie przyczynia się do zmniejszenia obwodu kostki (MD = -5,44 [-7,83; -3,05]), zmniejszenia obwodu łydki (MD = -7,26 [-11,15; -3,37]) oraz zmniejszenia objętości nogi (p = 0,028) w 4-tygodniowym okresie interwencji. W przypadku pracy MacLennan 1994 wnioskowanie o rzeczywistych efektach terapeutycznych pomiędzy HER a PLC/BLF jest utrudnione ze względu na istotne statystycznie różnice odnośnie wyjściowego obwodu kostki i łydki (Tabela 27).

Tabela 26.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do objętości kończyny dolnej (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Zmniejszenie objętości (wszystkie nogi)							

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Prerovsky 1972 ^a	8	51/97 (53)	40/93 (40)	1,47 [0,83; 2,60]	0,10 [-0,05; 0,24]	NS	W
Zmniejszenie objętości (nogi z obrzękiem)							
Prerovsky 1972 ^a	8	26/49 (53)	15/47 (30)	2,41 [1,05; 5,54]	NNT = 5 [3; 55]	0,05	W
Zmniejszenie objętości (mężczyźni)							
Prerovsky 1972 ^a	8	18/27 (67)	13/24 (54)	1,69 [0,54; 5,26]	0,13 [-0,14; 0,39]	NS	W

† wartość p raportowana przez autorów badania; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Dane z badania Prerovsky 1972 raportowane w odniesieniu do nóg pacjentów z poszczególnych grup.

Tabela 27.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do obwodu kończyny dolnej (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	HER		PLC/BLF		HER vs PLC/BLF	p/TH†	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana obwodu kostki [mm]								
Balmer 1980	4	20	-6,25 (5,37)	16	-0,81 (0,84)	-5,44 [-7,83; -3,05]	<0,001	W
MacLennan 1994 ^b	4	41	265,00 (45,00) ^a	45	249,00 (42,00) ^a	16,00 [-2,45; 34,45]	NS	W
MacLennan 1994	8	41	263,00 (45,00) ^a	45	247,00 (41,00) ^a	16,00 [-2,25; 34,25]	NS	W
Zmiana obwodu łydki [mm]								
Balmer 1980	4	20	-8,20 (8,81)	16	-0,94 (0,96)	-7,26 [-11,15; -3,37]	<0,001	W
MacLennan 1994 ^b	4	41	368,00 (43,00) ^a	45	356,00 (41,00) ^a	12,00 [-5,80; 29,80]	NS	W
MacLennan 1994	8	41	371,00 (40,00) ^a	45	355,00 (40,00) ^a	16,00 [-0,93; 32,93]	NS	W
Zmiana objętości nogi [ml]								
Unkauf 1996	4	64	-53,90 (74,40)	56	-24,90 (90,20)	-29,00 [-58,84; 0,84]	0,028	W
Unkauf 1996	8	64	-48,90 (99,50)	56	-28,70 (92,30)	-20,20 [-54,53; 14,13]	0,128	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wartość końcowa.

b) Odstąpiono od wykonania metaanalizy ze względu na istotne statystycznie różnice pomiędzy HER a PLC/BLF w zakresie wyjściowego obwodu łydki i kostki w badaniu MacLennan 1994.

6.2.2. Subiektywna ocena objawów choroby

Dane na temat subiektywnej oceny objawów choroby (uczucia ciężkich nóg, obrzęku, nocnych kurczy, bólu, itd.) raportowano w sześciu pracach (Balmer 1980, MacLennan 1994, Prerovsky 1972, Pulvertaft 1979, Pulvertaft 1983, Unkauf 1996). Sposób raportowania danych uniemożliwił kumulację wyników, jednakże wyniki pojedynczych badań wskazują, że stosowanie HER zamiast PLC/BLF w sposób istotny statystycznie zwiększa odsetek pacjentów doświadczających złagodzenia następujących objawów towarzyszących chorobie: ciężkości lub zmęczenia nóg ($p = 1S$), nocnych kurczów ($OR = 3,04 [1,29; 7,17]$), zmęczenia ($p < 0,05$), wrażliwości ($p < 0,005$) oraz ustąpienia lub złagodzenia obrzęku lipidowego ($OR = 33,80 [1,34; 850,30]$) w 8-tygodniowym okresie interwencji (Tabela 28). W opinii lekarzy istotnie statystycznie częściej dochodziło do poprawy objawów choroby u pacjentów stosujących HER niż pacjentów otrzymujących PLC/BLF ($OR = 4,87 [3,11; 7,63]$) w 4-tygodniowym

okresie interwencji (Tabela 29). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych raportowanych po 8 tyg. leczenia: złagodzenia ciężkości nóg, bólu, opuchlizny/obrzęku, zespołu niespokojnych nóg, obrzęku ciastowatego, zapalenia tkanki łącznej, zapalenia skóry, wyprysku / wyprysku żylakowatego (Tabela 28, Tabela 29).

Wyniki analizy statystycznej w odniesieniu do subiektywnej oceny objawów choroby mierzonej zmianą ich nasilenia wskazują na istotną statystycznie przewagę HER nad PLC/BLF w odniesieniu do: ciężkości i zmęczenia nóg ($p = 0,006$), częstości nocnych kurczy ($p = 0,03$) oraz całkowitego zmniejszenia objawów choroby ($p < 0,01$) (Tabela 30). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zespołu niespokojnych nóg, mrowienia i uczucia napięcia w nogach (Tabela 30).

Tabela 28.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów PNŻ (dane dichotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Złagodzenie ciężkości nóg							
Prerovsky 1972 ^a	8	38/69 (55)	41/66 (62)	0,75 [0,38; 1,49]	-0,07 [-0,24; 0,10]	NS	W
Złagodzenie ciężkości lub opuchnięcia nóg wieczorem							
Pulvertaft 1983	4	bd (64)	bd (49)	nd	nd	IS	W
Złagodzenie ciężkości lub zmęczenia nóg							
Pulvertaft 1979	8	32/bd	14/bd	nd	nd	0,006	W
Złagodzenie bólu							
Pulvertaft 1983	4	bd (76)	bd (53)	nd	nd	IS	W
Prerovsky 1972 ^a	8	33/58 (57)	30/56 (54)	1,14 [0,55; 2,39]	0,03 [-0,15; 0,22]	NS	W
Złagodzenie (nocnych) kurczów							
Pulvertaft 1983	4	bd (78)	bd (61)	nd	nd	IS	W
Prerovsky 1972 ^a	8	37/51 (73)	20/43 (47)	3,04 [1,29; 7,17]	NNT = 4 [3; 15]	<0,025	W
Pulvertaft 1979	8	29/bd	14/bd	nd	nd	0,003	W
Zmniejszenie opuchlizny							
Prerovsky 1972 ^a	8	35/66 (53)	31/69 (45)	1,38 [0,70; 2,72]	0,08 [-0,09; 0,25]	NS	Ś
Złagodzenie zmęczenia							
Prerovsky 1972 ^a	8	47/77 (61)	35/74 (47)	1,75 [0,91; 3,33]	0,14 [-0,02; 0,29]	<0,05	Ś
Złagodzenie zespołu niespokojnych nóg							
Pulvertaft 1983	4	bd (78)	bd (61)	nd	nd	IS	W
Pulvertaft 1979	8	17/bd	7/bd	nd	nd	0,095	W
Złagodzenie parestezji							
Pulvertaft 1983	4	bd (76)	bd (53)	nd	nd	IS	W
Złagodzenie obrzęku ciastowatego							

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Prerovsky 1972 ^a	8	30/49 (61)	20/48 (42)	2,21 [0,98; 4,98]	NNT = 6 [3; 2085]	NS	W
Złagodzenie zapalenia tkanki łącznej							
Prerovsky 1972 ^a	8	12/23 (52)	10/23 (40)	1,42 [0,44; 4,53]	0,09 [-0,20; 0,37]	NS	W
Złagodzenie wrażliwości							
Prerovsky 1972 ^a	8	14/30 (47)	12/27 (44)	1,09 [0,38; 3,11]	0,02 [-0,24; 0,28]	<0,005	W
Ustąpienie lub złagodzenie wyprysku żylakowatego							
Pulvertaft 1979	8	6/15 (40)	4/7 (57)	0,50 [0,08; 3,08]	-0,17 [-0,61; 0,27]	bd	W
Ustąpienie lub złagodzenie obrzęku lipidowego (ang. <i>pitting edema</i>)							
Pulvertaft 1979	8	6/8 (75)	0/6 (0)	33,80 [1,34; 850,30]	NNT = 2 [1; 3]	0,04	W

[†] wartość p raportowana przez autorów badania; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Dane z badania Prerovsky 1972 raportowane w odniesieniu do nóg pacjentów z poszczególnych grup.

Tabela 29.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów przewlekłej niewydolności żylniej (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Skurcze							
Balmer 1980 ^a	4	2/40 (5)	10/40 (25)	0,16 [0,03; 0,78]	NNT = 5 [3; 21]	NS	W
Zmęczenie							
Balmer 1980 ^a	4	16/40 (40)	36/40 (90)	0,07 [0,02; 0,25]	NNT = 2 [2; 4]	<0,001	W
Ból							
Balmer 1980 ^a	4	10/40 (25)	29/40 (73)	0,13 [0,05; 0,34]	NNT = 3 [2; 4]	<0,01	W
Zespół niespokojnych nóg							
Balmer 1980 ^a	4	11/40 (28)	23/40 (58)	0,28 [0,11; 0,71]	NNT = 4 [2; 11]	0,09	W
Mrowienie							
Balmer 1980 ^a	4	1/40 (3)	9/40 (22)	0,09 [0,01; 0,74]	NNT = 5 [3; 17]	<0,01	W
Obrzęk							
Balmer 1980 ^a	4	12/39 (31)	32/40(80)	0,11 [0,04; 0,31]	NNT = 3 [2; 4]	<0,001	W
MacLennan 1994	4	29/39 (74)	23/41 (56)	2,27 [0,88; 5,85]	0,18 [-0,02; 0,39]	bd	Ś
MacLennan 1994	8	19/38 (50)	21/41 (51)	0,95 [0,39; 2,30]	-0,01 [-0,23; 0,21]	bd	Ś
Wyprysk							
MacLennan 1994	4	10/39 (26)	12/41 (29)	0,83 [0,31; 2,23]	-0,04 [-0,23; 0,16]	bd	Ś
MacLennan 1994	8	10/38 (26)	10/39 (26)	1,04 [0,37; 2,87]	0,01 [-0,19; 0,20]	bd	Ś
Zapalenie skóry							
MacLennan 1994	4	26/39 (67)	22/41 (54)	1,73 [0,70; 4,27]	0,13 [-0,08; 0,34]	bd	Ś
MacLennan 1994	8	24/38 (63)	19/39 (49)	1,80 [0,73; 4,48]	0,14 [-0,07; 0,36]	bd	Ś
Ogólna poprawa objawów według klinicysty							

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Pulvertaft 1983	4	379/454 (83)	56/110 (51)	4,87 [3,11; 7,63]	NNT = 4 [3; 5]	IS	W

† wartość p raportowana przez autorów badania; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Badanie Balmer 1980 raportuje liczbę nóg (40)

Tabela 30.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów przewlekłej niewydolności żyłnej ocenianych skalą VAS

Badanie	Skala	OI [tyg.]	HER		PLC/BLF		HER vs PLC/BLF	p/TH†	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana ciężkości i zmęczenia nóg [%]									
Pulvertaft 1979	4-stopniowa	4	bd	-45,20	bd	-19,40	-25,80	bd	Ś
Pulvertaft 1979		8	bd	-51,00	bd	-26,00	-25,00	0,006	W
Zmiana częstości odczuwania zespołu niespokojnych nóg [%]									
Pulvertaft 1979	3-stopniowa	4	bd	-31,00	bd	0,00	-31,00	bd	Ś
Pulvertaft 1979		8	bd	-47,00	bd	-1,00	-46,00	0,095	W
Zmiana częstości nocnych kurczów [%]									
Pulvertaft 1979	4-stopniowa	4	bd	-51,70	bd	-25,60	-26,10	bd	Ś
Pulvertaft 1979		8	bd	-60,00	bd	-27,00	-33,00	0,003	W
Ciężkość i zmęczenie nóg [pkt]									
Unkauf 1996	VAS [0–10]	4	64	2,20 (2,60)	56	3,20 (3,10)	-1,00 [-2,03; 0,03]	bd	Ś
Unkauf 1996		8	64	2,70 (2,80)	56	2,60 (2,80)	0,10 [-0,90; 1,10]	bd	Ś
Mrowienie [pkt]									
Unkauf 1996	VAS [0–10]	4	64	1,60 (2,30)	56	2,40 (3,00)	-0,80 [-1,77; 0,17]	bd	Ś
Unkauf 1996		8	64	1,70 (2,50)	56	2,10 (2,60)	-0,40 [-1,32; 0,52]	bd	Ś
Uczucie napięcia w nogach [pkt]									
Unkauf 1996	VAS [0–10]	4	64	2,30 (2,70)	56	2,70 (3,10)	-0,40 [-1,45; 0,65]	bd	Ś
Unkauf 1996		8	64	2,50 (2,60)	56	2,40 (2,80)	0,10 [-0,87; 1,07]	bd	Ś
Zmiana nasilenia objawów (ang. Total Symptom Score) [pkt]									
MacLennan 1994	Skala	4	41	-1,50 (bd)	45	-0,90 (bd)	-0,60	NS	W
MacLennan 1994	4-stopniowa	8	41	-2,10 (bd)	45	-1,10 (bd)	-1,00	<0,01	W

† wartość p raportowana przez autorów badania; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.2.3. Ocena ogólna leczenia

Dane na temat ogólnej oceny leczenia raportowano w jednej pracy Pulvertaft 1979. Według opinii lekarzy w trakcie 4-tygodniowego okresu interwencji dobre lub bardzo dobre wyniki leczenia znamienne statystycznie częściej obserwowano u pacjentów leczonych HER niż stosujących PLC/BLF ($p = 0,001$), nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia wg lekarzy po 8 tygodniach terapii (Tabela 31). W przypadku

oceny ogólnej leczenia według opinii pacjentów istotną statystycznie przewagę obserwowano zarówno po 4- jak i 8-tygodniach leczenia (odpowiednio $p = 0,003$; $p = 0,025$) (Tabela 31).

Tabela 31.
Wyniki analizy statystycznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Ocena ogólna leczenia wg lekarza (terapia dobra lub bardzo dobra)							
Pulvertaft 1979	4	36/49	18/41	3,54 [1,46; 8,57]	NNT = 4 [3; 11]	0,001	W
Pulvertaft 1979	8	bd	bd	nd	nd	NS	W
Ocena ogólna leczenia wg pacjenta (terapia dobra lub bardzo dobra)							
Pulvertaft 1979	4	bd	bd	nd	nd	0,003	W
Pulvertaft 1979	8	36/49	19/41	3,21 [1,33; 7,75]	NNT = 4 [3; 14]	0,025	W

† wartość p raportowana przez autorów badania; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.2.4. Jakość życia

Nie odnaleziono danych umożliwiających ocenę jakości życia.

6.2.5. Zdarzenia niepożądane

Dane na temat zdarzeń niepożądanych w okresie zgodnym w kryteriami włączenia do niniejszej analizy klinicznej (4 (±1) tyg. lub 8 (±1) tyg.) raportowano jedynie w dwóch pracach (Blamer 1980, Pulvertaft 1983). W pozostałych pracach (MacLennan 1994, Unkauf 1996) informacje na temat profilu bezpieczeństwa pochodziły z dłuższego okresu interwencji, tj. ≥12 tyg. i z tego względu zostały poglądowo zaprezentowane w Aneksie.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie HER w porównaniu z PLC/BLF nie zwiększa ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania (Tabela 32). W żadnym badaniu nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że raportowane zdarzenia należały do zdarzeń rzadkich, wśród których raportowano ból głowy (0% vs 10%), wzdęcia (5% vs 0%) oraz zawroty głowy (10% vs 0%) (Tabela 33).

Tabela 32.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń prowadzących do utraty z badania

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem							
Pulvertaft 1979	8	bd	bd	nd	nd	NS	W

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE prowadzące do utraty z badania							
Balmer 1980	4	0/20 (0)	0/20 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

Tabela 33.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Bóle głowy							
Balmer 1980	4	0/20 (0)	2/20 (10)	0,18 [0,01; 4,01]	-0,10 [-0,26; 0,06]	bd	Ś
Wzdęcia							
Balmer 1980	4	1/20 (5)	0/20 (0)	3,15 [0,12; 82,16]	0,05 [-0,08; 0,18]	bd	Ś
Zawroty głowy							
Balmer 1980	4	2/20 (10)	0/20 (0)	5,54 [0,25; 123,08]	0,10 [-0,06; 0,26]	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

6.3. Wyniki porównania pośredniego dla porównania MPFF z HER

Obie analizowane terapie przyczyniają się do łagodzenia objawów przewlekłej niewydolności żylniej. Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem, z wykorzystaniem metody Buchera wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MPFF a HER w odniesieniu do obiektywnej oceny objawów choroby mierzonej zmianą obwodu kostki (MD = 1,84 [-0,94; 4,61]) w 4-tygodniowym okresie interwencji. W przypadku zmiany obwodu łydki stwierdzono istotną statystycznie przewagę HER nad MPFF (MD = 4,96 [0,83; 9,09]) (Tabela 34). Dodatkowo w przypadku MPFF zmniejszenie obwodu kostki i łydki utrzymywało się także po 8-tygodniach leczenia, jednakże wnioskowanie względnej różnicy pomiędzy MPFF a HER nie jest możliwe ze względu na istotne statystycznie różnice w wyjściowym obwodzie kostki i łydki w badaniu dla HER (Tabela 53).

W przypadku pozostałych ocenianych w niniejszej analizie klinicznej punktów końcowych dotyczących skuteczności terapii porównanie pośrednie na sposób ilościowy nie było możliwe (szczegóły w Rozdz. 5.2.1). Z tego względu analizę porównawczą ograniczono do zestawienia jakościowego wyników, pochodzących z badań lub metaanaliz dla MPFF lub HER względem PLC/BLF. Wyniki tak przeprowadzonej analizy wskazują, że obie terapie przyczyniają się w sposób istotny statystycznie do ustąpienia lub łagodzenia objawów przewlekłej niewydolności żylniej w trakcie 8-tygodniowego okresu interwencji (Tabela 53). W przypadku MPFF było to ustąpienie lub złagodzenie: ciężkości nóg, obrzęku/opuchnięcia, bólu, dyskomfortu funkcjonalnego, zespołu troficznego oraz zmniejszenie nasilenia: nocnych kurczów, uczucia gorąca, zaczerwienienia/zasinienia. Z kolei w przypadku HER obserwowano złagodzenie: nocnych kurczów, zmęczenia oraz zmniejszenie całkowitego nasilenia

objawów choroby. W przypadku MPFF istotną statystycznie przewagę nad PLC/BLF obserwowano w zakresie odsetka pacjentów, który wg opinii lekarza osiągał dobre lub bardzo dobre wyniki leczenia, natomiast przypadku HER istotną statystycznie przewagę nad PLC/BLF obserwowano w zakresie oceny ogólnej leczenia wg opinii pacjenta (Tabela 53).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że obie terapię cechują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Stosowanie ich nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem jak również prowadzących do utraty z badania (Tabela 53).

Tabela 34.
Wyniki dla porównania pośredniego MPFF vs HER – metodą Buchera

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MD [95%CI]				
		N _b /N _k	MPFF	N _b /N _k	HER	MPFF vs HER
Zmiana obwodu kostki [mm]	4	76/74	-3,60 [-5,01; -2,19]	20/16	-5,44 [-7,83; -3,05]	1,84 [-0,94; 4,61]
Zmiana obwodu łydki [mm]	4	76/74	-2,30 [-3,69; -0,91]	20/16	-7,26 [-11,15; -3,37]	4,96 [0,83; 9,09]

GRADE: niski

Tabela 35.
Wyniki porównania pośredniego MPFF vs HER – zestawienie jakościowe

Punkt końcowy	OI [tyg.]	N _b /N _k	MPFF vs PLC/BLF	N _b /N _k	HER vs PLC/BLF
Zmiana obwodu łydki [mm]	4	76/74	MD = -2,30 [-3,69; -0,91]	20/16	MD = -7,26 [-11,15; -3,37]
	8	76/74	MD = -4,80 [-6,61; -2,99]	41/45	MD = 16,00 [-0,93; 32,93] ^a
Zmiana obwodu kostki [mm]	4	76/74	MD = -3,60 [-5,01; -2,19]	20/16	MD = -5,44 [-7,83; -3,05]
	8	76/74	MD = -5,90 [-7,75; -4,05]	41/45	MD = 16,00 [-2,25; 34,25] ^a
Zmiana objętości stopy [ml]	8	48/49	NS	bd	bd
Zmiana objętości nogi [ml]	8	bd	bd	64/56	MD = -20,20 [-54,53; 14,13]
Ustąpienie lub złagodzenie ciężkości nóg (%)	8	69/69	OR = 4,20 [1,95; 9,03]	69/66 ^b	OR = 0,75 [0,38; 1,49]
Zmniejszenie uczucia ciężkości nóg [pkt]	8	128/126	WMD = -0,65 [-0,85; -0,45]	64/56	MD = 0,10 [-0,90; 1,10]
Ustąpienie lub złagodzenie obrzęku kończyn dolnych (%)	8	52/52	OR = 3,24 [1,41; 7,43]	66/69 ^b	OR = 1,38 [0,70; 2,72] ^c
Zmniejszenie opuchnięcia [pkt.]	8	128/126	MD = -0,80 [-1,00; -0,60]	bd	bd
Ustąpienie lub złagodzenie nocnych kurczów (%)	8	52/52	OR = 1,88 [0,81; 4,34]	51/43 ^b	OR = 3,04 [1,29; 7,17]
Zmniejszenie nocnych kurczów [pkt.]	8	76/74	OR = -0,40 [-0,68; -0,12]	bd	bd
Ustąpienie lub złagodzenie bólu (%)	8	52/52	OR = 2,79 [1,26; 6,18]	58/56 ^b	OR = 1,14 [0,55; 2,39]
Zmniejszenie bólu [pkt]	8	128/126	MD = -0,30 [-0,50; -0,10]	bd	bd
Ustąpienie lub złagodzenie dyskomfortu funkcjonalnego (%)	8	70/69	OR = 3,69 [1,81; 7,52]	bd	bd
Zmniejszenie dyskomfortu funkcjonalnego	8	128/126	WMD = -0,70 [-0,90; -0,50]	bd	bd
Ustąpienie lub złagodzenie parestezji	8	52/52	OR = 1,96 [0,87; 4,41]	bd	p = IS

Punkt końcowy	OI [tyg.]	N _b /N _k	MPFF vs PLC/BLF	N _b /N _k	HER vs PLC/BLF
(%)					
Zmniejszenie parestezji [pkt]	8	76/74	MD = -0,10 [-0,38; 0,18]	64/56	bd
Ustąpienie lub złagodzenie uczucia gorąca (%)	8	57/63	OR = 1,73 [0,83; 3,59]	bd	bd
Zmniejszenie uczucia gorąca	8	76/74	MD = -0,40 [-0,68; -0,12]	bd	bd
Ustąpienie lub złagodzenie zaczerwienienia/zasinienia (%)	8	52/52	OR = 1,96 [0,87; 4,41]	bd	bd
Zmniejszenie zaczerwienienia/zasinienia [pkt]	8	128/126	MD = -0,25 [-0,45; -0,05]	bd	bd
Złagodzenie zmęczenia (%)	8	16/15	OR = 3,79 [0,75; 19,04]	77/74	OR = 1,75 [0,91; 3,33]; p < 0,05
Poprawa objawów choroby (ocena ogólna) (%)	8	48/49	OR = 1,60 [0,70; 3,66]	bd	bd
Zmniejszenie objawów choroby [pkt.]	8	bd	bd	41/45	MD = -1,00; p < 0,01
Ustąpienie lub złagodzenie objawów zespołu troficznego (%)	8	44/52	OR = 23,59 [7,94; 70,13]	bd	bd
Ocena ogólna leczenia wg lekarza (terapia dobra lub bardzo dobra) (%)	8	166/171	OR = 6,16 [3,69; 10,28]	bd	p = NS
Ocena ogólna leczenia wg pacjenta (terapia dobra lub doskonała) (%)	8	48/49	OR = 1,81 [0,77; 4,28]	49/41	OR = 3,21 [1,33; 7,75] p = 0,025
AE ogółem (%)	8	80/80	OR = 0,72 [0,28; 1,81]	bd	p = NS
AE prowadzące do utraty z badania (%)	4	bd	bd	20/20	0 vs 0
	8	235/235	OR = 0,49 [0,12; 2,00]	bd	bd

GRADE: niski

W przypadku, gdy kumulacja wyników badań była niemożliwa prezentowano wynik dla największego pod względem liczebności badania.

a) Istotnie statystycznie różnice w wyjściowym obwodzie kostki/łydki.

b) Dane raportowane w odniesieniu do liczby nóg.

c) Opuchlizna.

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI Z OWRZODZENIAMI ŻYLNymi

7.1. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF

7.1.1. Wyleczenie owrzodzenia

Dane na temat całkowitego wyleczenia owrzodzeń i/lub zmiany powierzchni owrzodzenia raportowano w pięciu badaniach (Gliński 1999, Guilhou 1997, Roztocil 2003, Saveljev 2002, Zuccarelli 2004). Wyniki analizy statystycznej wykazały istotną statycznie przewagę MPFF nad PLC/BLF w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem o wyjściowej średnicy ≤ 10 cm zarówno w 8-tygodniowym, jak i 24-tygodniowym okresie interwencji (odpowiednio: OR = 2,45 [1,38; 4,35]; OR = 2,70 [1,77; 4,13]) (Tabela 36). Analiza wyników poszczególnych badań wskazuje także na zmniejszenie powierzchni owrzodzenia w grupie MPFF niż w grupie PLC/BLF, niemniej kumulacja wyników była możliwa tylko w odniesieniu do zmiany powierzchni owrzodzenia wyrażonej w cm^2 , której wyniki wskazały na istotną statycznie przewagę MPFF nad PLC/BLF (WMD = -0,81 [-1,48; -0,13]) (Tabela 37).

Wyniki trzech prac wskazują, na istotne statycznie skrócenie czasu do całkowitego wyleczenia owrzodzenia w grupie MPFF niż PLC/BLF, niemniej wyniki największego pod względem liczebności badania (Zuccarelli 2004) wskazują na brak znamienych statycznie różnic pomiędzy grupami ($p = \text{NS}$) (Tabela 37).

Dodatkowo w trzech pracach (Gliński 1999, Guilhou 1997, Roztocil 2003) wyniki dotyczące całkowitego wyleczenia owrzodzenia raportowano z uwzględnieniem wyjściowej wielkości owrzodzenia (<3 cm, 3–6 cm, >6 cm, >10 cm) – wyniki zaprezentowano w Aneksie.

Tabela 36.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu liczby pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤ 10 cm							
Gliński 1999	8	9/71 (13)	5/69 (7)	1,86 [0,59; 5,85]	0,05 [-0,04; 0,15]	bd	Ś
Guilhou 1997	8	14/44* (32)	6/47* (13)	3,19 [1,10; 9,26]	NNT = 6 [3; 44]	0,028 ^a	W
Roztocil 2003	8	22/82* (27)	9/68 (13)	2,40 [1,02; 5,65]	NNT = 8 [4; 94]	0,04	W
Metaanaliza	8	45/197 (23)	20/184 (11)	2,45 [1,38; 4,35]	NNT = 9 [6; 22]	0,79	W
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤ 10 cm							
Gliński 1999	24	33/71 (46)	19/69 (28)	2,29 [1,13; 4,62]^b	NNT = 6 [3; 31]	<0,05	W

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Roztocil 2003	24	53/82* (65)	28/68* (41)	2,61 [1,35; 5,06]	NNT = 5 [3; 13]	0,004	W
Saveljev 2002	24	54/62 (87)	40/62 (65)	3,71 [1,50; 9,19]	NNT = 5 [3; 13]	bd	W
Zuccarelli 2004	24	53/103 (51)	54/99 (55)	0,88 [0,51; 1,54]	-0,03 [-0,17; 0,11]	bd	Ś
Metaanaliza ^c	24	140/215 (65)	87/199 (44)	2,70 [1,77; 4,13]	NNT = 5 [4; 8]	0,71	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski ;* - oznacza wyleczenie owrzodzenia referencyjnego.

a) Wynik analizy PP p = 0,048.

b) Raportowany przez autorów badania OR = 2,3 [1,1; 4,6].

c) Zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości ze względu na istotną statystycznie heterogeniczność wyniku (p = 0,02), której potencjalnym źródłem było badanie Zuccarelli 2004, w którym obserwowano odwrotny kierunek wnioskowania niż w pozostałych badaniach. Wynik metaanalizy uwzględniający badanie Zuccarelli 2004 to OR = 2,00 [1,05; 3,82]; NNT = 7 [4; 46].

Tabela 37.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zmiany powierzchni owrzodzenia (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH†	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana powierzchni owrzodzenia [cm²]								
Guilhou 1997	8	55	bd	52	bd	bd	NS	Ś
Zmiana powierzchni owrzodzenia [cm²]								
Roztocil 2003	24	82	-6,93 (2,23)	68	-6,00 (2,23)	-0,93 [-1,65; -0,21]	bd	W
Saveljev 2002 ^b	24	62	-3,91 (3,39)	62	-5,48 (6,63)	1,57 [-0,28; 3,42]	bd	Ś
Zuccarelli 2004	24	103	2,97 (7,09) ^a	96	2,75 (7,71) ^a	0,22 [-1,84; 2,28]	bd	Ś
Metaanaliza ^c	24	185	x	164	x	-0,81 [-1,48; -0,13]	0,30	W
Zmiana powierzchni owrzodzenia [%]								
Gliński 1999	24	71	-80,00	69	-65,00	-15	<0,05	Ś
Roztocil 2003	24	82	-77,00	68	-69,00	-8,00 [-14,24; -1,76]	0,012	W
Saveljev 2002	24	62	-82,10	62	-68,00	-14,1	bd	Ś
Czas do pełnego wyleczenia owrzodzenia [dni]								
Roztocil 2003	24	82	137,00	68	166,00	-29,00 [-56,68; -1,32]	0,04	W
Saveljev 2002 ^b	24	62	90,00 ^d	62	119,00 ^d	nd	0,001	W
Zuccarelli 2004	24	103	bd	99	bd	nd	NS	Ś
Guilhou 1997	8	55	bd	52	bd	MPFF > PLC/BLF	0,037	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH), G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Wartość końcowa.

b) Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie wyjściowej powierzchni owrzodzenia.

c) Zaprezentowano wynik analizy wrażliwości ze względu na istotną statystycznie heterogeniczność wyniku (p = 0,04), której potencjalnym źródłem było badanie Saveljev 2002, w którym stwierdzono znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do wyjściowej powierzchni owrzodzenia. Wynik metaanalizy uwzględniający badanie Saveljev 2002 to WMD = 0,11 [-1,48; 1,70]

d) Mediana.

7.1.2. Hospitalizacje

Wyniki dotyczące hospitalizacji i/lub czasu jej trwania raportowano w czterech badaniach (Gliński 1999, Guilhou 1997, Saveljev 2002, Zuccarelli 2004). Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do odsetka pacjentów wymagających hospitalizacji w trakcie leczenia (OR = 0,72 [0,41; 1,27]) (Tabela 38). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu trwania hospitalizacji ($p = 0,113$) (Tabela 39).

Tabela 38.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do liczby pacjentów wymagających hospitalizacji (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Hospitalizacje							
Gliński 1999	24	10/71 (14)	13/69 (19)	0,71 [0,29; 1,74]	-0,05 [-0,17; 0,08]	bd	Ś
Saveljev 2002	24	1/62 (2)	3/62 (5)	0,32 [0,03; 3,19]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd	Ś
Zuccarelli 2004	24	14/103 (14)	16/99 (16)	0,82 [0,38; 1,77]	-0,03 [-0,12; 0,07]	bd	Ś
Metaanaliza	24	25/236 (11)	32/230 (14)	0,72 [0,41; 1,27]	-0,03 [-0,09; 0,02]	0,75	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Tabela 39.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do czasu trwania hospitalizacji (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH†	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Czas trwania hospitalizacji [dni]								
Gliński 1999	24	71	34,00	69	45,00	-11,00	bd	Ś
Guilhou 1997	8	55	7,50	52	14,50	-7,00 [-15,66; 1,66]	0,113	W

† wartość p raportowana przez autorów badania; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

7.1.3. Ocena ogólna leczenia

Dane na temat ogólnej oceny leczenia raportowano w jednym badaniu (Roztocil 2003). Według opinii lekarzy dobre lub doskonałe wyniki leczenia znamienne statystycznie częściej obserwowano u pacjentów leczonych MPFF niż stosujących PLC/BLF (OR = 3,39 [1,55; 7,44]). Także w opinii pacjentów wyższy odsetek pacjentów stosujących MPFF niż PLC/BLF oceniał terapię jako dobrą lub doskonałą, niemniej różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (Tabela 40).

Tabela 40.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Ogólna ocena leczenia wg lekarza (terapia dobra lub doskonała)							
Roztocil 2003	24	70/82 (85)	43/68 (63)	3,39 [1,55; 7,44]	NNT = 5 [3;12]	bd	W
Ogólna ocena leczenia wg pacjenta (terapia dobra lub doskonała)							
Roztocil 2003	24	68/82 (83)	49/68 (72)	1,88 [0,86; 4,12]	0,11 [-0,03; 0,24]	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania, G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

7.1.4. Jakość życia

Nie odnaleziono danych umożliwiających ocenę jakości życia.

7.1.5. Ocena objawów choroby

Dane na temat objawów choroby raportowano w czterech pracach (Gliński 1999, Guilhou 1997, Roztocil 2003, Saveljev 2002). Wyniki analizy statystycznej wykazały, że MPFF w porównaniu z PLC/BLF w sposób istotny statystycznie zmniejsza uczucie dyskomfortu ($p < 0,01$), jak również zmniejsza uczucie ciężkich nóg ($p = 0,03$) w ciągu 8-tygodniowego okresu interwencji. Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany uczucia ciężkich nóg w 24-tygodniowym okresie interwencji ($p = NS$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny dotyczącej nasilenia bólu oraz częstości nocnych kurczów (Tabela 41, Tabela 42).

Tabela 41.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Ocena uczucia ciężkich nóg							
Guilhou 1997	8	2/53 (4)	9/52 (17)	0,19 [0,04; 0,91]	NNT = 8 [4; 49]	0,03	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Tabela 42.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów choroby (dane ciągłe)

Badanie	Skala	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	MPFF vs PLC/BLF	p/TH†	G
			N Średnia (SD)	N Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana stopnia nasilenia bólu [%]							
Gliński 1999	5-stopniowa	24	71 -57,00	69 -43,00	-14,00	NS	W
Roztocil 2003	VAS (10 cm)	24	82 bd	68 bd	bd	NS	W

Badanie	Skala	OI [tyg.]	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH†	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Saveljev 2002	bd	24	62	bd	62	bd	bd	NS	W
Zmiana stopnia nasilenia dyskomfortu [%]									
Gliński 1999	5-stopniowa	24	71	-64,80	69	-38,30	-26,50	<0,01	W
Zmiana częstości nocnych kurczów [%]									
Gliński 1999	5-stopniowa	24	71	-80,00	69	-67,00	-13,00	NS	W
Roztocil 2003	4-stopniowa (0 to brak objawów)	24	82	bd	68	bd	bd	NS	W
Zmiana stopnia nasilenia uczucia ciężkich nóg [%]									
Gliński 1999	5-stopniowa	24	71	67,00	69	53,00	14,00	NS	W
Ocena uczucia ciężkich nóg [pkt]									
Roztocil 2003 ^a	4-stopniowa (0 to brak objawów)	24	82	1,50	68	1,70	-0,20 [-0,35; -0,05]	0,01	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie wyjściowej oceny uczucia ciężkich nóg.

7.1.6. Zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie MPFF w porównaniu z PLC/BLF zwiększa istotnie statystycznie ryzyko zdarzeń niepożądanych (OR = 1,77 [1,02; 3,07]), nie odnotowano jednak żadnych zdarzeń niepożądanych, które byłyby związane ze stosowaną terapią (Tabela 43). W żadnym badaniu nie raportowano także informacji nt. ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że raportowane zdarzenia należały do zdarzeń rzadkich, spośród których najczęściej (≥2 przypadki) w grupie MPFF raportowano: nadciśnienie tętnicze (3 przypadki – 5%), zakrzepicę żylną (2 przypadki – 4%), spadek masy ciała (2 przypadki – 3%). Pozostałe raportowane AE zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 44, Tabela 71).

Tabela 43.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Zdarzenia niepożądane ogółem							
Gliński 1999	24	bd	bd	nd	nd	NS	Ś
Saveljev 2002	24	13/62 (21)	7/62 (11)	2,08 [0,77; 5,65]	0,10 [-0,03; 0,23]	bd	Ś
Zuccarelli 2004	24	29/103 (28)	19/99 (19)	1,65 [0,85; 3,19]	0,09 [-0,03; 0,21]	bd	Ś
Metaanaliza	24	42/165 (25)	26/161 (16)	1,77 [1,02; 3,07]	NNH = 10 [5; 191]	0,70	W
Zdarzenia niepożądane ogółem związane z leczeniem							
Roztocil 2003	24	0/82 (0)	0/68 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Tabela 44.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia

Badanie	OI [tyg.]	MPFF n/N (%)	PLC/BLF n/N (%)	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
Astenia							
Guilhou 1997	8	1/55 ^a (2)	0/52 (0)	2,89 [0,12; 72,54]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
Ból miejscowy							
Guilhou 1997	8	0/55 (0)	1/52 ^a (2)	0,31 [0,01; 7,76]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
Bóle głowy							
Guilhou 1997	8	1/55 ^a (2)	0/52 (0)	2,89 [0,12; 72,54]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
Wyprysk							
Guilhou 1997	8	0/55 (0)	2/52 ^a (4)	0,18 [0,01; 3,88]	-0,04 [-0,10; 0,02]	bd	Ś
Nadciśnienie tętnicze							
Saveljev 2002	24	3/62 (5)	0/62 (0)	7,35 [0,37; 145,40]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd	Ś
Pokrzywka							
Guilhou 1997	8	0/55 (0)	1/52 ^a (2)	0,31 [0,01; 7,76]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
Spadek masy ciała							
Saveljev 2002	24	2/62 (3)	1/62 (2)	2,03 [0,18; 23,02]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd	Ś
Swędzenie skóry głowy							
Guilhou 1997	8	0/55 (0)	1/52 ^a (2)	0,31 [0,01; 7,76]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
Zakrzepica żylna							
Guilhou 1997	8	2/55 ^a (4)	0/52 (0)	4,91 [0,23; 104,66]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd	Ś
Zaostrzenie przewlekłej kolopatii							
Guilhou 1997	8	1/55 ^a (2)	0/52 (0)	2,89 [0,12; 72,54]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
Zmiany skórne wokół owrzodzenia							
Guilhou 1997	8	1/55 ^a (2)	0/52 (0)	2,89 [0,12; 72,54]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania, G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Niezwiązana z leczeniem

7.2. Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF

7.2.1. Wyleczenie owrzodzenia

Wyniki dotyczące całkowitego wyleczenia owrzodzeń i/lub zmiany powierzchni owrzodzenia raportowano w sześciu badaniach (Arenas 1988, Belcaro 2002, Colgan 1990, Dale 1999, Falanga 1999, Schurmann 1986). Wyniki analizy statystycznej wykazały istotną statystycznie przewagę PXF nad PLC/BLF w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem o wyjściowej średnicy ≤ 10 cm w 24-tygodniowym okresie interwencji (OR = 2,62 [1,49; 4,62]). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w 8-tygodniowym okresie interwencji (Tabela 45).

Analiza wyników poszczególnych badań wskazuje także na zmniejszenie powierzchni owrzodzenia w grupie PXF w porównaniu z grupą PLC/BLF. Kumulacja wyników dla zmiany powierzchni owrzodzenia nie była możliwa ze względu na różnice w sposobie prezentacji tego punktu końcowego w poszczególnych badaniach, niemniej wyniki największego pod względem liczebności badania (Belcaro 2002) wskazują na istotną statystycznie przewagę PXF nad PLC/BLF ($p < 0,025$) (Tabela 46). Mediana czasu do pełnego wyleczenia owrzodzenia była niższa w grupie PXF niż w grupie PLC/BLF i wynosiła odpowiednio 83 dni i 100 dni (Tabela 46).

Tabela 45.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu liczby pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	PXF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤ 10 cm							
Colgan 1990	8	bd* (16)	bd* (13,6)	bd	bd	bd	Ś
Falanga 1999 ^a	8	18/41 (44)	10/45 (22)	2,74 [1,08; 6,98]	NNT = 5 [3; 45]	bd	W
Schurmann 1986	8	2/12 (17)	3/12 (25)	0,60 [0,08; 4,45]	-0,08 [-0,41; 0,24]	bd	Ś
Metaanaliza	8	20/53 (38)	13/57 (23)	2,06 [0,90; 4,71]	0,15 [-0,02; 0,32]	0,18	Ś
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤ 10 cm							
Belcaro 2002	24	55/82* (67)	24/78* (31)	4,58 [2,36; 8,92]	NNT = 3 [2; 5]	<0,05	W
Colgan 1990	24	23/38* (61)	12/42* (29)	3,83 [1,51; 9,75]^b	NNT = 4 [2; 9]	bd	W
Dale 1999	24	65/101 (64)	52/99 (53)	1,63 [0,93; 2,88]	0,12 [-0,02; 0,25]	NS	Ś
Falanga 1999 ^a	24	31/41 (76)	29/45 (64)	1,71 [0,67; 4,37]	0,11 [-0,08; 0,30]	bd	Ś
Metaanaliza ^b	24	174/262 (66)	117/264 (44)	2,62 [1,49; 4,62]	NNT = 5 [3; 12]	0,08	W
Liczba pacjentów ze zmniejszoną powierzchnią owrzodzenia							
Colgan 1990	24	35/38 (92)	26/42 (62)	7,18 [1,89; 27,24]	NNT = 4 [3; 8]	0,002	W
Liczba pacjentów ze zmniejszoną powierzchnią owrzodzenia o 60-100%							
Arenas 1988 ^c	24	7/18 (39)	3/12 (25)	1,91 [0,38; 9,59]	0,14 [-0,19; 0,47]	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; * - oznacza wyleczenie owrzodzenia referencyjnego

a) Wyjściowa średnia powierzchnia owrzodzenia wynosiła MPFF: 11 cm² vs PLC/BLF: 10 cm².

b) Prawdopodobną przyczyną heterogeniczności jest łączna analiza danych dla wyleczenia owrzodzenia referencyjnego oraz wyleczenia wszystkich owrzodzeń. Wynik analizy wrażliwości uwzględniającej badania, w których raportowano wyleczenie owrzodzenia referencyjnego wynosił OR = 4,32 [2,51; 7,42], NNT = 3 [3; 5], natomiast uwzględniająca badania, w których raportowano wyleczenie wszystkich owrzodzeń wynosiła OR = 1,65 [1,02; 2,68], NNT = 9 [5; 190].

c) Wynik PP wynosił OR = 3,39 [1,28; 8,99]; NNT = 4 [2, 14].

Tabela 46.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu liczby pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	PXF		PLC/BLF		PXF vs PLC/BLF	p/TH†	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana powierzchni owrzodzenia [%]								
Belcaro 2002	24	82	-87,00	78	-47,00	-40	<0,025	W
Powierzchnia owrzodzenia [cm²]								

Badanie	OI [tyg.]	PXF		PLC/BLF		PXF vs PLC/BLF	p/TH†	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Colgan 1990	8	38	2,04* [1,55; 4,20] ^a	42	3,90* [2,30; 11,20] ^a	bd	bd	Ś
Colgan 1990	24	38	0 ^a [0; 0] ^a	42	3,10* [1,50; 7,50] ^a	bd	bd	Ś
Średnica owrzodzenia [cm]								
Schurmann 1986 ^b	8	12	2,90 (2, 90)	12	1,40 (1,70)	1,50 [-0,40; 3,40]	bd	Ś
Czas do pełnego wyleczenia owrzodzenia^c [dni]								
Falanga 1999	24	41	83,00 ^a	45	100,00 ^a	bd	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania, G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, * - oznacza wyleczenie owrzodzenia referencyjnego

a) Mediana [95%CI]

b) Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do wyjściowej w średnicy owrzodzenia .

c) Wizyty, w których połowa pacjentów została wyleczona z owrzodzenia przypadła w grupie PXF na 12 tyg. OI a w grupie PLC/BLF na 16 tyg. OI.

7.2.2. Hospitalizacje

W żadnym ze zidentyfikowanych badań nie oceniano wpływu leczenia na częstość hospitalizacji.

7.2.3. Ocena ogólna leczenia

Dane na temat ogólnej oceny leczenia raportowano w dwóch pracach (Schurmann 1986, Weitgasser 1983). Ze względu na różnice w zakresie sposobu oceny leczenia odstąpiono od kumulacji wyników (w badaniach stosowano odmienne skale pomiarowe). Wyniki największego pod względem liczebności badania - Weitgasser 1983 – wskazują, że stosowanie PXF zamiast PLC/BLF w sposób istotny statystycznie zwiększa odsetek pacjentów z efektem terapeutycznym określanym, jako zadowalający lub bardzo dobry w okresie obserwacji wynoszącym do 8 tygodni (Tabela 47).

Tabela 47.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu do ogólnej oceny leczenia (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	PXF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Ogólna ocena leczenia (liczba pacjentów z efektem terapeutycznym zadowalającym lub bardzo dobrym)^a							
Schurmann 1986	8	11/12 (92)	10/12 (83)	2,20 [0,17; 28,14]	0,08 [-0,18; 0,35]	bd	Ś
Weitgasser 1983	6-8	26/30 (87)	13/30 (43)	8,50 [2,37; 30,47]	NNT = 3 [2; 5]	bd	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

a) Odstąpiono od kumulacji wyników ze względu na różnice w definicjach punktów końcowych.

7.2.4. Jakość życia

Dane na temat jakości życia raportowano w jednej pracy (Dale 1999). Wyniki przeprowadzonej przez autorów analizy statystycznej z dostosowaniem wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy PXF a PLC/BLF w odniesieniu do poszczególnych komponent kwestionariusza NHP

(*Nottingham Health Profile*), tj. energii, bólu, reakcji emocjonalnych, snu, izolacji społecznej oraz mobilności (Tabela 48).

Tabela 48.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu jakości życia (dane ciągłe)

Badanie	Skala	OI [tyg.]	PXF		PLC/BLF		PXF vs PLC/BLF	p/TH [†]	G
			N	Srednia (SE)	N	Srednia (SE)	MD ^a [95%CI]		
Ocena energii [w 100 st. skali]									
Dale 1999	NHP*	24	97	18,70 (3,20)	96	14,50 (2,90)	2,8 [-5,0; 10,5]	0,48	W
Ocena bólu [w 100 st. skali]									
Dale 1999	NHP*	24	97	12,40 (1,90)	95	13,90 (2,00)	0,7 [-4,0; 5,5]	0,76	W
Ocena reakcji emocjonalnych [w 100 st. skali]									
Dale 1999	NHP*	24	97	5,50 (1,30)	96	4,30 (1,10)	1,5 [-1,7; 4,7]	0,35	W
Ocena snu [w 100 st. skali]									
Dale 1999	NHP*	24	94	10,00 (1,70)	96	11,80 (2,20)	-3,2 [-8,5; 2,1]	0,23	W
Ocena izolacji społecznej [w 100 st. skali]									
Dale 1999	NHP *	24	97	4,60 (1,40)	96	2,20 (0,90)	1,0 [-2,1; 4,1]	0,52	W
Ocena mobilności [w 100 st. skali]									
Dale 1999	NHP*	24	97	26,50 (2,20)	95	22,80 (2,30)	0,7 [-3,9; 5,3]	0,75	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

* *Nottingham Health Profile* – 100 stopniowa skala, w której 0 odpowiada brakowi wpływu na zdrowie, a 100 odpowiada stanowi najgorszemu dla zdrowia

a) Zaprezentowano wynik analizy statystycznej z dostosowaniem, przeprowadzonej przez autorów badania Dale 1999.

7.2.5. Ocena objawów choroby

Dane na temat oceny objawów choroby raportowano w jednej pracy (Schurmann 1986). Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy PXF a PLC/BLF w zakresie zmniejszenia obrzęku kończyn dolnych w 8-tygodniowym okresie interwencji (Tabela 49).

Tabela 49.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu liczby pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	PXF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Liczba pacjentów ze zmniejszeniem obrzęku							
Schurmann 1986	8	9/12 (71)	5/12 (40)	4,20 [0,74; 23,91]	0,33 [-0,04; 0,70]	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania, G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

7.2.6. Zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie PXF w porównaniu z PLC/BLF nie zwiększa ryzyka zdarzeń niepożądanych (OR = 1,09 [0,57; 2,11]). W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem obserwowano większy odsetek pacjentów w grupie PXF niż w grupie PLC/BLF (odpowiednio 28% vs 0%), niemniej uzyskany wynik był niejednoznaczny, tj. wynik parametru względnego wskazywał na brak znamienych różnic pomiędzy grupami, natomiast wynik parametru bezwzględnego na istotny wzrost ryzyka (Tabela 50). W żadnym badaniu nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Odnotowano dwa zgony w grupie PXF – autorzy badania nie określili związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zdarzeniem a stosowanym leczeniem.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że raportowane zdarzenia należały do zdarzeń rzadkich, spośród których najczęściej w grupie PXF raportowano: dolegliwości ze strony układu pokarmowego (≥ 12 przypadków), uciążliwość leczenia (8 przypadków – 10%), dolegliwości ze strony układu nerwowego (7 przypadków), dolegliwości ze strony układu oddechowego (3 przypadki), infekcje (2 przypadki), ból miejscowy (2 przypadki), zapalenie tkanki łącznej (3 przypadki – 4%). Pozostałe raportowane AE zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 51).

Tabela 50.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie	OI [tyg.]	PXF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Zdarzenia niepożądane ogółem							
Belcaro 2002^a	24	0/84 (0)	0/88 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś
Colgan 1990	24	17/38 (45)	14/42 (33)	1,62 [0,65; 4,01]	0,11 [-0,10; 0,33]	0,3	Ś
Falanga 1999	24	9/41 (22)	13/45 (29)	0,69 [0,26; 1,85]	-0,07 [-0,25; 0,11]	bd	Ś
Metaanaliza	24	26/79 (33)	27/87 (31)	1,09 [0,57; 2,11]	0,02 [-0,12; 0,16]	0,21	Ś
Zdarzenia niepożądane ogółem związane z leczeniem.							
Arenas 1988	24	5/18 (28)	0/12 (0)	10,19 [0,51; 203,66]	NNH = 3 [1; 20]	bd	Ś

[†] wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH), G – GRADE: W – wysoki, Ś – średni, N – niski.

a) Brak istotnych zdarzeń niepożądanych.

b) Niezwiązane z leczeniem.

Tabela 51.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia

Badanie	OI [tyg.]	PXF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Dolegliwości ze strony układu pokarmowego							
Colgan 1990	24	7*/38	6*/42	nd	nd	bd	Ś
Falanga 1999	24	4/41 (10)	1/45 (2)	4,76 [0,51; 44,44]	0,08 [-0,03; 0,18]	bd	Ś
Weitgasser 1983	6-8	1/30 (3)	0/30 (0)	3,10 [0,12; 79,23]	0,03 [-0,05; 0,12]	bd	Ś

Badanie	OI [tyg.]	PXF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Działania niepożądane (nieokreślone)							
Colgan 1990	24	1/38 (3)	0/42 (0)	3,40 [0,13; 86,00]	0,03 [-0,04; 0,10]	bd	Ś
Pojawienie się nowych owrzodzeń							
Falanga 1999	24	0/41 (0)	2/45 (4)	0,21 [0,01; 4,50]	-0,04 [-0,12; 0,03]	bd	Ś
Ból miejscowy							
Colgan 1990	24	2*/38	3*/42	nd	nd	bd	Ś
Dolegliwości skórne							
Colgan 1990	24	1*/38	4*/42	nd	nd	bd	Ś
Dolegliwości ze strony układu krążenia							
Colgan 1990	24	2*/38	1*/42	nd	nd	bd	Ś
Dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego							
Colgan 1990	24	1*/38	0*/42	nd	nd	bd	Ś
Dolegliwości ze strony układu nerwowego							
Colgan 1990	24	7*/38	5*/42	nd	nd	bd	Ś
Dolegliwości ze strony układu oddechowego							
Colgan 1990	24	3*/38	0*/42	nd	nd	bd	Ś
Infekcja							
Colgan 1990	24	2*/38	3*/42	nd	nd	bd	Ś
Uciążliwość leczenia							
Belcaro 2002	24	8/84 (10)	7/88 (8)	1,22 [0,42; 3,52]	0,02 [-0,07; 0,10]	bd	Ś
Zapalenie tkanki łącznej							
Falanga 1999 ^a	24	3/84 (4)	1/45 (2)	1,63 [0,16; 16,14]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd	Ś
Zgony							
Dale 1999	24	2/101 (2)	0/99 (0)	5,00 [0,24; 105,48]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania, G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, * - oznacza liczbę zdarzeń.

a) Wynik dotyczy dwóch dawek PXF: 1200 i 2400 mg/dobę.

7.3. Wyniki porównania pośredniego dla porównania MPFF vs PXF

Obie analizowane terapie przyczyniają się do całkowitego wyleczenia owrzodzeń. Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem, z wykorzystaniem metody Buchera wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MPFF a PXF w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem ≤10 cm (bez względu czy analizowano owrzodzenia referencyjne czy wszystkie owrzodzenia) zarówno w 8- jak i 24-tygodniowym okresie interwencji (Tabela 52).

W przypadku pozostałych ocenianych w niniejszej analizie klinicznej punktów końcowych dotyczących skuteczności terapii porównanie pośrednie na sposób ilościowy nie było możliwe (szczegóły w Rozdz. 5.2.2). Z tego względu analizę porównawczą ograniczono do zestawienia jakościowego

wyników, pochodzących z badań lub metaanaliz dla MPFF lub PXF względem PLC/BLF. Wyniki tak przeprowadzonej analizy wskazują, że obie terapie przyczyniają się w sposób istotny statystycznie do zmniejszenia powierzchni owrzodzenia oraz wzrostu odsetka pacjentów, u których efekt terapeutyczny oceniany był przez lekarzy, jako dobry lub doskonały (zadowolający lub bardzo dobry) w 24-tygodniowym okresie interwencji. Ponadto stosowanie MPFF zamiast PLC/BLF przyczynia się w sposób istotny statystycznie do złagodzenia dyskomfortu. Nie stwierdzono, aby stosowanie MPFF lub PXF miało znamieny statystycznie wpływ na łagodzenie bólu towarzyszącego chorobie. Dodatkowo stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MPFF a PLC/BLF w odniesieniu do czasu do wyleczenia owrzodzenia, odsetka pacjentów wymagającego hospitalizacji, zmniejszenia częstości nocnych kurczów oraz uczucia ciężkich nóg (Tabela 53).

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem, metodą Buchera dotyczące profilu bezpieczeństwa wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MPFF a PXF w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych w 24-tygodniowym okresie interwencji (Tabela 52). Z kolei wyniki analizy jakościowej wskazują, że żadna z terapii nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią (Tabela 53).

Tabela 52.
Wyniki porównania pośredniego MPFF vs PXF - metodą Buchera

Punkt końcowy	OI [tyg.]	OR [95%CI]				
		N _b /N _k	MPFF	N _b /N _k	PXF	MPFF vs PXF
Analiza główna						
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonym owrzodzeniem ≤10 cm	8	197/184	2,45 [1,38; 4,35]	53/57	2,06 [0,90; 4,71]	1,19 [0,43; 3,26]
	24	215/199	2,70 [1,77; 4,13]	262/264	2,62 [1,49; 4,62] ^a	1,03 [0,51; 2,10]
AE ogółem	24	165/161	1,77 [1,02; 3,07]	79/87	1,09 [0,57; 2,11]	1,62 [0,69; 3,82]
Analiza wrażliwości dla MPFF vs PXF^a						
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonym owrzodzeniem referencyjnym ≤10 cm	24	82/68	2,61 [1,35; 5,06]	120/120	4,32 [2,51; 7,42]	0,60 [0,26; 1,42]
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi <u>wszystkimi</u> owrzodzeniami ≤10 cm	24	133/131	2,76 [1,59; 4,80]	142/144	1,65 [1,02; 2,68]	1,67 [0,80; 3,48]

GRADE: niski

a) Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyniku, wynikającą prawdopodobnie z łącznej analizy wyniku dla wyleczenia owrzodzeń referencyjnych oraz wyleczenia wszystkich owrzodzeń. Z tego względu przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą rodzaj owrzodzenia.

Tabela 53.
Wyniki porównania pośredniego MPFF vs PXF – zestawienie jakościowe

Punkt końcowy	OI [tyg.]	N _b /N _k	MPFF vs PLC/BLF	N _b /N _k	PXF vs PLC/BLF
Zmiana powierzchni owrzodzenia [cm ²]	8	55/52	p = NS	nd	bd
	24	185/164	WMD = -0,81 [-1,48; -0,13]	nd	bd
Zmiana powierzchni owrzodzenia [%]	24	82/68	MD = -8,00 [-14,24; -1,76]	82/78	MD = -40; p<0,025
Czas do wyleczenia owrzodzenia [dni]	24	103/99	p = NS	nd	bd

Punkt końcowy	OI [tyg.]	N _b /N _k	MPFF vs PLC/BLF	N _b /N _k	PXF vs PLC/BLF
Hospitalizacje	24	236/230	OR = 0,72 [0,41; 1,27]	nd	bd
Czas trwania hospitalizacji [dni]	24	71/69	MD = -11,00	nd	bd
Ocena ogólna leczenia wg lekarza	24	82/68	OR = 3,39 [1,55; 7,44] ^a	30/30	OR = 8,50 [2,37; 30,47] ^b
Objawy: ból [%]	24	82/68	p = NS	97/95	MD = 0,7 [-4,0; 5,5]; p = 0,76 ^c
Objawy: dyskomfort [%]	24	71/69	MD = -26,50, p <0,01	nd	bd
Objawy: nocne kurcze [%]	24	82/68	p = NS	nd	bd
Objawy: uczucie ciężkich nóg [%]	24	71/69	p = NS	nd	bd
AE związane z leczeniem	24	82/68	0 vs 0	18/12	OR = 10,19 [0,51; 203,66]

GRADE: niski

W przypadku, gdy kumulacja wyników badań była niemożliwa prezentowano wynik dla największego pod względem liczebności badania.

a) Ocena dobra lub doskonała.

b) Ocena zadowalająca lub bardzo dobra. Dane dla 8 tyg.

c) Analizowano w ramach oceny jakości życia, wynik MD raportowany przez autorów badania

8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa następujących preparatów:

- zmikronizowana postać diosminy,
- pentoksyfilina,
- hydroksyetylorutozyd.

W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy ostrzeżeń zawartych w charakterystykach produktów leczniczych.

8.1. Alerty bezpieczeństwa

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ww. preparatów.

8.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych ChPL dla preparatów diosminy, pentoksyfiliny oraz hydroksyetylorutozydu (Tabela 54).

Tabela 54.
Zestawienie ostrzeżeń zawartych w charakterystykach produktów leczniczych

Preparat	Postać farmaceutyczna	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Ref.
Diosmina			
Diohespan	Tabletki	• Jeżeli w trakcie leczenia diosminą dolegliwości związane z żylakami odbytu nie ustępują lub się nasilają, należy wykonać badanie proktologiczne i zastosować odpowiednie leczenie.	[1]
Detralex	Tabletki		[53]

Preparat	Postać farmaceutyczna	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Ref.
Pentoksyfilina			
Agapurin	Tabletki drażowane	<ul style="list-style-type: none"> Należy ostrożnie stosować lek jeśli u pacjenta występuje niedociśnienie, ciężkie zaburzenie rytmu serca, zaawansowana miażdżycza naczyń wieńcowych i mózgowych, ostry zawał serca, cukrzyca lub ciężkie zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) lub ciężką niewydolnością wątroby należy stosować zmniejszoną dawkę preparatu. U pacjentów, których istnieje szczególnie duże ryzyko wystąpienia nagłego spadku ciśnienia tętniczego krwi należy zachować ostrożność. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy ze względu na zawartość laktozy i sacharozy. 	[98]
Agapurin SR 400	Tabletki	<ul style="list-style-type: none"> Należy ostrożnie stosować lek jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość, zaawansowana miażdżycza naczyń wieńcowych i mózgowych, ciężkie zaburzenie rytmu serca, ciężka arytmia, przebyty zawał serca. 	[57]
Agapurin SR 600	Tabletki	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) lub ciężką niewydolnością wątroby należy stosować zmniejszoną dawkę preparatu. U pacjentów, których istnieje szczególnie duże ryzyko wystąpienia nagłego spadku ciśnienia tętniczego krwi należy zachować ostrożność. 	[58]
Apo-Pentox 400 SR	Tabletki	<ul style="list-style-type: none"> Należy ostrożnie stosować lek jeśli u pacjenta występuje ryzyko nagłego spadku ciśnienia tętniczego krwi, niedociśnienie, niewyrównane ciśnienie krwi, nadwrażliwość, niewydolność nerek lub wątroby, podeszły wiek. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu pentoksyfiliny z warfaryną, lekami zawierającymi teofilinę lub lekami przeciwnadciśnieniowymi. Przed zastosowaniem leku należy poinformować lekarza jeśli pacjent przebył zabieg chirurgiczny, wylew krwi do mózgu lub siatkówki oka. 	[99]
Polfilin	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	<ul style="list-style-type: none"> Należy ostrożnie stosować lek jeśli u pacjenta występuje zaawansowana miażdżycza naczyń wieńcowych i mózgowych, nadciśnienie tętnicze, ciężkie zaburzenie rytmu serca, ostry zawał serca. 	[100]
Polfilin	Roztwór do wstrzykiwań	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) lub ciężką niewydolnością wątroby należy stosować zmniejszoną dawkę preparatu. U pacjentów, których istnieje szczególnie duże ryzyko wystąpienia nagłego spadku ciśnienia tętniczego krwi należy zachować ostrożność. U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi (np. toczeń rumieniowaty) należy zachować ostrożność podczas podawania preparatu we wlewie. 	[101]
Polfilin prolongatum	Tabletki	<ul style="list-style-type: none"> Należy ostrożnie stosować lek jeśli u pacjenta występuje niedociśnienie, ciężka choroba naczyń wieńcowych. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) lub ciężką niewydolnością wątroby należy stosować zmniejszoną dawkę preparatu. 	[59]
Trental	Roztwór do wstrzykiwań	<ul style="list-style-type: none"> Należy ostrożnie stosować lek jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość, zaawansowana miażdżycza naczyń wieńcowych i mózgowych, nadciśnienie tętnicze, ciężkie zaburzenie rytmu serca, ostry zawał serca. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) lub ciężką niewydolnością wątroby należy stosować zmniejszoną dawkę preparatu. U pacjentów, których istnieje szczególnie duże ryzyko wystąpienia nagłego spadku ciśnienia tętniczego krwi należy zachować ostrożność. U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi (np. toczeń rumieniowaty) należy zachować ostrożność podczas podawania preparatu we wlewie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub przeciw cukrzycowe należy zachować dokładne monitorowanie. 	[102]
Hydroksyetylorutozyd			
Venoruton Forte	Tabletki	<ul style="list-style-type: none"> Nie należy stosować leku u pacjentów u których występują obrzęki w okolicach kostek spowodowane chorobami serca, wątroby lub nerek, gdyż spodziewane działanie terapeutyczne może nie wystąpić. 	[60]

Uwzględniono wszystkie preparaty dostępne na receptę bez względu na postać farmaceutyczną, dla których dostępne były ChPL.

9. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono 6 przeglądów systematycznych, w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii doustnymi lekami flebotropowymi w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej oraz owrzodzeń żylnych w przebiegu niewydolności żylniej. Poszukiwano przeglądów zawierających następujące porównania:

- **MPFF względem HER** w populacji z przewlekłą niewydolnością żylną
- **MPFF względem PXF** w populacji z owrzodzeniami żylnymi w przebiegu niewydolności żylniej
- **MPFF, HER, PXF względem PLC lub braku doustnego leczenia flebotropowego**

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych oraz najważniejsze wnioski wyciągnięte przez autorów poszczególnych opracowań wtórnych (Tabela 55).

Tabela 55.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
Przewlekła niewydolność żylna				
Allaert 2012 [103]	MPFF vs PLC ^a MPFF vs HER ^a	Populacja: przewlekła niewydolność żylna, wiek: bd Metodyka: RCT, podwójnie zaślepienie z ≥3 pkt w skali Jadad Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE / (do 10 VII 2009) Analiza danych: ilościowa, jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> • Obrzęk mierzony obwodem kostki 	<p>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 4 (373) Wnioski autorów przeglądu: Wykazano statystycznie istotną przewagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPFF nad PLC, • HER nad PLC, • MPFF nad HER w zakresie zmniejszenia obwodu kostki. <p>Ograniczenia: przeszukanie 1 bazy informacji medycznej, wykluczenie z metaanalizy badań, w których stosowano kompresjoterapię. Sponsor: bd</p>
Martinez-Zapata 2008 [64]	MPFF vs PLC ^a HER vs PLC ^a	Populacja: przewlekła niewydolność żylna bez względu na choroby współtowarzyszące, wiek: >18 r.ż. Metodyka: RCT Przeszukane bazy / (limit czasowy): The Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, referencje przeglądów systematycznych i metaanaliz, kontakt z producentami leków / (do kwietnia 2005) Analiza danych: ilościowa, jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> • obiektywne punkty końcowe: obrzęk, owrzodzenia i zespół troficzny, itd. • subiektywne punkty końcowe: ból, kurcze nóg, zespół niespokojnych nóg, świąd, uczucie ciężkości w nóg, puchnięcie, parestezje, • jakość życia, • bezpieczeństwo (AE). 	<p>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): • 9 (bd) – porównanie MPFF vs PLC • 18 (bd) – porównanie HER vs PLC Wnioski autorów przeglądu: Wykazano przewagę MPFF nad PLC w zakresie łagodzenia objawów choroby: zespołu troficznego, opuchnięcia, kurczy, uczucia ciężkości i oceny ogólnej leczenia. Wyniki te należy jednak interpretować w świetle istniejących ograniczeń zidentyfikowanych przez autorów przeglądu. W przypadku porównania HER vs PLC obserwowano istotną statystycznie przewagę HER w zakresie obrzęku oraz swędzenia, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie obwodu kostki. Podobnie jak w przypadku badań dla MPFF wyniki należy interpretować w świetle ograniczeń zidentyfikowanych przez autorów badania. Ograniczenia: łączna analiza badań, w których stosowano / nie stosowano kompresjoterapii dla części punktów końcowych, analiza bez względu na dawkę MPFF i HER oraz czas trwania interwencji, błędy w zakresie kwalifikacji badań do analizy klinicznej (badanie Pulvertaft 1979 błędnie zakwalifikowano, jako publikację dodatkową do badania Pulvertaft 1983, podczas gdy stanowi ono odrębne badanie kliniczne), błędy w ekstrakcji danych z publikacji źródłowych. Sponsor: Iberoamerican Cochrane Centre, The Scottish Government</p>
Lyseng-Williamson 2003 [104]	MPFF vs PLC/BLF	Populacja: przewlekła niewydolność żylna Metodyka: bd Przeszukane bazy / (limit czasowy): Medline, EMBASE, AdisBase, referencje	<ul style="list-style-type: none"> • Obrzęk kostek i łydek 	<p>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 2 RCT (186) Wnioski autorów przeglądu: Wykazano statystycznie istotną przewagę MPFF nad PLC w zakresie zmniejszenia obwodu kostki oraz łydki 8 tyg. leczenia oraz poprawy w zakresie objawów PNŻ, tj. dyskomfortu funkcjonalnego, nocnych kurczy, uczucia ciężkości, opuchnięcia lub</p>

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
		odnalezionych publikacji, kontakt z producentem leku / (do 2 XII 2002) Analiza danych: jakościowa		gorąca. Ograniczenia: brak analizy ilościowej wyników, stosunkowo odległa w czasie data publikacji Sponsor: Adis International Limited
Owrzodzenia żyłne				
Scallon 2013 [82]	MPFF vs PLC ^a (z/bez BSC ^b)	Populacja: owrzodzenia w przebiegu choroby żyłnej, wiek >18 r.ż. Metodyka: RCT Przeszukane bazy / (limit czasowy): The Cochrane Wounds Group Specialized Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, referencje odnalezionych przeglądów, kontakt z producentami leków, kontakt z ekspertami / (do II 2013) Analiza danych: ilościowa, jakościowa	Pierwszorzędowe: • Liczba całkowicie wyleczonych owrzodzeń w czasie trwania badania, • zmiana powierzchni owrzodzeń, • czas do całkowitego wyleczenia owrzodzeń. Drugorzędowe: • nawroty, • jakość życia, • hospitalizacje, • ból, mobilność, stan funkcjonalny, • bezpieczeństwo (AE).	Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 5 (723) Wnioski autorów przeglądu: Analiza ilościowa wykazała przewagę MPFF nad grupą kontrolną w zakresie liczby wyleczonych owrzodzeń (RR = 1,36 [1,07; 1,74]). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie: zmiany powierzchni owrzodzenia, hospitalizacji. Stosowanie MPFF wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Większość badań włączonych charakteryzuje się niską jakością raportowania danych. Ograniczenia: łączna analiza badań, w których stosowano / nie stosowano kompresjoterapii Sponsor: University of York, NIHR / Department of Health (England), Cochrane Wound Group
Jull 2012 [49]	PXF vs PLC / brak terapii (z/bez BSC ^b)	Populacja: owrzodzenia żyłne, wiek: bez względu na wiek pacjentów Metodyka: RCT Przeszukane bazy / (limit czasowy): The Cochrane Wounds Group Specialized Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, referencje odnalezionych publikacji, kontakt z producentem leku / (do VII 2012) Analiza danych: ilościowa, jakościowa	Pierwszorzędowe: • czas do całkowitego wyleczenia owrzodzeń, • liczba pacjentów z całkowicie wyleczonym owrzodzeniem, • procentowa zmiana powierzchni owrzodzeń. Drugorzędowe: • bezpieczeństwo (AE), • koszty.	Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 11 (841) Wnioski autorów przeglądu: Analiza ilościowa w odniesieniu do całkowitego wygojenia owrzodzenia wykazała istotną statystycznie przewagę: PXF nad grupą kontrolną (RR = 1,70, [1,30; 2,24]); PXF + kompresja nad PLC+ kompresją (RR = 1,56 [1,14; 2,13]). PXF nad PLC (RR = 1,56 [1,14; 2,13]). Stosowanie PXF wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka AE w porównaniu do grupy kontrolnej (RR = 2,25 [1,49; 3,39]) Ograniczenia: łączna analiza badań, w których stosowano / nie stosowano kompresjoterapii dla części punktów końcowych. Sponsor: University of Auckland, Auckland Health Services, NIHR / Department of Health (England), Cochrane Wound Group
Coleridge-Smith 2005 [105]	MPFF vs PLC/BLF (z BSC)	Populacja: owrzodzenia żyłne, wiek: bd Metodyka: RCT Przeszukane bazy / (limit czasowy):	Pierwszorzędowe: • Liczba całkowicie wyleczonych owrzodzeń po 6 mies. leczenia. Drugorzędowe:	Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 5 (723) Wnioski autorów przeglądu: Metaanaliza 5 badań wykazała przewagę MPFF nad PLC/BLF w zakresie liczby wyleczonych owrzodzeń po 6 mies. leczenia (RRR = 0,32 [0,03; 0,70]), korzystny

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
		MEDLINE, EMBASE, CENTRAL / (do XII 2003) Analiza danych: ilościowa, jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> • czas do całkowitego wyleczenia owrzodzeń, • tempo gojenia owrzodzenia w zależności od charakterystyki owrzodzenia 	efekt MPFF obserwowano już po 2 mies. terapii a stosowanie MPFF wiązało się ze skróceniem czasu potrzebnego na wyleczenie owrzodzenia ($p = 0,0034$). Korzystny efekt stosowania MPFF był największy w podgrupie pacjentów z owrzodzeniami o rozmiarze 5–10 cm ² (RRR = 0,40 [0,06; 0,87]) oraz z owrzodzeniami utrzymującymi się od 6-12 mies. (RRR = 0,44 [0,06; 0,97]). Ograniczenia: nie zidentyfikowano Sponsor: Les Laboratories Servier
Lyseng-Williamson 2003 [104]	MPFF vs PLC/BLF (z BSC)	Populacja: owrzodzenia żyłne Metodyka: bd Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, AdisBase, referencje odnalezionych publikacji, kontakt z producentem leku / (do 2 XII 2002) Analiza danych: jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> • liczba całkowicie wyleczonych owrzodzeń, • zmiana powierzchni owrzodzeń. 	Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 2 (245) Wnioski autorów przeglądu: Wykazano statystycznie istotną przewagę MPFF nad PLC/BLF w zakresie liczby pacjentów z całkowicie wyleczonym owrzodzeniem o wyjściowej średnicy ≤ 10 cm, a także zmniejszenia powierzchni owrzodzenia oraz dyskomfortu towarzyszącego chorobie. Ograniczenia: brak analizy ilościowej wyników, stosunkowo odległa w czasie data publikacji Sponsor: Adis International Limited

a) W opisie uwzględniono porównania zgodne z zakresem niniejszej analizy klinicznej.
 b) Rozumiane jako kompresjoterapia.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Przewlekła niewydolność żylna

W analizie klinicznej wykazano, że w trakcie okresu interwencji wynoszącego do 8 tygodni stosowanie MPFF w porównaniu z PLC/BLF w sposób istotny statystycznie przyczynia się do zmniejszenia obrzęku mierzonego obwodem kostki lub łydki, a także do ustąpienia lub złagodzenia subiektywnych objawów choroby, takich jak: uczucie ciężkich nóg, obrzęk kończyn dolnych, ból, dyskomfort funkcjonalny, nocne kurcze, zaczerwienienie/zasinienie i uczucie gorąca. Stosowanie MPFF wiązało się także ze wzrostem odsetka pacjentów, u których doszło do ustąpienia lub złagodzenia objawów zespołu troficznego. Wg opinii lekarzy dobre lub doskonałe efekty terapii częściej obserwowano w grupie pacjentów stosujących MPFF niż w grupie otrzymującej PLC/BLF. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie: parametrów objętościowych kończyny dolnej, parestezji, zmęczenia, odsetka pacjentów z dobrym lub bardzo dobrym efektem terapeutycznym wg opinii pacjenta.

Wyniki analizy porównawczej z dostosowaniem dla MPFF względem HER wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie obwodu kostki po 4 tyg. leczenia, natomiast w odniesieniu do obwodu łydki wykazano znamienne statystycznie przewagę HER nad MPFF. Dostępne dowody naukowe uniemożliwiły przeprowadzenie analizy porównawczej w dłuższym horyzoncie czasowym. Z kolei wyniki analizy jakościowej wykazały, że oba leki przyczyniają się do łagodzenia objawów choroby. W przypadku MPFF było to ustąpienie lub złagodzenie: ciężkości nóg, obrzęku/opuchnięcia, bólu, dyskomfortu funkcjonalnego, zespołu troficznego oraz zmniejszenie nasilenia: nocnych kurczów, uczucia gorąca, zaczerwienienia/zasinienia. Z kolei w przypadku HER obserwowano złagodzenie: nocnych kurczów, zmęczenia oraz zmniejszenie całkowitego nasilenia objawów choroby. W opinii lekarza dobre lub bardzo dobre efekty leczenia istotnie statystycznie częściej doświadczają pacjenci stosujący MPFF niż PLC, natomiast w opinii pacjentów dobre lub bardzo dobre wyniki leczenia częściej doświadczają chorzy leczeni HER niż PLC.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że MPFF w porównaniu z PLC nie zwiększa ryzyka AE ogółem, a także AE o charakterze łagodnym lub prowadzącym do utraty z badania. W żadnym z badań nie raportowano także informacji nt. SAE. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: nudności, ból oraz ból żołądka. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w oparciu o alerty i ostrzeżenia organizacji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków, wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa zarówno MPFF jak i HER.

Owrzodzenia żyłne

W analizie klinicznej wykazano, że w trakcie 24-tygodniowego okresu interwencji MPFF w porównaniu z PLC istotnie statystycznie częściej zwiększa odsetek pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem o wyjściowej średnicy ≤ 10 cm, jak również przyczynia się do zmniejszenia powierzchni owrzodzenia. Obserwowano także zmniejszenie czasu potrzebnego na całkowite wyleczenie owrzodzenia, niemniej wyniki największego pod względem liczebności badania wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W opinii lekarzy dobre lub doskonałe efekty terapii częściej obserwowano w grupie pacjentów stosujących MPFF niż w grupie otrzymującej PLC. Pacjenci stosujący MPFF niż otrzymujący PLC częściej deklarowali zmniejszenie dyskomfortu oraz uczucia ciężkości nóg. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie: hospitalizacji, czasu trwania hospitalizacji, oceny ogólnej leczenia wg pacjenta, oceny objawów takich jak ból, nocne kurcze.

Wyniki analizy porównawczej MPFF z PXF wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem o wyjściowej średnicy ≤ 10 cm. Obie terapie przyczyniają się do zmniejszenia powierzchni owrzodzenia a efekty terapii wg lekarzy oceniane są na dobre lub doskonałe. W przypadku obu terapii nie stwierdzono wpływu na zmniejszenie bólu towarzyszącego terapii.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że stosowanie MPFF w porównaniu z PLC zwiększa ryzyko wystąpienia AE ogółem, niemniej nie stwierdzono AE, które byłyby związane ze stosowaną terapią. W żadnym badaniu nie raportowano SAE. Raportowane zdarzenia należały do zdarzeń rzadkich, z których najczęściej raportowano nadciśnienie tętnicze. Wyniki analizy porównawczej w odniesieniu do AE ogółem wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy MPFF a PXF. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w oparciu o alerty i ostrzeżenia organizacji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków, wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa zarówno MPFF jak i PXF.

11. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, na które napotkano podczas opracowania analizy klinicznej:

1. Nie odnaleziono doniesień naukowych dla zmikronizowanej postaci diosminy (Diohespan) zarówno w populacji z przewlekłą niewydolnością żylną, jak również z owrzodzeniami żylnymi w przebiegu PNŻ. Z tego względu w analizie klinicznej wykorzystano doniesienia naukowe dedykowane ocenie zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonoidowej, zawierającej 450 mg zmikronizowanej diosminy oraz 50 mg hesperydyny (MPFF). Nie można wykluczyć, że rzeczywista efektywność kliniczna zmikronizowanej diosminy (Diohespan) może nieznacznie różnić się od efektywności MPFF. Z drugiej strony dostępne są doniesienia traktujące hesperydynę jako zanieczyszczenie, z którym nie wiąże się żadnej skuteczności (więcej w Analizie Problemu Decyzyjnego [106]).
2. Brak badań bezpośrednio porównujących MPFF z wybranymi komparatorami w docelowej populacji pacjentów i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. Wnioskowanie w oparciu o wyniki porównania pośredniego może być obarczone niepewnością wynikającą z ograniczeń samej metody.
3. Różnice w sposobie raportowania punktów końcowych wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną, jak również owrzodzeniami żylnymi były przeszkodą w przeprowadzeniu porównania pośredniego z dostosowaniem dla MPFF względem HER oraz MPFF względem PXF dla większości analizowanych w niniejszej analizie klinicznej punktów końcowych. W związku, z czym wnioskowanie o względnej skuteczności leków opiera się w większości przypadków na zestawieniach jakościowych.
4. W większości zakwalifikowanych prac nie opisywano kryteriów diagnostycznych dotyczących rozpoznawania PNŻ – tylko w jednej pracy wykorzystano aktualnie stosowane w praktyce klinicznej kryteria diagnostyczne PNŻ. Z tego względu należy mieć świadomość, iż zakwalifikowane prace mogą cechować się heterogenicznością w zakresie wyjściowej charakterystyki populacji, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki w poszczególnych pracach.
5. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania dla MPFF, jak i komparatorów, zarówno w populacji przewlekłą niewydolnością żylną, jak i owrzodzeniami żylnymi to próby kliniczne o stosunkowo krótkim horyzoncie czasowym (nie pozwalają na ocenę np. nawrotów czy progresji choroby do stadiów bardziej zaawansowanych), dlatego też sformułowane na ich podstawie wnioski mogą być mniej wiarygodne niż te uzyskane na podstawie badań długookresowych ukierunkowanych na ocenę tego typu zdarzeń, których jednak nie odnaleziono.
6. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie do precyzji wyniku.

7. W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników uzyskanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.
8. W trakcie opracowania analizy klinicznej natrafiono na trudności w pozyskaniu pełnych tekstów dla badań klinicznych dotyczących MPFF, jak i komparatorów (np. Arenas 1988, Chassignolle 1987, Zuccarelli 2004) – wysokie ryzyko *publication bias*. Trudności te wynikały z braku wspomnianych prac w bibliotekach krajowych i/lub braku odpowiedzi ze strony autorów poszczególnych prac. W przypadku braku pełnego tekstu charakterystykę badań oraz wyniki opisywano na podstawie dostępnych opracowań wtórnych opracowanych przez Cochrane Collaboration, niemniej nie można przy tym wykluczyć pominięcia istotnych danych będących przedmiotem niniejszej analizy klinicznej, a jednocześnie nie stanowiących przedmiotu ww. opracowań wtórnych.

12. DYSKUSJA

Przewlekła niewydolność żylna określana jest obecnie mianem schorzenia społecznego, które dotyka znaczny odsetek populacji europejskiej, w tym 40–60% kobiet i 15–30% mężczyzn. [43] U podstaw rozwoju przewlekłej niewydolności żylniej leży nadciśnienie żyłne zdefiniowane, jako zaburzenie odpływu lub zastój żylny u pacjenta w pozycji stojącej, będące następstwem refluksu, zwężenia lub niedrożności. [43] Z kolei owrzodzenia żyłne kończyn dolnych stanowią ostatnie, najbardziej zaawansowane stadium przewlekłej niewydolności żylniej i według ekspertów są bezpośrednią przyczyną niesprawności, obniżonej jakości życia oraz wysokich kosztów opieki medycznej. [50]

Według wytycznych i aktualnej praktyki klinicznej głównym celem leczenia przewlekłej niewydolności żylniej jest obniżenie lub zniesienie nadciśnienia żylnego leżącego u podstaw fizjologii tego schorzenia. [50, 107] Z tego też względu podstawową formą leczenia zarówno w przewlekłej niewydolności żylniej, jak i owrzodzeniach żylnych obok zmiany trybu życia jest stosowanie odpowiednio dobranej terapii uciskowej (kompresjoterapii). Farmakoterapia stosowana w przebiegu przewlekłej niewydolności żylniej oraz owrzodzeniach żylnych stanowi element uzupełniający ww. form leczenia, a jej rola polega m.in. na zapobieganiu zmianom w składzie krwi, zmniejszeniu lepkości krwi, poprawie tonusu żylnego oraz działaniu ochronnym w zakresie mikrokrążenia (oddziaływanie na zastawki żyłne). [43, 55] Dzięki czemu w przypadku pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną możliwe jest ustąpienie lub złagodzenie subiektywnych objawów choroby, tj. uczucia ciężkich nóg, mrowienia, kurczów nocnych, bólu i obrzęku nóg i in., a w przypadku pacjentów z owrzodzeniami żylnymi możliwe jest zapewnienie optymalnych warunków do gojenia owrzodzeń oraz zahamowanie postępującego zwłóknienia skóry i podskórnej tkanki tłuszczowej (*lipodermatosclerosis*). [43, 50]

Przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [108, 109] analiza kliniczna miała za zadanie określić skuteczność oraz profil bezpieczeństwa zmikronizowanej postaci diosminy (produkt leczniczy Diohespan) względem technologii opcjonalnych stosowanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi występującymi w przebiegu przewlekłej niewydolności żylniej. Produkt leczniczy Diohespan, w przeciwieństwie do dotychczas obecnych na rynku produktów diosminy zawiera czystą postać zmikronizowanej diosminy, co stanowi istotną zaletę preparatu – dostępne doniesienia naukowe wskazują, że mikronizacja leków znacznie zwiększa ich wchłanianie i tym samym poprawia skuteczność kliniczną leku. [43] Ze względu na brak badań dla zmikronizowanej diosminy (Diohespan) w analizie klinicznej uwzględniano badania dla zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonodidowej, zawierającej 450 mg zmikronizowanej diosminy i 50 mg hesperydyny – MPFF. Ze względu na powyższe argumenty takie podejście wydaje się w pełni uzasadnione. Jako komparatory dla zmikronizowanej postaci diosminy w populacji z przewlekłą niewydolnością żylną wskazano hydroksyetylorutozyd, a w populacji z owrzodzeniami żylnymi pentoksyfilinę. [106] W wyniku przeglądu systematycznego doniesień naukowych zakwalifikowano łącznie 24 badania

RCT, po 12 dla każdej z populacji docelowych. Niniejsza analiza kliniczna wykazała, że stosowanie zmikronizowanej postaci diosminy zarówno w populacji z przewlekłą niewydolnością żylną jak i owrzodzeniami żylnymi wiąże się z poprawą objawów choroby przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Wśród zakwalifikowanych do analizy badań klinicznych dla populacji z przewlekłą niewydolnością żylną 6 badań dotyczyło porównania MPFF z PLC/BLF, natomiast pozostałe dotyczyły porównania HER z PLC/BLF. Wyniki niniejszej analizy klinicznej potwierdziły, że stosowanie MPFF podobnie jak terapii alternatywnych przynosi korzyści pacjentom – jest technologią o udowodnionej efektywności klinicznej. Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MPFF a HER w odniesieniu do zmniejszenia obrzęku mierzonego obwodem kostki trakcie 4-tygodniowego okresu interwencji, z kolei w odniesieniu do zmniejszenia obwodu łydki stwierdzono przewagę HER nad MPFF. Wnioski dla pozostałych punktów końcowych zostały sformułowane na podstawie słabej jakości dowodów naukowych (brak możliwości zastosowania porównania pośredniego z dostosowaniem), niemniej wykazano, że obie technologie przyczyniają się do złagodzenia lub ustąpienia objawów choroby. W przypadku MPFF było to ustąpienie lub złagodzenie uczucia ciężkich nóg, bólu, dyskomfortu funkcjonalnego, nocnych kurczów, zaczerwienienie/zasinienie, uczucia gorąca i zespołu troficznego. Z kolei w przypadku HER było to złagodzenie nocnych kurczów, zmęczenia oraz zmniejszenie całkowitego nasilenia objawów choroby. Można zatem stwierdzić, iż obie technologie umożliwiają realizację celów leczenia PNŻ, wskazywanych przez aktualne wytyczne praktyki klinicznej.

Wśród zakwalifikowanych do analizy badań klinicznych dotyczących populacji z owrzodzeniami żylnymi w przebiegu przewlekłej niewydolności żylniej 5 badań dotyczyło porównania MPFF z PLC/BLF, natomiast pozostałe dotyczyły porównania PXF z PLC/BLF. Wyniki niniejszej analizy klinicznej potwierdziły, że stosowanie MPFF podobnie jak terapii alternatywnych przynosi korzyści pacjentom. Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MPFF a PXF w zakresie odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem o wyjściowej średnicy ≤ 10 cm zarówno po 8-, jak i 24-tygodniach terapii. Wyniki analizy porównawczej na sposób jakościowy wskazują, że obie technologie przyczyniają się także do zmniejszenia powierzchni owrzodzenia, nie stwierdzono jednak wpływu na zmniejszenie dolegliwości bólowych. Można, zatem stwierdzić, iż obie technologie umożliwiają realizację celów leczenia owrzodzeń, wskazywanych przez aktualne wytyczne praktyki klinicznej.

Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania dla MPFF, jak i komparatorów, zarówno w populacji przewlekłą niewydolnością żylną, jak i owrzodzeniami żylnymi to próby kliniczne o stosunkowo krótkim horyzoncie czasowym, odpowiednio maksymalny okres interwencji wynosił 8 i 24 tyg. Okres ten jest niewystarczający do oceny np. nawrotu lub progresji choroby do stadiów bardziej zaawansowanych, które mają szczególne znaczenie zwłaszcza w przypadku pacjentów z owrzodzeniami żylnymi. Z tego względu poszukiwano prac w dłuższym horyzoncie czasowym, w tym także obserwacyjnych na dużych liczebnie próbach pacjentów. W toku wyszukiwania zidentyfikowano jedynie wieloośrodkowe

badanie obserwacyjne RELIEF, uwzględniające łącznie ponad 5 tys. pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną (CEAP: C0-C4), którego jednym z celów była ocena objawów choroby u pacjentów z lub bez refluksu żylnego w trakcie 6-miesięcznej terapii MPFF w dawce 1000 mg/dobę. Wyniki ww. pracy wskazują, że w obu grupach pacjentów (z i bez refluksu żylnego) stosowanie MPFF przyczynia się do złagodzenia objawów choroby w tym uczucia ciężkich nóg, uczucia opuchnięcia, nocnych kurczy oraz obrzęku mierzonego obwodem kostki. Po 6 mies. leczenia 13% pacjentów bez refluksu żylnego oraz 9% pacjentów z refluksem żylnym zmieniło stopień zaawansowania choroby z C3-C4 na C0-C2 ($p < 0,001$ względem wyjściowego stadium choroby). Jednakże podobnie jak w przypadku badań RCT zakwalifikowanych do niniejszej analizy klinicznej w badaniu RELIEF nie oceniano progresji choroby do stadiów bardziej zaawansowanych. [110, 111] Efekt terapeutyczny po zastosowaniu MPFF oceniany był, jako dobry lub doskonały przez 79% pacjentów oraz 83% lekarzy. Można, zatem stwierdzić, że wyniki pracy RELIEF potwierdzają wyniki niniejszej analizy klinicznej.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że MPFF jest dobrze tolerowany, zarówno w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną, jak i owrzodzeniami żylnymi. Stwierdzono wprawdzie zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji z owrzodzeniami żylnymi, jednakże nie odnotowano zwiększonego ryzyka w zakresie zdarzeń niepożądanych, które można by jednoznacznie określić jako związane z terapią. W żadnym z analizowanych badań nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Z kolei pozostałe zdarzenia należały do zdarzeń rzadkich, spośród których najczęściej raportowano: ból brzucha, ból żołądka, nudności, bezsenność, nadciśnienie tętnicze, zakrzepicę żylną i spadek masy ciała. Produkty zawierające w swym składzie diosminę, są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej od ponad 20 lat, a potwierdzeniem ich akceptowalnego profilu bezpieczeństwa są m.in. wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w ramach której nie odnaleziono żadnych alertów lub komunikatów – wydanych przez agencje monitorujące bezpieczeństwo produktów leczniczych (URPL, FDA, EMA, MHRA) – wskazujących na istotne zagrożenie dla pacjentów stosujących ww. lek.

Zidentyfikowano łącznie 6 opracowań wtórnych (2 w populacji z przewlekłą niewydolnością żylną, 3 w populacji z owrzodzeniami żylnymi oraz 1 uwzględniające obie populacje docelowe), które dotyczyły oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa doustnych leków flebotropowych (w tym także MPFF, HER i PXF) względem PLC lub braku terapii. W żadnym z opracowań wtórnych nie porównywano doustnych terapii flebotropowych między sobą na sposób ilościowy. Większość zakwalifikowanych przeglądów systematycznych uwzględniała badania bez względu na stosowanie kompresjoterapii, ograniczając się jedynie do przeprowadzenia analiz wrażliwości w odniesieniu do wybranych punktów końcowych. Z uwagi na fakt, że podstawową formą leczenia przewlekłej niewydolności żylny oraz owrzodzeń żylnych jest kompresjoterapia, przeglądy te nie odpowiadają w pełni aktualnym standardom postępowania terapeutycznego. Wyjątek pod tym względem stanowił przegląd systematyczny Coleridge-Smith 2005, w którym oceniano skuteczność MPFF w terapii dodanej do kompresjoterapii w populacji z owrzodzeniami żylnymi. [105] Pomimo faktu, iż ww. opracowanie ma stosunkowo odległą w czasie datę wyszukiwania (2003 rok) uwzględnia wszystkie opublikowane i dostępne na chwilę obecną (sierpień 2014 roku) badania kliniczne. Wyniki pracy

Coleridge-Smith 2005 wskazują, że w porównaniu z PLC/BLF stosowanie MPFF wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem odsetka pacjentów z wyleczonym owrzodzeniem po 6 mies. terapii (RRR = 0,32 [0,03; 0,70]), a korzystny efekt terapeutyczny obserwowano już po 2 mies. terapii. Największy efekt terapeutyczny występował w podgrupie pacjentów z owrzodzeniami o powierzchni 5-10 cm² oraz owrzodzeniami utrzymującymi się od 6–12 mies. Wyniki pracy Coleridge-Smith 2005 wydają się być spójne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i potwierdzają fakt, iż stosowanie MPFF stanowi cenne uzupełnienie terapii pacjentów z owrzodzeniami żylnymi. Z kolei interpretacja wyników niniejszej analizy klinicznej w populacji z przewlekłą niewydolnością żylną w świetle innych przeglądów systematycznych jest utrudniona ze względu na zidentyfikowane istotne ograniczenia tych prac (np. łączna analiza badań bez względu na dawkę leku).

Podsumowując w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną stosowanie zmikronizowanej postaci dosminy przyczynia się do ustąpienia lub złagodzenia objawów choroby, takich jak: obrzęk, uczucie ciężkich nóg, ból, dyskomfort funkcjonalny, nocne kurcze, zaczerwienienie/zasinienie, uczucie gorąca, zespół troficzny, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Z kolei w populacji z owrzodzeniami żylnymi stosowanie zmikronizowanej postaci dosminy przyczynia się do całkowitego wygojenia owrzodzeń o wyjściowej średnicy do 10 cm, zmniejszenia powierzchni owrzodzenia oraz zmniejszenia dyskomfortu towarzyszącego chorobie przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Jednocześnie zebrane dane wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną zmikronizowanej postaci diosminy i HER oraz PXF odpowiednio w populacji z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi.

13. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 56.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 4.2.1; 4.2.2; 5.1; 16.1; 16.2	str. 43–44; 44; 49–51; 125–133; 133–164
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. Opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2	str. 18–33
2. Opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 3.2.1; 3.2.2	str. 35–37; 37–39
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 4.2; 16.1	str. 43–46; 125–133
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 4.1	str. 39–43
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 0	str. 97–103
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 5.2; 16.2	str. 51–67; 133–164
7. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 16.2	str. 133–164
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 4.1.1.1; 4.1.2.1	str. 39–41; 41–42
9. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 5; 16.2	str. 49–67; 133–164
10. Opis kwereń przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 16.1	str. 125–133
11. Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 5.1	str. 49–51
12. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 16.2	str. 133–164
13. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 6-7; 16.4–16.5	str. 67–97; 166–179
14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 8	str. 97–97
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

AK – Analiza kliniczna.

14. BIBLIOGRAFIA

1. CHPL DIOHESPAN (Diosminum). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2013-12-17_diohespan,_tabl_smpc_word.pdf.
2. Jawień A, Ciecierski M, Piotrowicz R. Przewlekła niewydolność żylna - objawy i leczenie. *Przew Lek*. 2000; 1:70–75.
3. Żmudzińska M, Czarnecka-Operacz M. Przewlekła niewydolność żylna - aktualny stan wiedzy, Część I - patomechanizm, objawy, diagnostyka. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2005; 22:65–69.
4. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, i in. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Annals of Epidemiology*. 2005; 15(3):175–184.
5. Pappas PJ, Lal BK, Cerveira JJ, i in. Causes of severe chronic venous insufficiency. *Seminars in Vascular Surgery*. 2005; 18(1):30–35.
6. Sudół Szopińska I, Błachowiak K, Koziński P. Wpływ czynników środowiskowych na rozwój przewlekłej niewydolności żylniej. *Medycyna Pracy*. 2006; 57:365–373.
7. Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, i in. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery*. 1992; 111(4):402–408.
8. Zdzienicki M, Andziak P. Jakość życia chorych na choroby tętnic i żył. *Pol Merk Lek*. 2008; 24:267–274.
9. Jawień A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40,095 patients. *Phlebology*. 2003; 18:110–122.
10. Szewczyk M, Jawień A. Owrzodzenie żylnie jako problem interdyscyplinarny. *Inforanek*. 2011; 14:4–6.
11. Jawień A, Migdalski A, Ciecierski M. Owrzodzenie żylnie goleni. *Przewodnik Lekarza*. 2001; 4(4):42–47.
12. Grzela T, Jawień A. Epidemiologia przewlekłej niewydolności żylniej. *Przewodnik Lekarza*. 2004; 8:29–32.
13. Tkaczuk-Włach J, Sobstyl M, Jakiel G. Przewlekła niewydolność żylna u kobiet. *Przegląd Menopauzalny*. 2011; 4:343–348.
14. Naoum JJ, Hunter GC, Woodside KJ, i in. Current advances in the pathogenesis of varicose veins. *The Journal of Surgical Research*. 2007; 141(2):311–316.
15. Robertson L, Evans C, Fowkes FGR. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2008; 23(3):103–111.
16. Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2001; 52 Suppl 1:S5–15.
17. Canonico S, Gallo C, Paolisso G, i in. Prevalence of varicose veins in an Italian elderly population. *Angiology*. 1998; 49(2):129–135.
18. Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, i in. Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2003; 56(2):171–179.
19. Stansby G. Women, pregnancy, and varicose veins. *Lancet*. 2000; 355:1117–8.
20. Kluff C. Effects of hormone treatment on hemostasis variables. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*. 2007; 10 Suppl 2:32–37.
21. Vin F, Allaert FA, Levardon M. Influence of estrogens and progesterone on the venous system of the lower limbs in women. *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology*. 1992; 18(10):888–892.
22. Ciardullo AV, Panico S, Bellati C, i in. High endogenous estradiol is associated with increased venous distensibility and clinical evidence of varicose veins in menopausal women. *Journal of Vascular Surgery*. 2000; 32(3):544–549.
23. Jakiel G. Przewlekła niewydolność żylna w ginekologii *Vademecum Ginekologii*. Bielsko-Biała 2000.
24. Perrot-Applanat M, Cohen-Solal K, Milgrom E, i in. Progesterone receptor expression in human saphenous veins. *Circulation*. 1995; 92(10):2975–2983.
25. Ramelet A, Monti M. *Flebologia*. Przewodnik. Gdańsk 2003.
26. Zapalski S, Oszkinis G. *Ambulatoryjne leczenie chorób żył*. Gdańsk 2001.
27. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H. *Dermatologia*. Lublin 2002.
28. Olivencia JA. Pathophysiology of venous ulcers: surgical implications, review, and update. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*. 1999; 25(11):880–885.
29. Adam DJ, Naik J, Hartshorne T, i in. The diagnosis and management of 689 chronic leg ulcers in a single-visit assessment clinic. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2003; 25(5):462–468.

30. Yamaki T, Nozaki M, Sasaki K. Color duplex ultrasound in the assessment of primary venous leg ulceration. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*. 1998; 24(10):1124–1128.
31. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie, tom I*. 2005.
32. Kamińska-Winciorek G. Kapilaroskopia profesjonalna ocena mikrokrążenia. *CX News*. 2008; (3/25):
33. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, i in. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *Journal of Vascular Surgery*. 2004; 40(6):1248–1252.
34. Jawień A, Ciecierski M. Obraz kliniczny przewlekłej niewydolności żylniej. *Przew Lek*. 2004; 8:36–48.
35. Michalak J. Zapalenia zakrzepowe żył powierzchownych *Chirurgia tętnic i żył obwodowych*. Warszawa 1998.
36. Woźniak M, Bogucka-Kocka A. Przewlekła niewydolność żylna. *Aptekarz Polski*. 2013;16–19.
37. Ramelet A-A. Daflon 500 mg: symptoms and edema clinical update. *Angiology*. 2005; 56 Suppl 1:S25–32.
38. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2013.
39. Vanscheidt W, Ukat A, Partsch H. Dose-response of compression therapy for chronic venous edema—higher pressures are associated with greater volume reduction: two randomized clinical studies. *Journal of Vascular Surgery*. 2009; 49(2):395–402, 402.e1.
40. Zajkowski PJ, Proctor MC, Wakefield TW, i in. Compression stockings and venous function. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*. 2002; 137(9):1064–1068.
41. Howar M, Robin A. An evidence-based algorithm for treating venous leg ulcers utilizing the cochrane database of systematic reviews. *Wounds*. 2013; 25:242–250.
42. Mc Hale N, Hollywood M. Control of lymphatic pumping: Internet of Daflon 500 mg. *Phlebology*. 1994; 1:23–25.
43. Neubauer-Geryk J, Bieniaszewski L. Przewlekła choroba żylna - patofizjologia, obraz kliniczny i leczenie. *Choroby Serca i Naczyń*. 2009; 6(3):135–141.
44. Gillet J. European and American guidelines on primary chronic venous disease: what's new?. *Medicographia*. 2011; 33:
45. Allegra C, Bartolo M, Cassini D. Microlymphography assessment of Daflon 500 mg activity in patients with chronic venous insufficiency. *Lymphology*. 1998; 31:12–16.
46. Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Current Vascular Pharmacology*. 2005; 3(1):1–9.
47. Farmakopeja europejska (01/2008/1611).
48. Palfreyman SJ, Nelson EA, Lochiel R, i in. Dressings for healing venous leg ulcers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; (3):
49. Jull AB, Arroll B, Parag V, i in. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 12:CD001733.
50. Jawień A, Szewczyk M, Kaszuba A, i in. Wytyczne grupy ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni. *Polskie Towarzystwo Leczenia Ran*. 2011;
51. Rejestracja produktu Diohespan w Polsce. <http://leki-informacje.pl/2014,1,rejestracje,luty.html>.
52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/56/akt.pdf.
53. SPC DETRALEX j. czeski (diosminum, hesperidinum). http://www.servier.cz/documents/SPC/Detralax_SPC.pdf.
54. Wykaz pozwoleń na import równoległy - grudzień 2009. http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/212/original/Aktualny_Rejestr_-_grudzien_2009.pdf?1282749686.
55. Szczeklik A. Przewlekła niewydolność żylna. Interna. <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.31>.
56. Wytyczne SIGN 2010 Management of chronic venous leg ulcers. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign120.pdf>.
57. CHPL AGAPURIN SR 400 (Pentoxifyllinum). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/adm/charakterystyka/2014-05-28_agapurin_sr_400_chpl_04-2014.pdf.
58. CHPL AGAPURIN SR 600 (Pentoxifyllinum). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/adm/charakterystyka/2014-05-28_agapurin_sr_600_chpl_04-2014.pdf.
59. CHPL POLFILIN PROLONGATUM tabletki (Pentoxifyllinum). http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/polfilin_prolongatum_spc.pdf.
60. CHPL VENORUTON FORTE (Hydroxyethylrutosidea). <http://www.urpl.gov.pl/drugs/6919909>.
61. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf.

62. Wytyczne AOTM.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
63. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
64. Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X, Moreno RM, i in. Phlebotonics for venous insufficiency *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008.
65. Danielsson G, Jungbeck C, Peterson K, i in. A randomised controlled trial of micronised purified flavonoid fraction vs placebo in patients with chronic venous disease. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2002; 23(1):73–76.
66. Gilly R, Pillion G, Frileux C. Evaluation of a new venoactive micronized flavonoid fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb: A double-blind, placebo-controlled study. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 1994; 9:67–70.
67. Thiollet M, Frileux C, Gilly R. Evaluation of a new micronized diosmin in the treatment of chronic venous incompetence: a double-blind, placebo controlled trial. *Journal of Vascular Surgery*. 1992; 15(2):447.
68. Laurent R, Gilly R, Frileux C. Clinical evaluation of a venotropic drug in man. Example of Daflon 500 mg. *Int Angiol*. 1988; 7(0392-9590 (Print)):39–43.
69. Planchon B. [Venous insufficiency and Daflon 500 mg]. *Arteres.et veines..* 1990; 9:376–380.
70. Tsouderos Y. Are the phlebotonic properties shown in clinical pharmacology predictive of a therapeutic benefit in chronic venous insufficiency? Our experience with Daflon 500 mg. *International angiology*. 1989; 8:53–59.
71. Balmer A, Limoni C. Clinical, placebo controlled double-blind study of the treatment of chronic venous insufficiency with Venoruton. *Vasa*. 1980; 9:76–82.
72. MacLennan WJ, Wilson J, Rattenhuber V, i in. Hydroxyethylrutosides in elderly patients with chronic venous insufficiency: its efficacy and tolerability. *Gerontology*. 1994; 40(0304-324X (Print)):45–52.
73. Prerovský I, Roztocil K, Hlavová A, i in. The effect of hydroxyethylrutosides after acute and chronic oral administration in patients with venous diseases. A double-blind study. *Angiologica*. 1972; 9(3-6):408–414.
74. Pulvertaft TB. Paroven in the treatment of chronic venous insufficiency. *The Practitioner*. 1979; 223(1338):838–841.
75. Pulvertaft TB. General practice treatment of symptoms of venous insufficiency with oxerutins. Results of a 660 patient multicentre study in the UK. *Vasa*. 1983; 12(0301-1526 (Print)):373–376.
76. Unkauf M, Rehn D, Klinger J, i in. Investigation of the efficacy of oxerutins compared to placebo in patients with chronic venous insufficiency treated with compression stockings. *Arzneimittel Forschung*. 1996; 46:478–482.
77. Grossmann K. Comparison of the efficacy of a combined therapy of compression stockings and Venoruton vs. compression stockings and placebo in patients with CVI. VERGLEICH DER WIRKSAMKEIT EINER KOMBINIERTEN THERAPIE MIT KOMPRESSIONSSTRUMPFEN UND OXERUTIN (VENORUTON (R)) VERSUS KOMPRESSIONSSTRUMPFE UND PLAZEBO BEI PATIENTEN MIT CVI. *Phlebologie..* 1997; 26:105–110.
78. Glinski W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, i in. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: An open, multicentre, controlled, randomised study. *Phlebology*. 1999; 14(4):151–157.
79. Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L, i in. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology*. 1997; 48(1):77–85.
80. Guilhou JJ, Février F, Debure C, i in. Benefit of a 2-month treatment with a micronized, purified flavonoid fraction on venous ulcer healing. A randomized, double-blind, controlled versus placebo trial. *International Journal of Microcirculation, Clinical and Experimental / Sponsored by the European Society for Microcirculation*. 1997; 17 Suppl 1:21–26.
81. Roztocil K, Stvrtinov V, Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *International angiology*. 2003; 22:24–31.
82. Scallan C, Bell-Syer SEM, Aziz Z. Flavonoids for treating venous leg ulcers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 5:CD006477.
83. Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaidis AN, i in. Treatment of venous ulcers with pentoxifylline: a 6-month randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Angiology*. 2002; 53 Suppl 1:S45–47.
84. Colgan M-P, Dormandy JA, Jones PW, i in. Oxpentifylline treatment of venous ulcers of the leg. *British Medical Journal*. 1990; 300(6730):972–975.
85. Dormandy J, Colgan M P, Jones E, i in. Results of a double-blind controlled study of Trental in the treatment of venous ulcers. *Journal Of Dermatologic Surgery & Oncology*. 1990; 16(1):91.
86. Colgan MP, Dormandy J, Jones P, i in. The efficacy of Trental in the treatment of venous ulceration. *Phlebologie..* 1989;1154.
87. Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, i in. Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *BMJ*. 1999; 319(0959-8138 (Print)):875–878.

88. Margolis DJ. Pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *Arch Dermatol.* 2000; 136(0003-987X (Print)):1142–1143.
89. Franks PJ, Bosanquet N, Brown D, i in. Perceived health in a randomised trial of treatment for chronic venous ulceration. *Eur J Vasc Endovasc. Surg.* 1999; 17(1078-5884 (Print)):155–159.
90. Nelson EA, Prescott RJ, Harper DR, i in. A factorial, randomized trial of pentoxifylline or placebo, four-layer or single-layer compression, and knitted viscose or hydrocolloid dressings for venous ulcers. *Journal of vascular surgery.* 2007; 45:134–141.
91. Betts J. 4 layer bandages were better than 1 layer bandages, and pentoxifylline may be better than placebo for venous leg ulcers. *Evid. Based Nurs.* 2007; 10(1367-6539 (Print)):87.
92. Prescott RJ, Nelson EA, Dale JJ, i in. Design of randomized controlled trials in the treatment of leg ulcers: More answers with fewer patients. *Phlebology.* 1998; 13(3):107–112.
93. Falanga V, Fujitani RM, Diaz C, i in. Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen.* 1999; 7(1067-1927 (Print)):208–213.
94. Falanga V. High doses of pentoxifylline accelerate the healing of venous ulcers. Abstract 252. The 60th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, May 5th-9th, 1999 Chicago, Illinois, USA. *Journal of investigative dermatology.* 1999; 112:564.
95. Schürmann W, Eberhardt R. Wirksamkeit von Pentoxifyllin als Zusatz zu Kompressions- und Lokalthherapie bei Patienten mit Ulcus cruris varicosum/postthromboticum. *Die Therapiewoche.* 1986; 36:2343–2345.
96. Weitgasser H. The use of pentoxifylline ('Trental' 400) in the treatment of leg ulcers : results of a double-blind trial. *Pharmatherapeutica.* 1983; 3:143–151.
97. Weitgasser H. Use of pentoxifylline (Trental 400) in the treatment of leg ulcers. Results of a double-blind study. *Die Therapiewoche.* 1977; 27:2767–2774.
98. CHPL AGAPURIN (Pentoxifyllinum). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/adm/charakterystyka/2014-05-28_agapurin_chpl_04.2014.pdf.
99. PIL APO-PENTOX 400 SR (Pentoxifyllinum). http://www.apo-zdrowie.pl/_Layout/pdf/___Pacjent/ulotka-pacjent-apo-pentox.pdf.
100. CHPL POLFILIN koncentrat (Pentoxifyllinum). http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/polfilin_20_mgml_koncentrat_2012.pdf.
101. CHPL POLFILIN roztwór do wstrzykiwań (Pentoxifyllinum). http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/polfilin_20_mgml_roztwor_pl_2012.pdf.
102. CHPL TRENTAL roztwór do wstrzykiwań (Pentoxifyllinum). http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/Trental_roztw._20mg-ml_-_charakterystyka_produkту.pdf.
103. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology.* 2012; 31(4):310–315.
104. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs.* 2003; 63(1):71–100.
105. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet A-A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2005; 30(2):198–208.
107. Venous Insufficiency Treatment & Management. 2012;
108. Wytoczne AOTM. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2009/Wytoczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
109. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzzen_03042012.pdf.
110. Jantet G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology.* 2000; 51(0003-3197 (Print)):31–37.
111. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology.* 2002; 53(3):245–256.
112. O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, i in. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *The European respiratory journal.* 2013;
113. Allaert FA, Vin F, Levardon M. [Comparative study of the effectiveness of continuous or intermittent courses of a phlebotonic drug on venous disorders disclosed or aggravated by oral, estrogen-progesterone contraceptives]. *Phlebologie.* 1992; 45(0031-8280 (Print)):167–173.

114. Anderson JH, Geraghty JG, Wilson YT, i in. Paroven and graduated compression hosiery for superficial venous insufficiency. *Phlebology*. 1990; 5(4):271–276.
115. Angelides NS, Angastiniotis C, Pavlides N. Effect of pentoxifylline on treatment of lower limb ulcers in patients with thalassemia major. *Angiology*. 1992; 43(0003-3197 (Print)):549–554.
116. -Anon. Micronised purified flavonoid fraction: a phlebotropic agent that is useful in the treatment of chronic venous insufficiency and venous ulcer. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2003; 19:1–4.
117. Araujo D, Viana F, Osswald W. Diosmin therapy alters the in vitro metabolism of noradrenaline by the varicose human saphenous vein. *Pharmacological research*. 1991; 24:253–256.
118. Avram J, Avram R, Colban O, i in. The treatment of venous insufficiency with daflon 500 mg. *International angiology*. 1996; 15:110.
119. Barbarino C. Pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *Curr Med Res Opin*. 1992; 12(0300-7995 (Print)):547–551.
120. Belcaro G, Errichi BM, Laurora G, i in. Treatment of acute superficial thrombosis and follow-up by computerized thermography. *Vasa*. 1989; 18(0301-1526 (Print)):227–234.
121. Belcaro G, Rulo A, Candiani C. Evaluation of the microcirculatory effects of Venoruton in patients with chronic venous hypertension by laserdoppler flowmetry, transcutaneous PO₂ and PCO₂ measurements, leg volumetry and ambulatory venous pressure measurements. *Vasa*. 1989; 18(0301-1526 (Print)):146–151.
122. Belcaro G, Cesarone MR, Sanctis MT, i in. Laser Doppler and transcutaneous oximetry: modern investigations to assess drug efficacy in chronic venous insufficiency. *International journal of microcirculation, clinical and experimental / sponsored by the European Society for Microcirculation*. 1995; 15 Suppl 1:45–49.
123. Belcaro G, Cesarone MR, Bavera P, i in. HR (Venoruton1000, Paroven, O-[beta-hydroxyethyl]-rutosides) vs. Daflon 500 in chronic venous disease and microangiopathy: an independent prospective, controlled, randomized trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2002; 7(1074-2484 (Print)):139–145.
124. Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaidis AN, i in. The LONFLIT4-VENORUTON study: A randomized trial prophylaxis of flight-edema in normal subjects. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2003; 9(1):19–23.
125. Belcaro G, Cesarone MR, Ledda A, i in. 5-Year control and treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension and diabetic microangiopathy using O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides: a prospective comparative clinical registry. *Angiology*. 2008; 59 Suppl 1:14S–20S.
126. Belcaro G, Rosaria CM, Ledda A, i in. O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides systemic and local treatment in chronic venous disease and microangiopathy: an independent prospective comparative study. *Angiology*. 2008; 59 Suppl 1(0003-3197 (Print)):7S–13S.
127. Belczak SQ, Sincos IR, Campos W, i in. Veno-active drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2013; 29(7):454–460.
128. Berg D. [Venous constriction by local administration of ruscus extract]. *Fortschr Med*. 1990; 108(0015-8178 (Print)):473–476.
129. Bergqvist D, Hallböök T, Lindblad B, i in. A double-blind trial of O-(beta-hydroxyethyl)-rutoside in patients with chronic venous insufficiency. *VASA. Zeitschrift für Gefässkrankheiten*. 1981; 10(3):253–260.
130. Bergstein NA. Clinical study on the efficacy of O-(beta-hydroxyethyl)rutoside (HR) in varicosis of pregnancy. *The Journal of International Medical Research*. 1975; 3(3):189–193.
131. Biland L, Blattler P, Scheibler P. Therapy of «painful legs» due to venous disorders. *Vasa - Journal of Vascular Diseases*. 1982; 11(1):53–58.
132. Boccalon H, Salvadori C, Benedittini D, i in. Therapeutic equivalence of two dosage forms of a micronized flavonoid fraction in patients with chronic venous insufficiency. *Current Therapeutic Research*. 1996; 57(10):757–766.
133. Bogachev VY, Golovanova OV, Kuznetsov AN, i in. Can micronized purified Flavonoid Fraction * (MPFF) improve outcomes of lower extremity varicose vein treatment? First results from the decision study. *Phlebology*. 2013; 20:181–187.
134. Boisseau MR, Taccoen A, Garreau C, i in. Fibrinolysis and hemorheology in chronic venous insufficiency: a double blind study of troxerutin efficiency. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1995; 36(0021-9509 (Print)):369–374.
135. Bolliger AA. Results of a double blind trial of percutaneously administered rutoside. *Angiologica*. 1972; 9(3-6):397–400.
136. Bouskela E, Virgini-Magalhaes CE, Lascasas Porto CL, i in. Microcirculatory dysfunction and inflammatory markers in chronic venous disease (CVD). *Journal of Vascular Research*. 2011; 48((Bouskela E.) State University of Rio de Janeiro, Physiological Sciences and Internal Medicine, Rio de Janeiro, Brazil;(Virgini-Magalhaes C.E.; Senra Barros B.; Rochedo Mayall M.) State University of Rio de Janeiro, Surgery, Rio de Janeiro, Brazil;(Lascasas Porto C.L.) State University of Rio de Janeiro, Internal Medicine, Rio de Janeiro, Brazil;(Coelho De Souza M.D.G.) State University of Rio de Janeiro, Physiological Sciences, Rio de Janeiro, Brazil):62.

137. Burnand KG, Powell S, Bishop C, i in. Effect of Paroven on skin oxygenation in patients with varicose veins. *Phlebology*. 1989; 4(1):15–22.
138. Cappelli R, Pecchi S, Oberhauser V, i in. Efficacy of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides at high dosage in counteracting the unwanted activity of oral contraceptives on venous function. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1987; 7(0251-1649 (Print)):291–299.
139. Carlsson K, Patwardhan A, Poullain JC, i in. [Transport and localization of troxerutin in the venous wall]. *J Mal Vasc*. 1996; 21 Suppl C(0398-0499 (Print)):270–274.
140. Carpentier PH, Mathieu M. [Evaluation of clinical efficacy of a venotonic drug: lessons of a therapeutic trial with hemisynthesis diosmin in „heavy legs syndrome”]. *J Mal Vasc*. 1998; 23(0398-0499 (Print)):106–112.
141. Cataldi A, Gasbarro V, Viaggi R, i in. Effectiveness of the association of alphatocopherol, rutin, melilotus, and centella asiatica in the treatment of patients affected by chronic venous insufficiency. *Minerva cardioangiologica*. 2001; 49(2):159–163.
142. Cesarone MR, Incandela L, DeSanctis MT, i in. Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with HR (Paroven, Venoruton; 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides): a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2002; 7 Suppl 1(1074-2484 (Print)):S21–S24.
143. Cesarone MR, Belcaro G, Incandela L, i in. Flight microangiopathy in medium-to-long distance flights: prevention of edema and microcirculation alterations with HR (Paroven, Venoruton; 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides): a prospective, randomized, controlled trial. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2002; 7 Suppl 1:S17–S20.
144. Cesarone MR, Incandela L, DeSanctis MT, i in. Variations in plasma free radicals in patients with venous hypertension with HR (Paroven, Venoruton; 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides): a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2002; 7 Suppl 1(1074-2484 (Print)):S25–S28.
145. Cesarone MR, Belcaro G, Brandolini R, i in. The LONFLIT4-Venoruton Study: a randomized trial--prophylaxis of flight-edema in venous patients. *Angiology*. 2003; 54(0003-3197 (Print)):137–142.
146. Cesarone MR, Belcaro G, Geroulakos G, i in. Flight microangiopathy on long-haul flights: prevention of edema and microcirculation alterations with Venoruton. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2003; 9:109–114.
147. Cesarone MR, Belcaro G, Ricci A, i in. Prevention of edema and flight microangiopathy with venoruton (HR), (0-[beta-hydroxyethyl]-rutosides) in patients with varicose veins. *Angiology*. 2005; 56:289–293.
148. Cesarone MR, Belcaro G, Pellegrini L, i in. HR, 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides, in comparison with diosmin+hesperidin in chronic venous insufficiency and venous microangiopathy: An independent, prospective, comparative registry study. *Angiology*. 2005; 56(1):1–8.
149. Cesarone MR, Belcaro G, Pellegrini L, i in. Venoruton vs Daflon: evaluation of effects on quality of life in chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2006; 57(2):131–138.
150. Chant ADB. The effect of Paroven (HR) on the clearance of sodium 24 from the subcutaneous tissues of the foot in patients with varicose veins. *Vasa - Journal of Vascular Diseases*. 1973; 2(3):288–291.
151. Chodyncka B, Laudanska H, Reduta T. [Application of pentoxifylline to treatment of leg ulcers: a Polish multicenter study]. *Polski merkuriusz lekarski*. 1999; 6:322–325.
152. Cloarec M, Clement R, Griton P. A double-blind clinical trial of hydroxyethylrutosides in the treatment of the symptoms and signs of chronic venous insufficiency. *Phlebology*. 1996; 11:76–82.
153. Coninx S. [Supplementary drug therapy in the treatment of venous insufficiency. Results of a double-blind study]. *Fortschritte Der Medizin*. 1974; 92(18):792–794.
154. Crouch SPM, Saihan EM, Fletcher J. Effect of ingested pentoxifylline on the ex vivo neutrophil function of patients with varicose leg ulcers. *Clinical hemorheology*. 1994; 14(3):379–392.
155. Sanctis MT, Belcaro G, Cesarone MR, i in. Treatment of venous ulcers with pentoxifylline: a 12-month, double-blind, placebo controlled trial. Microcirculation and healing. *Angiology*. 2002; 53 Suppl 1:S49–S51.
156. Diebschlag W, Nocker W, Lehmacher W, i in. A clinical comparison of two doses of 0-(beta-Hydroxyethyl)-rutosides (oxerutins) in patients with chronic venous insufficiency. *Journal of Pharmaceutical Medicine*. 1994; 4:7–14.
157. Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Koufogiannis D. Modulation of intravariceal pressure with pentoxifylline: A possible new approach in the treatment of portal hypertension. *American Journal of Gastroenterology*. 1998; 93(12):2431–2435.
158. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, i in. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: A randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013; 1:32–42.
159. Fitzgerald DE. A clinical trial of troxerutin in venous insufficiency of the lower limb. *Practitioner*. 1967; 198(0032-6518 (Print)):406–407.

160. Forconi S, Guerrini M, Di Perri T. Study of the activity of a flavonoid, O-(beta-hydroxyethyl)-rutoside, at high dose levels on venous tone measured by „strain gauge” plethysmography. *VASA. Zeitschrift für Gefässkrankheiten*. 1977; 6(3):279–284.
161. Galbiati G, Carnovali M. [Pentoxifylline in the therapy of venous and atero-venous trophic ulcers of the lower limbs]. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*. 1987; 122:XXI–XXIV.
162. Geroulakos G, Nicolaidis AN. Controlled studies of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Angiology*. 1994; 45(0003-3197 (Print)):549–553.
163. Gliński W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, i in. Effectiveness of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in the healing process of lower units ulcers. *Minerva cardioangiologica*. 2001; 49(2):107–114.
164. Gouny AM, Horovitz D, Gouny P, i in. [Effectiveness and safety of hydroxyethyl-rutosides in the local treatment of symptoms of venous insufficiency during air travel]. *J Mal Vasc*. 1999; 24(0398-0499 (Print)):214–220.
165. Guilhaud JJ, Guillot B, De CM. Skin systolic pressure in lower limb ulcers: Results with Daflon 500 mg. *Phlebology / Venous.Forum of the Royal Society of Medicine*. 1992; 7:50–52.
166. Heim EB. [On the pathogenesis and drug therapy of the varicose syndrome]. *Wien.Med Wochenschr*. 1968; 118(0043-5341 (Print)):617–624.
167. Herdy CDDC, Thomaz JB, De Souza SR, i in. Efficacy of pentoxifylline in the healing of leg venous ulcers: A clinical-comparative study. *Arquivos brasileiros de medicina*. 1997; 71(4):157–161.
168. Ibegbuna V, Nicolaidis AN, Sowade O, i in. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology*. 1997; 48(0003-3197 (Print)):45–49.
169. Incandela L, De SMT, Cesarone MR, i in. Efficacy of troxerutin in patients with chronic venous insufficiency: A double-blind, placebo-controlled study. *Advances in therapy*. 1996; 13:161–166.
170. Incandela L, Belcaro G, Renton S, i in. HR (Paroven, Venoruton; O-((beta)-hydroxyethyl)-rutosides) in venous hypertensive microangiopathy: A prospective, placebo-controlled, randomized trial. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2002; 7(SUPPL. 1):S7–S10.
171. Janssens D, Michiels C, Guillaume G, i in. Increase in circulating endothelial cells in patients with primary chronic venous insufficiency: protective effect of Ginkor Fort in a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1999; 33:7–11.
172. Jull A. Pentoxifylline for Leg Ulcers. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2005; 29(4):440–440.
173. Jull A, Walker N, Parag V, i in. Venous ulcer management in New Zealand: usual care versus guideline recommendations. *The New Zealand Medical Journal*. 2009; 122(1295):9–18.
174. Khashram M, Lewis DR. Managing venous insufficiency. *New Zealand medical journal*. 2009; 122(1295):6–8.
175. Kirienko AI, Bogachev VI, Zolotukhin IA, i in. [Semisynthetic Diosmin (Phlebodia 600) for therapy of lower limb chronic venous insufficiency]. *Angiologija I Sosudistaia Khirurgija = Angiology and Vascular Surgery*. 2006; 12(2):73–75.
176. Kranendonk SE, Koster AM. A double-blind clinical trial of the efficacy and tolerability of O-((beta)-hydroxyethyl)-rutosides and compression stockings in the treatment of leg oedema and symptoms following surgery for varicose veins. *Phlebology*. 1993; 8(2):77–81.
177. Kulisic SM, Lupi D. Pharmacological treatment in patients with chronic venous disease. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2012; 20(3):197–200.
178. Le Devehat C, Lemcine A, Bertrand A, i in. Haemorrhological effects of oral troxerutine+ treatment versus placebo in venous insufficiency of the lower limbs. *Revista Portuguesa de Hemorreologia*. 1988; 2(1):31–43.
179. Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M, i in. Evaluation of haemorrhological and microcirculatory disturbances in chronic venous insufficiency: activity of Daflon 500 mg. *Int J Microcirc.Clin Exp*. 1997; 17 Suppl 1(0167-6865 (Print)):27–33.
180. Lefebvre G, Lacombe C. Venous insufficiency during pregnancy. Rheological improvement by troxerutine. *Revue Francaise de Gynecologie et d'Obstetrique*. 1991; 86(2 BIS):206–208.
181. Mann RJ. A double blind trial of oral O. B-hydroxyethyl rutosides for stasis leg ulcers. *The British Journal of Clinical Practice*. 1981; 35(2):79–81.
182. Marhic C. [Clinical and rheological efficacy of troxerutin in obstetric gynecology]. *Revue Française De Gynécologie Et D'obstétrique*. 1991; 86(2 Pt 2):209–212.
183. Mathiesen FR. Arterial insufficiency in the leg treated with rutosides: a double blind trial. *Vasa - Journal of Vascular Diseases*. 1974; 3(3):319–324.
184. Mirshahi S, Soria J, Mirshahi M, i in. Expression of elastase and fibrin in venous leg ulcer biopsies: a pilot study of pentoxifylline versus placebo. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1995; 25 Suppl 2:S101–S105.
185. Muschietti B. Clinical double blind trial with natural diosmin, synthetic diosmin and tribenoside. *Praxis*. 1978; 67(39):1449–1452.

186. Neumann HAM, Van Den Broek MJTB. Double-blind study of the influence of O-((beta)-hydroxyethyl)-rutosides on the TcpO2 and LRR curve in patients with chronic venous insufficiency. *International angiology*. 1988; 7(4 SUPPL.):9.
187. Neumann HA, Carlsson K, Brom GH. Uptake and localisation of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in the venous wall, measured by laser scanning microscopy. *European journal of clinical pharmacology*. 1992; 43:423–426.
188. Neumann HA, van den Broek MJ. A comparative clinical trial of graduated compression stockings and O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides (HR) in the treatment of patients with chronic venous insufficiency. *Z Lymphol.* 1995; 19(0343-8554 (Print)):8–11.
189. Nikolovska S, Pavlova L, Petrova N, i in. Pentoxifylline - Efficient in the treatment of venous ulcers in the absence of compression?. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2002; 10(1):9–13.
190. Nocker W, Diebschlag W. [Dose-response study with O-(beta-hydroxyethyl)-rutoside oral solution]. *Vasa*. 1987; 16(0301-1526 (Print)):365–369.
191. Nocker W, Diebschlag W, Lehmacher W. [A 3-month, randomized double-blind dose-response study with O-(beta-hydroxyethyl)-rutoside oral solutions]. *VASA. Zeitschrift f r. Gef.,sskrankheiten.* 1989; 18:235–238.
192. Ohler R. [Supportive drug therapy of varicose veins with venelbin]. *Fortschritte Der Medizin*. 1978; 96(42):2173–2177.
193. Olszewski W. Clinical efficacy of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in edema. *Angiology*. 2000; 51(1):25–29.
194. Oxpentifylline for venous leg ulcers. *Drug and therapeutics bulletin*. 1991; 29(15):59–60.
195. Paroven. *Drug Ther Bull*. 1970; 8(0012-6543 (Print)):90–91.
196. Parrado F, Buzzi A. A study of the efficacy and tolerability of a preparation containing Ruscus aculeatus in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Clinical Drug Investigation*. 1999; 18(4):255–261.
197. Parsa H, Zangivand A A, Hajimaghsoudi L. The Effect of Pentoxifylline on Chronic Venous Ulcers. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*. 2012; 24:190–194.
198. Pemler K, Penth B, Adams H-J. Pentoxifyllin-medication in connection with the treatment of chronic ulcers of the leg. Results of a field study with Trental 400. *Fortschritte der Medizin*. 1979; 97(21):1019–1022.
199. Petruzzellis V, Troccoli T, Candiani C, i in. Oxerutins (Venoruton): efficacy in chronic venous insufficiency--a double-blind, randomized, controlled study. *Angiology*. 2002; 53(0003-3197 (Print)):257–263.
200. Pinjala RK, Abraham TK, Chadha SK, i in. Long-term treatment of chronic venous insufficiency of the leg with micronized purified flavonoid fraction in the primary care setting of India. *Phlebology*. 2004; 19(4):179–184.
201. Pitsch F. Assessment of treatment efficacy on venous symptoms: The example of Daflon 500 mg. *Phlebolympology*. 2008; 15(4):137–142.
202. Pokrovsky AV, Saveljev VS, Kirienko AI, i in. Surgical correction of varicose vein disease under micronized diosmin protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANS). *Angiologiiia. i sosudistaia.khirurgii = Angiology and vascular surgery*. 2007; 13:47–55.
203. Prescott R, Ruckley C, Harper D, i in. Results of randomised, double-blind, placebo controlled trial of oxpentifylline in the treatment of arterial leg ulcers. *Phlebology*. 1995; 2(171):
204. Rehn D, Golden G, Nocker W, i in. Comparison between the efficacy and tolerability of oxerutins and troxerutin in the treatment of patients with chronic venous insufficiency. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. 1993; 43(10):1060–1063.
205. Rehn D, Unkauf M, Vix J-M. O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in vein diseases. *Pharmazeutische Zeitung*. 1994; 139(27):36–44.
206. Rehn D, Brunnauer H, Diebschlag W, i in. Investigation of the therapeutic equivalence of different galenical preparations of O-((beta)-hydroxyethyl)-rutosides following multiple dose peroral administration STUDIE ZUR THERAPEUTISCHEN AQUIVALENZ VERSCHIEDENER GALENISCHER ZUBERJETUNGEN VON O-(1(beta)-HYDROXYETHYL)-RUTOSIDEN NACH ORALER MEHRFACHDOSIERUNG. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. 1996; 46(5):488–492.
207. Renton S, Leon M, Belcaro G, i in. The effect of hydroxyethylrutosides on capillary filtration in moderate venous hypertension: a double blind study. *Int Angiol*. 1994; 13(0392-9590 (Print)):259–262.
208. Riebenbauer W. [On the trial of a new antivaricose agent in clinical patients]. *Hippokrates.* 1968; 39(0018-2001 (Print)):384–389.
209. Rish L, Rodriguez JC. Effect of O-(-hydroxyethyl)-rutosides on oedema in chronic venous insufficiency of the lower limb. A double blind trial. *Angiologica*. 1972; 9(0003-3189 (Print)):62–66.
210. Ritzmann P. Drugs for venous disease. *Pharma-Kritik*. 2000; 22(7):25–28.
211. Rose SS. A report on the use of an hydroxyethylrutoside in symptoms due to venous back pressure and allied conditions in the lower limbs. *Br J Clin Pract*. 1970; 24(0007-0947 (Print)):161–164.

212. Roztocil K, Prerovsky I, Oliva I. The effect of hydroxyethylrutosides on capillary filtration rate in the lower limb of man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977; 11(0031-6970 (Print)):435–438.
213. Saveljje V, Pokrovsky AV, Kirienko AI, i in. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebology.* 2008; 15(2):45–51.
214. Sharma A, Newton WP. Pentoxifylline is efficacious in treatment of lower extremity venous ulcers. *Journal of Family Practice.* 2002; 51(8):678.
215. Smith PC. Leg ulcer healing in the real world. *Phlebology.* 2002; 17(2):45–46.
216. Sohn C, Jahnichen C, Bastert G. [Effectiveness of beta-hydroxyethylrutoside in patients with varicose veins in pregnancy]. *Zentralbl Gynakol.* 1995; 117(0044-4197 (Print)):190–197.
217. Stegmann W, Hubner K, Deichmann B, i in. [Efficacy of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in the treatment of venous leg ulcers]. *Phlebologie.* 1987; 40(0031-8280 (Print)):149–156.
218. Strefezza EF. Comparative study of the formulations of diosmin/hesperidin and sachet in the treatment of the pain and edema of inferior members in the chronic venous disease. *Revista brasileira de medicina.* 2010; 67(1-2):21–31.
219. Taradaj J, Franek A, Brzezinska WL, i in. Randomized trial of medical compression stockings versus two-layer short-stretch bandaging in the management of venous leg ulcers. *Phlebologie.* 2009; 38:157–163.
220. Taradaj J, Franek A, Cierpka L, i in. Early and long-term results of physical methods in the treatment of venous leg ulcers: Randomized controlled trial. *Phlebology.* 2011; 26(6):237–245.
221. Thebaut JF, Thebaut P, Vin F. Trial of a vasculoprotective agent (plant products of the flavan class) in functional manifestations of peripheral venous insufficiency (double-blind trial in 92 cases). *Gazette Medicale.* 1985; 92(12):96–100.
222. Trezzi ME, Magi G, Giovine C, i in. Controlled double blind trial of the effectiveness and tolerability of Z 2206 in patients with venous diseases. *Gazzetta Medica Italiana.* 1977; 136(8-9):463–469.
223. Tsouderos Y. Venous tone: are the phlebotonic properties predictive of a therapeutic benefit? A comprehensive view of our experience with Daflon 500 mg. *Zeitschrift f r.Kardiologie.* 1991; 80 Suppl 7:95–101.
224. van CH. Double-blind study of the efficacy of a soluble rutoside derivative in the treatment of venous disease. *Arch Int Pharmacodyn. Ther.* 1972; 196(0003-9780 (Print)):Suppl.
225. van CH. Double blind study of the efficacy of o-((beta)-hydroxyethyl)-rutosides in the treatment of venous affections. *Medecine et Hygiene.* 1978; 36(1312):4175–4177.
226. Veverkova L, Jedlicka V, Wechsler J, i in. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg to postoperative symptoms. *Phlebology.* 2006; 13(4):195–201.
227. Weber G, Adamczyk A. Diosmin in the light of a statistical analysis. *Therapiewoche.* 1985; 35(17):2008–2017.
228. Weitgasser H. [New possibilities in the management of venous perfusion disorders]. *Zeitschrift Für Haut-Und Geschlechtskrankheiten.* 1968; 43(4):153–158.
229. Weitgasser H, Schmidt-Modrow G. [Trental forte in leg ulcer therapy. Result of a field study]. *Zeitschrift Für Hautkrankheiten.* 1982; 57(21):1574–1580.
230. Whiston RJ, Hallett MB, Davies EV, i in. Inappropriate neutrophil activation in venous disease. *British journal of surgery.* 1994; 81(5):695–698.
231. Widmer LK, Raps E, Glaus L. [Local treatment of leg disorders and chronic venous insufficiency. Double blind study of 55 patients]. *Schweizerische Rundschau Für Medizin Praxis = Revue Suisse De Médecine Praxis.* 1972; 61(42):1300–1304.
232. Wolfram S. [On the treatment of leg ulcer and thrombophlebitis with a new antivaricose agent]. *Wien.Med Wochenschr.* 1968; 118(0043-5341 (Print)):863–864.
233. Wright DDI, Franks PJ, Blair SD, i in. Oxerutins in the prevention of recurrence in chronic venous ulceration: Randomized controlled trial. *British journal of surgery.* 1991; 78(10):1269–1270.
234. Zuccarelli A, Taccoen A, Coget JM, i in. Treatment of venous ulcers with Troxerutin: a randomised double-blind controlled study. *International angiology.* 1996; 15:53.
235. Arenas R, Atoche C. Leg ulcers: safety and efficacy of pentoxifylline (double-blind trial with 30 patients). *DERMATOL REV MEX.* 1988; 32:34–38.
236. Chassignolle JF, Amiel M, Lanfranchi G, i in. [Therapeutic activity of daflon 500 mg in functional venous insufficiency]. *Journal International de Medicine.* 1994; Suppl 99:32–35.
237. Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, i in. A randomised, double-blind placebo controlled trial of Oxpentifylline in the treatment of venous leg ulcers. *Phlebology / Venous.Forum of the Royal Society of Medicine.* 1995;917–918.
238. Dereure O, Guilhou JJ, Marzin L, i in. Leg ulcer healing with Daflon 500 mg treatment. *Phlebology / Venous.Forum of the Royal Society of Medicine.* 1995; Suppl 1:1113–1115.

239. Falanga V. High dose pentoxifylline for venous ulcers. *7th.AAWound.Conference*. 1997;
240. Frausini G, Rotatori P, Oliva S. Controlled trial on clinical-dynamic effects of three treatments in chronic venous insufficiency. *Giornale Italiano di Angiologia*. 1985; 5(2):147–151.
241. Granger C, Laveille C, Vilain C, i in. Correlation between haemodynamic parameters of venous tone and clinical symptoms improvement in patients with chronic venous insufficiency. A controlled randomized study Daflon 500 mg 2 tablets per day versus placebo during two months of treatment. *International angiology*. 1995; 14:343.
242. Ming Keng T. Analysis report (Lab Servier, France) on the efficacy and acceptability of oral Daflon 500 mg in the healing of venous leg ulcers in Singaporean population of 134 patients. A 4 month, double-blinded, placebo-controlled study: report prepared by Chan Siew Pang. *Nieopublikowane*.
243. Petruzzellis V, Quaranta D, Sacchetta AC, i in. Therapeutic activity of O-((beta)-hydroxyethyl)-rutosides in acute superficial phlebitis in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Giornale Italiano di Angiologia*. 1990; 10(2-3):81–91.
244. Saveljev VS, Pokrovsky AV, Kirienko AI, i in. Analysis report of an open, randomised, multicentre comparative study of efficiency and safety of Detralex in complementary treatment of complications of chronic venous insufficiency of lower extremities (trophic ulcers). *Lab Servier., France*. 2002;
245. Saveljev VS, Pokrovsky AV, Kirienko AI, i in. Systemic treatment of venous trophic ulcers: results of the use of micronized diosmin (Detralex). *Angiology and Vascular Surgery*. 2002; 8:47–52.
246. Ulloa J. Double-blind, randomised, controlled versus placebo trial of Daflon 500 mg in venous leg ulcers in Latin America. Report (Lab Servier, France) prepared by Dr B. Detournay, S. Cros, A. Duburcq. *Nieopublikowane*.
247. Zuccarelli F, Rieger H. Effect of Daflon® 500 mg (2 tablets daily) on venous leg ulcers healing in 160 patients treated over a 6-month period. A multicentre, double-blind, randomised, controlled versus placebo, parallel group study. Clinical Report. *Nieopublikowane*. 2004;

15. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	16
Tabela 2.	Klasyfikacja CEAP [33].....	24
Tabela 3.	Klasyfikacja leków flebotropowych [26, 44]	29
Tabela 4.	Dawkowanie produktów pentoksyfiliny [57–59]	36
Tabela 5.	Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej	43
Tabela 6.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	49
Tabela 7.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej dla PNŻ	53
Tabela 8.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji badań włączonych do analizy klinicznej dla PNŻ	54
Tabela 9.	Ocena homogeniczności w zakresie interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla PNŻ	55
Tabela 10.	Zestawienie porównań w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla PNŻ.....	56
Tabela 11.	Punkty końcowe w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej dla PNŻ (okres raportowania danych [tyg.].....	58
Tabela 12.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej dla OŻ	61
Tabela 13.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji badań włączonych do analizy klinicznej dla OŻ	62
Tabela 14.	Zestawienie porównań w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla OŻ.....	63
Tabela 15.	Ocena homogeniczności w zakresie interwencji badań włączonych do analizy klinicznej dla OŻ	64
Tabela 16.	Punkty końcowe w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej dla OŻ (okres raportowania [tyg.]	66
Tabela 17.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do obwodu/objętości kończyny dolnej (dane ciągłe)	68
Tabela 18.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do obwodu prawej i lewej kończyny dolnej (dane ciągłe).....	68
Tabela 19.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów choroby (dane dychotomiczne)	69
Tabela 20.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów choroby (dane ciągłe).....	70
Tabela 21.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów choroby z uwzględnieniem rodzaju niewydolności krążenia (dane ciągłe).....	72
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów zespołu troficznego (dane dychotomiczne)	72
Tabela 23.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF z PLC/BLF w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia przewlekłej niewydolności żyłnej (dane dychotomiczne).....	73
Tabela 24.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem	73
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia.....	74
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do objętości kończyny dolnej (dane dychotomiczne)	75
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do obwodu kończyny dolnej (dane ciągłe).....	76
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów PNŻ (dane dychotomiczne).....	77
Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów przewlekłej niewydolności żyłnej (dane dychotomiczne).....	78

Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów przewlekłej niewydolności żylny ocenianych skalą VAS	79
Tabela 31.	Wyniki analizy statystycznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia (dane dychotomiczne)	80
Tabela 32.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń prowadzących do utraty z badania	80
Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia.....	81
Tabela 34.	Wyniki dla porównania pośredniego MPFF vs HER – metodą Buchera	82
Tabela 35.	Wyniki porównania pośredniego MPFF vs HER – zestawienie jakościowe.....	82
Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu liczby pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami (dane dychotomiczne).....	84
Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zmiany powierzchni owrzodzenia (dane ciągłe)	85
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do liczby pacjentów wymagających hospitalizacji (dane dychotomiczne)	86
Tabela 39.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do czasu trwania hospitalizacji (dane ciągłe).....	86
Tabela 40.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia (dane dychotomiczne)	87
Tabela 41.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia (dane dychotomiczne)	87
Tabela 42.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów choroby (dane ciągłe).....	87
Tabela 43.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem	88
Tabela 44.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia.....	89
Tabela 45.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu liczby pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami (dane dychotomiczne).....	90
Tabela 46.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu liczby pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami (dane dychotomiczne).....	90
Tabela 47.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu do ogólnej oceny leczenia (dane dychotomiczne).....	91
Tabela 48.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu jakości życia (dane ciągłe)	92
Tabela 49.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu liczby pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami (dane dychotomiczne).....	92
Tabela 50.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem	93
Tabela 51.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia.....	93
Tabela 52.	Wyniki porównania pośredniego MPFF vs PXF - metodą Buchera	95
Tabela 53.	Wyniki porównania pośredniego MPFF vs PXF – zestawienie jakościowe	95
Tabela 54.	Zestawienie ostrzeżeń zawartych w charakterystykach produktów leczniczych.....	97
Tabela 55.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych	100
Tabela 56.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	111
Tabela 57.	Wynik wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed).....	125
Tabela 58.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE.....	127
Tabela 59.	Wynik wyszukiwania w bazie The Cochrane Library	129
Tabela 60.	Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką [uzupełnić]	131
Tabela 61.	Definicje punktów końcowych dotyczących objawów przewlekłej niewydolności żylny, używane w badaniach dla MPFF vs PLC/BLF	164
Tabela 62	Definicje punktów końcowych dotyczących objawów przewlekłej niewydolności żylny, używane w badaniach dla HER vs PLC/BLF.....	165

Tabela 63.	Definicje punktów końcowych całkowitego wyleczenia oraz ogólnej oceny leczenia, używane w badaniach dla MPFF vs PLC/BLF	165
Tabela 64.	Definicje punktów końcowych całkowitego wyleczenia oraz ogólnej oceny leczenia, używane w badaniach dla PXF vs PLC/BLF	165
Tabela 65.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia	166
Tabela 66.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (dane dodatkowe)	166
Tabela 67.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia (dane dodatkowe)	166
Tabela 68.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia	168
Tabela 69.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu liczby pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami z uwzględnieniem wyjściowej powierzchni owrzodzenia (dane dychotomiczne)	168
Tabela 70.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zmiany powierzchni owrzodzenia w zależności od wyjściowej powierzchni owrzodzenia (dane ciągłe)	169
Tabela 71.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia	169
Tabela 72.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia	169
Tabela 73.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia	179
Tabela 74.	Wykaz publikacji niedostępnych w bibliotekach krajowych	182
Tabela 75.	Wyniki wyszukiwania badań w toku – przeprowadzonego na stronach clinicaltrials.gov , clinicaltrialsregister.eu oraz controlled-trials.com	184
Tabela 76.	Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad	185
Tabela 77.	Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych	185
Tabela 78.	Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych	186
Tabela 79.	Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych	187

16. ANEKS

16.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Tabela 57.
Wynik wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed)

№	Opis publikacji	Źródło
1	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]
16	[Redacted]	[Redacted]
17	[Redacted]	[Redacted]
18	[Redacted]	[Redacted]
19	[Redacted]	[Redacted]
20	[Redacted]	[Redacted]
21	[Redacted]	[Redacted]
22	[Redacted]	[Redacted]
23	[Redacted]	[Redacted]
24	[Redacted]	[Redacted]
25	[Redacted]	[Redacted]
26	[Redacted]	[Redacted]
27	[Redacted]	[Redacted]
28	[Redacted]	[Redacted]
29	[Redacted]	[Redacted]
30	[Redacted]	[Redacted]
31	[Redacted]	[Redacted]
32	[Redacted]	[Redacted]
33	[Redacted]	[Redacted]
34	[Redacted]	[Redacted]
35	[Redacted]	[Redacted]
36	[Redacted]	[Redacted]
37	[Redacted]	[Redacted]
38	[Redacted]	[Redacted]
39	[Redacted]	[Redacted]
40	[Redacted]	[Redacted]
41	[Redacted]	[Redacted]
42	[Redacted]	[Redacted]
43	[Redacted]	[Redacted]
44	[Redacted]	[Redacted]
45	[Redacted]	[Redacted]
46	[Redacted]	[Redacted]
47	[Redacted]	[Redacted]
48	[Redacted]	[Redacted]
49	[Redacted]	[Redacted]
50	[Redacted]	[Redacted]
51	[Redacted]	[Redacted]
52	[Redacted]	[Redacted]
53	[Redacted]	[Redacted]
54	[Redacted]	[Redacted]
55	[Redacted]	[Redacted]
56	[Redacted]	[Redacted]
57	[Redacted]	[Redacted]
58	[Redacted]	[Redacted]
59	[Redacted]	[Redacted]
60	[Redacted]	[Redacted]
61	[Redacted]	[Redacted]
62	[Redacted]	[Redacted]
63	[Redacted]	[Redacted]
64	[Redacted]	[Redacted]
65	[Redacted]	[Redacted]
66	[Redacted]	[Redacted]
67	[Redacted]	[Redacted]
68	[Redacted]	[Redacted]
69	[Redacted]	[Redacted]
70	[Redacted]	[Redacted]
71	[Redacted]	[Redacted]
72	[Redacted]	[Redacted]
73	[Redacted]	[Redacted]
74	[Redacted]	[Redacted]
75	[Redacted]	[Redacted]
76	[Redacted]	[Redacted]
77	[Redacted]	[Redacted]
78	[Redacted]	[Redacted]
79	[Redacted]	[Redacted]
80	[Redacted]	[Redacted]
81	[Redacted]	[Redacted]
82	[Redacted]	[Redacted]
83	[Redacted]	[Redacted]
84	[Redacted]	[Redacted]
85	[Redacted]	[Redacted]
86	[Redacted]	[Redacted]
87	[Redacted]	[Redacted]
88	[Redacted]	[Redacted]
89	[Redacted]	[Redacted]
90	[Redacted]	[Redacted]
91	[Redacted]	[Redacted]
92	[Redacted]	[Redacted]
93	[Redacted]	[Redacted]
94	[Redacted]	[Redacted]
95	[Redacted]	[Redacted]
96	[Redacted]	[Redacted]
97	[Redacted]	[Redacted]
98	[Redacted]	[Redacted]
99	[Redacted]	[Redacted]
100	[Redacted]	[Redacted]

Towarzystwo	Słowo kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki
Sanofi – Aventis Deutschland GmbH	przeszukanie ręczne	0
Novartis Consumer Health GmbH	przeszukanie ręczne	0
Data przeszukania: 1 lipca 2014 r.1		
CRD	diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	diosmin (3), MPFF (2), "micronized purified flavonoid fraction" (2), "micronized diosmin" (0), Diohespan (0), hydroxyethylrutoside (1), pentoxifylline (55)
AHRQ	diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	Diosmin (1), MPFF (0), "micronized purified flavonoid fraction" (1), "micronized diosmin" (0), Diohespan (0), hydroxyethylrutoside (1), pentoxifylline (27)
FDA	diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	Diosmin (7), MPFF (0), "micronized purified flavonoid fraction" (0), "micronized diosmin" (0), Diohespan (0), hydroxyethylrutoside (0), pentoxifylline (45)
MHRA	diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	Diosmin (3), MPFF (0), "micronized purified flavonoid fraction" (1), "micronized diosmin" (0), Diohespan (0), hydroxyethylrutoside (0), pentoxifylline (35)
EMA	diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	Diosmin (21), MPFF (0), "micronized purified flavonoid fraction" (0), "micronized diosmin" (0), Diohespan (0), hydroxyethylrutoside (4), pentoxifylline (97)
URPL	diosmina, MPFF, Diohespan, hydroksyetylorutozyd, pentoksyfilina	Diosmina (0), MPFF (0), Diohespan (0), Hydroksyetylorutozyd (0), pentoksyfilina (0)
Polskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej http://www.ptchn.pl/	przeszukanie ręczne	0
Polskie Towarzystwo Angiologiczne http://www.angio.org.pl/	przeszukanie ręczne	0
Polskie Towarzystwo Flebologiczne http://ptf.org.pl/	"varicose veins", "chronic venous insufficiency", "leg ulcer", diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	"varicose veins" (0), "chronic venous insufficiency" (0), "leg ulcer" (0), diosmin (0), MPFF (0), "micronized purified flavonoid fraction" (0), "micronized diosmin" (0), Diohespan (0), hydroxyethylrutoside (0), pentoxifylline (0)
Polskie Towarzystwo Leczenia Ran http://ptlr.org.pl/	"varicose veins", "chronic venous insufficiency", "leg ulcer", diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	"varicose veins" (0), "chronic venous insufficiency" (0), "leg ulcer" (0), diosmin (0), MPFF (0), "micronized purified flavonoid fraction" (0), "micronized diosmin" (0), Diohespan (0), hydroxyethylrutoside (0), pentoxifylline (0)
International Society for Vascular Surgery http://www.isvs.com/	przeszukanie ręczne	0
European Society for Vascular Sugery http://www.esvs.org/	"varicose veins", "chronic venous insufficiency", "leg ulcer", diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	"varicose veins" (0), "chronic venous insufficiency" (0), "leg ulcer" (0), diosmin (0), MPFF (0), "micronized purified flavonoid fraction" (0), "micronized diosmin" (0), Diohespan (0), Hydroxyethylrutoside (0), pentoxifylline (0)
American Venous Forum http://www.veinforum.org/	"varicose veins", "chronic venous insufficiency", "leg ulcer", diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	"varicose veins" (115), "chronic venous insufficiency" (87), "leg ulcer" (18), diosmin (0), MPFF (1), "micronized purified flavonoid fraction" (1), "micronized diosmin" (0) Diohespan (0), hydroxyethylrutoside (0) Pentoxifylline (1)

Towarzystwo	Słowo kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki
Society for Vascular Medicine http://www.vascularmed.org/	"varicose veins", "chronic venous insufficiency", "leg ulcer", diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	"varicose veins" (21), "chronic venous insufficiency" (20), "leg ulcer" (2), diosmin (0), MPFF (0) "micronized purified flavonoid fraction" (1) "micronized diosmin"(0), Diohespan (0) Hydroxyethylrutoside (0), Pentoxifylline(0)
Society for Clinical Vascular Surgery http://scvs.org/	"varicose veins", "chronic venous insufficiency", "leg ulcer", diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	"varicose veins" (0), "chronic venous insufficiency" (0), "leg ulcer" (0), diosmin (0) MPFF (0), "micronized purified flavonoid fraction" (0), "micronized diosmin" (0), Diohespan (0), hydroxyethylrutoside (0), pentoxifylline (0)
European venous Forum http://www.europeanvenousforum.org/	"varicose veins", "chronic venous insufficiency", "leg ulcer", diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	"varicose veins" (110), "chronic venous insufficiency" (62), "leg ulcer" (28), diosmin (1), MPFF (7), "micronized purified flavonoid fraction" (2), "micronized diosmin" (0), Diohespan (0), hydroxyethylrutoside (1), pentoxifylline (0)
Australian Wound Management Association http://www.awma.com.au	"varicose veins", "chronic venous insufficiency", "leg ulcer", diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	"varicose veins" (0), "chronic venous insufficiency" (0), "leg ulcer" (0), diosmin (0) MPFF (0), "micronized purified flavonoid fraction" (0), "micronized diosmin" (0), Diohespan (0), hydroxyethylrutoside (0), pentoxifylline (1)
American College of Phlebology http://www.phlebology.org/	varicose veins", "chronic venous insufficiency", "leg ulcer", diosmin, MPFF, "micronized purified flavonoid fraction", "micronized diosmin", Diohespan, hydroxyethylrutoside, pentoxifylline	"varicose veins" (125), "chronic venous insufficiency" (76), "leg ulcer" (8), diosmin (0), MPFF (1), "micronized purified flavonoid fraction" (5), "micronized diosmin" (0), Diohespan (0), hydroxyethylrutoside (0) pentoxifylline (2)
Data przeszukania: 10 czerwca 2014 r.		

16.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej

16.2.1. Przewlekła niewydolność żylna

MPFF vs PLC

Chassignolle 1987		
Randomizowane, podwójnie zaślepienie równoległe badanie kliniczne, porównujące MPFF względem PLC.		
Kryteria włączenia		
1. kobiety z funkcjonalną niewydolnością żylną.		
Kryteria wyłączenia		
1. bd		
POPULACJA		
	MPFF	PLC
Liczebność grup	20	20
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)	32 (1,3)	35,6 (1,1)

Chassignolle 1987		
Odsetek mężczyzn	0	0
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
BMI [kg/m ²]	bd	bd
Odsetek palaczy	bd	bd
Charakterystyka choroby żyłnej (%)	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	bd	-
Dawka dobową [mg]	1000	-
Schemat dawkowania [mg]	bd	-
Kointerwencje		bd
Okres interwencji [tyg.]		8
Okres obserwacji [tyg.]		8
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)		II A
Zaprojektowane celem wykazania		bd
I° punkt końcowy	Parametry pletysmograficzne, objawy choroby (zmęczenie, uczucie ciężkości nóg, ból, kurcze, parestezje, obrzęk, zaczerwienienie, uczucie ciepła w nogach, zasinienie) ogólna ocena objawów	
Randomizacja (1 pkt.)	TAK; brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (1 pkt.)	TAK, brak opisu metody	
Analiza wyników	bd	
Utrata z badania (0 pkt.)	TAK: 4 (10%); Niepełny opis utraty pacjentów z badania	
Ocena w skali Jadad	2/5	
Sponsor badania	bd	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• AE	
Danielsson 2002		
Randomizowane, jednośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MPFF względem PLC		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> wiek 18-65 objawy niewydolności żyłnej dolnych kończyn, refluks żylny potwierdzony metodą USG duplex. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> cukrzyca, choroba zapalna, choroby serca, 		

Danielsson 2002

4. choroby nerek,
5. choroby wątroby,
6. choroba tętnic obwodowych,
7. uczulenie na leki wenoaktywne,
8. terapia z wykorzystaniem leków przeciwzapalnych (sterydów lub niesterydowych leków przeciwzapalnych) lub moczopędnych

POPULACJA		
	MPFF	PLC
Liczebność grup	51	50
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)	48 (22–65)	48 (31–63)
Odsetek mężczyzn	24	32
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (zakres)	10 (0,42–45)	10 (0,25–38)
Stopień zaawansowania wg CEAP (%)	C1: 0; C2: 22; C3: 13,5; C4: 8; C5: 3; C6: 4	C1: 1; C2: 20; C3: 11; C4: 11; C5: 4; C6: 4
BMI [kg/m ²]	bd	bd
Odsetek palaczy	bd	bd
Charakterystyka choroby żyłnej (%)	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Detralex	-
Dawka dobową [mg]	1000	-
Schemat dawkowania [mg]	2 x (450/50)	-
Kointerwencje		bd
Okres interwencji [tyg.]		8
Okres obserwacji [tyg.]		8
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)		II A
Zaprojektowane celem wykazania		Superiority
I° punkt końcowy		bd
Randomizacja (2 pkt.)		TAK; metoda kopertowa
Ukrycie kodu randomizacji		Prawidłowe
Podwójne zaślepienie (1 pkt.)		TAK; brak opisu metody
Analiza wyników	PP – uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z zaplanowanym protokołem	
Utrata z badania (0 pkt.)	TAK; MPFF: 3 (4%), PLC: 1 (4%); Niejasny opis utraty pacjentów z badania ^a	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	IRIS Company	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ocena objawów PNŻ (uczucie ciężkości, zmęczenia, obrzęku kostki, ból, nocne kurcze), • obrzęk, • refluks, • ocena ogólna leczenia • AE 	

c) Opis dotyczący przyczyn utraty pacjentów z badania wskazuje, że w obu grupach (MPFF i PLC) utracono po 2 pacjentów, z kolei wartości liczbowe wskazują na utratę 3 pacjentów w grupie MPFF i 1 pacjenta w grupie PLC.

Gilly 1994		
Randomizowane, dwuosrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MPFF względem PLC.		
Kryteria włączenia		
1. objawowe zaburzenia układu żylnolimfatycznego, wynikające z żyłaków pierwotnych lub zespołu pozakrzepowego, bądź też bez określonej przyczyny, ale objawiające się przynajmniej obrzękiem kostki.		
Kryteria wyłączenia		
1. inne choroby naczyń, 2. obrzęk kończyn dolnych o przyczynie sercowej, nerkowej lub wątrobowej, 3. obecność objawów i/lub zaburzeń troficznych pochodzenia tętniczego, metabolicznego, neurologicznego lub ortopedycznego, 4. ≥ 1 z czynników, które mogą mieć wpływ na objawy choroby żyłnej: niedawna ciąża, niedawny zabieg chirurgiczny żył (stripping), zakrzepica żył głębokich lub powierzchniowych w ciągu ostatnich 6 mies.		
POPULACJA		
	MPFF	PLC
Liczebność grup	80	80
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	51,2 (1,6)	54,5 (1,7)
Odsetek mężczyzn	11	21
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	owrzodzenia (5%)	owrzodzenia (3%)
BMI [kg/m²]^a	bd	bd
Odsetek palaczy	bd	bd
Charakterystyka choroby żyłnej (%)	zaburzenia układu żylnolimfatycznego bez ujawnionej choroby żyłnej (50%), przewlekła niewydolność żylna (50%), w tym: zespół pozakrzepowy (15%), żyłaki pierwotne na obu nogach (35%)	zaburzenia układu weno-limfatycznego bez ujawnionej choroby żyłnej (46%), przewlekła niewydolność żylna (54%) w tym: zespół pozakrzepowy (15%), żyłaki pierwotne na dwóch nogach (39%)
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Detralex	-
Dawka dobową [mg]	1000	-
Schemat dawkowania [mg]	2 x (450/50)	-
Kointerwencje	dopuszczalne kontynuowanie kompresjoterapii, jeśli była stosowana ≥ 3 mies. przed włączeniem do badania	
Okres interwencji [tyg.]	8	
Okres obserwacji [tyg.]	8	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	objawy PNŻ (dyskomfort funkcjonalny, uczucie ciężkości, ból, nocne kurcze, parestezja, uczucie obrzęku, parestezje, zaczerwienieni/zsinienie, uczucie gorąca/palenia)	

Gilly 1994	
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, brak opisu metody randomizacji
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Podwójne zaślepienie (2 pkt.)	TAK; PLC identyczne z MPFF
Analiza wyników	PP – uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z zaplanowanym protokołem
Utrata z badania (1 pkt.)	TAK: MPFF: 4 (5%), PLC: 6 (8%); Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • obrzęk • ocena nasilenia zespołu troficznego, • AE

a) Grupy porównywalne pod względem otyłości (p = NS).

Laurent 1988		
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe dwa badania kliniczne oceniające skuteczność MPFF względem PLC. (W publikacji opisano łącznie dwie prace).		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. przewlekła niewydolność żylna, 2. stabilny stan chorego przez ≥ 6 mies. przed rozpoczęciem badania. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. objawy niewydolności żylny wynikające z zaburzeń tętnicznych, neurologicznych, metabolicznych, równowagi statycznej, 2. stosowanie leków wenoaktywnych w ciągu ostatnich 3 mies., 3. ciąża, 4. długotrwałe leżenie w łóżku lub założony gips na podudziu (ryzyko głębokiej zakrzepicy) 		
POPULACJA		
	MPFF	PLC
Liczebność grup	100	100
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)	49 (22–82)	
Odsetek mężczyzn	13	
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
BMI [kg/m²]	bd ^a	
Odsetek palaczy	bd	bd
Charakterystyka choroby żylny (%)	zespół pozakrzepowy (12) żylaki (28)	zespół pozakrzepowy (12) żylaki (28)
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Detralex	-
Dawka dobową [mg]	1000	-
Schemat dawkowania [mg]	2 x (450/50)	-
Kointerwencje	bd	

Laurent 1988	
Okres interwencji [tyg.]	8
Okres obserwacji [tyg.]	8
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority
I° punkt końcowy	bd
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Podwójne zaślepienie (1 pkt.)	TAK, brak opisu metody
Analiza wyników	PP
Utrata z badania (1 pkt.)	TAK; MPFF: 1 (1%); PLC: 2 (2%); Przyczyny utraty pacjentów z badania opisane prawidłowo.
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Ogólna ocena lekarza, • zmiana obwodu kostki, • subiektywna ocena odczucia symptomów (ból, dyskomfort funkcjonalny, uczucie ciężkości nóg, nocne kurcze, , wieczorny obrzęk nóg, zaczerwienienie lub zsinienie nóg, parestezje, uczucie gorąca lub palenia nóg), • ocena zmian troficznych, • parametry farmakodynamiczne, • AE.

a) Otyłość 29%.

Planchon 1990		
Randomizowane, jednoosrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MPFF względem PLC		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. wiek >18 r.ż, 2. pacjenci z ciężką przewlekłą niewydolnością żylną o różnej etiologii (żylaki lub zespół pozakrzepowy), o przebiegu stabilnym w ciągu ostatnich 6 mies., z ≥ 1 z następujących objawów: dyskomfort funkcjonalny, uczucie ciężkości, ból, nocne kurcze, parestezja, obrzęk wieczorny, zaczerwienienie/zsinienie, uczucie gorąca lub palenia, 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. niestabilność niewydolności żylny, takich jak rozległa zakrzepica żylna, 2. wydłużone unieruchomienie w ostatnich 6 mies., 3. ciąża i poród w ostatnim roku, 4. obrzęki o innej etiologii, niż niewydolność żylna, wynające np. z zaburzeń kardiologicznych, nerkowych, wątrobowych, zaburzeń troficznych pochodzenia tętniczego, zaburzeń metabolicznych, neurologicznych lub ortopedycznych. 		
POPULACJA		
	MPFF	PLC
Liczebność grup	55	55
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	48,0 (1,9) (24-75) ^a	51,5 (2,0) (22-79) ^a
Odsetek mężczyzn ^c	9	24
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (zakres)	bd	bd

Planchon 1990		
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
BMI [kg/m ²]	bd ^b	bd ^b
Odsetek palaczy	bd	bd
Charakterystyka choroby żyłnej (%)	zespół pozakrzepowy (16) żyłaki (36)	zespół pozakrzepowy (16) żyłaki (44)
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Detralex	-
Dawka dobową [mg]	1000	-
Schemat dawkowania [mg]	2 x (450/50)	-
Kointerwencje		bd
Okres interwencji [tyg.]		8
Okres obserwacji [tyg.]		8
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)		II A
Zaprojektowane celem wykazania		<i>Superiority</i>
I ^o punkt końcowy	objawy PNŻ (dyskomfort funkcjonalny, uczucie ciężkości, ból, nocne kurcze, parestezja, obrzęk wieczorny,) obrzęk (obwód kostki)	
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, brak opisu metody randomizacji	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (1 pkt.)	TAK; brak opisu metody	
Analiza wyników	PP - uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z zaplanowanym protokołem	
Utrata z badania (1 pkt.)	TAK; MPFF: 3 (5%); PLC: 3 (5%); Przyczyny utraty pacjentów opisane prawidłowo	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	bd	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • zaczerwienienie/zsinienie • AE 	

a) Zakres.

b) Nadwaga MPFF: 31% vs PLC: 36%

c) MPFF vs PLC p < 0,05

Tsouderos 1989

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność MPFF względem PLC. (W publikacji przedstawiono opis 3 badań klinicznych, spośród których kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej spełniło jedynie badanie III fazy).

Kryteria włączenia

- funkcjonalna, przewlekła niewydolność żylna

Kryteria wyłączenia

- bd

POPULACJA

Tsouderos 1989		
	MPFF	PLC
Liczebność grup	20	20
Średni wiek pacjentów w latach	bd	bd
Odsetek mężczyzn	bd	bd
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
BMI [kg/m ²]	bd	bd
Odsetek palaczy	bd	bd
Charakterystyka choroby żyłnej (%)	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Detralex	-
Dawka dobową [mg]	1000	-
Schemat dawkowania [mg]	2 x (450/50)	-
Kointerwencje		bd
Okres interwencji [tyg.]		8
Okres obserwacji [tyg.]		8
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)		II A
Zaprojektowane celem wykazania		<i>Superiority</i>
I° punkt końcowy		Parametry pletysmograficzne
Randomizacja (1 pkt.)		TAK, brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji		Niejasne
Podwójne zaślepienie (1 pkt.)		TAK, brak opisu metody
Analiza wyników		PP
Utrata z badania (0 pkt.)		TAK: MPFF: 2 (10%); PLC: 2 (10%); Niepełny opis utraty pacjentów z badania
Ocena w skali Jadad		2/5
Sponsor badania		bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena objawów choroby (dyskomfort funkcjonalny, uczucie ciężkości nóg, uczucie „słabych” nóg, ból nóg, kurcze nocne, parestezje, obrzęk wieczorny, zaczerwienienie i zsinienie, uczucie gorąca lub palenia) • Obrzęk kostki, • Ocena ogólna lekarza. 	

HER vs PLC

Balmer 1980
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo HER względem PLC w terapii dodanej do kompresjoterapii.
Kryteria włączenia

Balmer 1980		
1. przewlekła niewydolność żylna		
Kryteria wyłączenia		
2. żylaki niebędące następstwem przewlekłej niewydolności żylny		
POPULACJA		
	HER	PLC
Liczebność grup	20	20
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	46,2 (14,1)	52,3 (14,1)
Odsetek mężczyzn	10	10
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
BMI [kg/m²]	bd	bd
Odsetek palaczy	bd	bd
Charakterystyka choroby żylny (%)	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Venoruton	-
Dawka dobową [mg]	900	-
Schemat dawkowania [mg]	3 x 300	-
Kointerwencje	Kompresjoterapia u pacjentów, którzy chcieli nadal stosować ten rodzaj terapii Nie opisano rodzaju kompresjoterapii.	
Okres interwencji [tyg.]	4	
Okres obserwacji [tyg.]	4	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Obrzęk mierzony obwodem kostki i łydki	
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt.)	TAK, PLC identyczne z HER	
Analiza wyników	Niejasne	
Utrata z badania (0 pkt.)	Brak opisu utraty	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	bd	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Objawy PNŻ (ból, kurcze, zmęczenie, mrowienie, obrzęk, zespół niespokojnych nóg), • ocena wg lekarza • AE 	

MacLennan 1994		
Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo HER względem PLC.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> wiek ≥ 65 r.ż., objawy przewlekłej niewydolności żylną (na obu lub jednej nodze). 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> pacjenci unieruchomieni (pacjenci leżący w łóżku), choroby serca, nerek, wątroby, wyraźna otyłość, cukrzyca, każdy stopień niewydolności tętniczej (wskaźnik ciśnienia skurczowego kostki/ramienia $\leq 0,8$) 		
POPULACJA		
	HER	PLC
Liczebność grup	52 ^a	52 ^a
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	73,8 (7,1)	74,0 (6,9)
Odsetek mężczyzn	29	27
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
BMI [kg/m²]	bd ^b	bd ^b
Odsetek palaczy	bd	bd
Charakterystyka choroby żylną (%)	Pierwotna niewydolność żylną (83) Zespół pozakrzepowy (39) Owrzodzenia w wywiadzie (34) Otwarte owrzodzenie (10) Żylaki (68)	Pierwotna niewydolność żylną (82) Zespół pozakrzepowy (27) Owrzodzenia w wywiadzie (24) Otwarte owrzodzenie (11) Żylaki (62)
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Venoruton	-
Dawka dobową [mg]	900; 1000; 1200 ^c	-
Schemat dawkowania [mg]	3 x 300; 4 x 250; 4 x 300	-
Kointerwencje	Pacjenci, którzy stosowali kompresjoterapię przed włączeniem do badania kontynuowali terapię przez cały okres badania (w obu grupach)	
Okres interwencji [tyg.]	26	
Okres obserwacji [tyg.]	26	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Ocena ogólna objawów choroby oraz obwód łydki/kostki	
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt.)	TAK, PLC identyczne z HER	
Analiza wyników	PP – uwzględniono pacjentów, którzy ukończyli badanie oraz dla których dostępne były wyniki	

MacLennan 1994	
Utrata z badania (1 pkt.)	TAK; HER: 11 (21%); PLC: 6 (12%) Przyczyny utraty pacjentów z badania opisane prawidłowo
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • objawy choroby żyłnej (obrzęk, zapalenie skóry, wyprysk, uczucie ciężkich nóg, kurcze, zespół niespokojnych nóg, ból, parestezje), • AE.

a) Charakterystyka wyjściowa dotyczy 86 pacjentów (HER: 41 vs PLC: 45).

b) Wskaźnik otyłości (waga [kg]/wzrost [cm] – 100) w grupie HER = 1,07 (0,12) vs PLC = 1,02 (0,13); p <0,05.

c) Ze względu na różnice w zakresie rejestracji produktu Venoruton w różnych krajach, stosowano dawkowanie zgodne z aktualnym statusem rejestracyjnym produktu Venoruton w poszczególnych ośrodkach uczestniczących w badaniu.

Prerovsky 1972		
Randomizowane, jednoośrodkowe, podwójnie zaślepienie, krzyżowe badanie kliniczne, oceniające skuteczność HER względem PLC. W publikacji opisano również drugie podwójnie zaślepienie badanie krzyżowe, dotyczące parametrów hemodynamicznych krwi, które ze względu na przedmiot niniejszej analizy klinicznej nie zostało uwzględnione w opisie.		
Kryteria włączenia		
1. dorośli pacjenci przewlekłą niewydolność żylna		
Kryteria wyłączenia		
1. bd		
POPULACJA		
	HER	PLC
Liczebność grup	50	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	bd	bd
Odsetek mężczyzn	bd	bd
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
BMI [kg/m²]	bd	bd
Odsetek palaczy	bd	bd
Charakterystyka choroby żyłnej (%)	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Venoruton	-
Dawka dobową [mg]	1200	-
Schemat dawkowania [mg]	4 x 300	-
Kointerwencje		bd
Okres interwencji [tyg.]		16 (2 x 8)
Okres obserwacji [tyg.]		16 (2 x 8)
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)		IIA
Zaprojektowane celem wykazania		bd
I° punkt końcowy	ocena objawów choroby żyłnej: ból nóg, uczucie ciężkości nóg, kurcze,	

Prerovsky 1972	
	opuchlizna, wrażliwość, zmęczenie, obrzęki, zapalenie skóry), ocena parametrów obiektywnych dotyczących choroby żylną: objętość nóg, przewodność żylna, kruchość kapilar.
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Podwójne zaślepienie (1 pkt.)	TAK; brak opisu metody
Analiza wyników	Niejasna (w analizie uwzględniono wyniki w odniesieniu do nóg)
Utrata z badania (1 pkt.)	NIE: 0 (0%); Prawidłowy opis utraty pacjentów z badania
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	-

OI – okres interwencji; WO – Wash-out

Pulvertaft 1979		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność HER względem PLC.		
Kryteria włączenia		
1. przewlekła niewydolność żylna z dolegliwościami towarzyszącymi żyłkom		
Kryteria wyłączenia		
1. leczenie operacyjne żyłaków lub skleroterapia w ciągu 2 mies. poprzedzających badanie		
POPULACJA		
	HER	PLC
Liczebność grup	49 ^a	41 ^a
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	bd	bd
Odsetek mężczyzn	bd	bd
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
BMI [kg/m²]^b	bd	bd
Odsetek palaczy	bd	bd
Charakterystyka choroby żylną (%)	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Venoruton	-
Dawka dobową [mg]	1000	-
Schemat dawkowania [mg]	4 x 250	-
Kointerwencje	Kompresjoterapia (w obu grupach) Kompresjoterapia była kontynuowana u pacjentów, którzy stosowali tę formę leczenia przed rozpoczęciem badania	
Okres interwencji [tyg.]	8	
Okres obserwacji [tyg.]	8	

Pulvertaft 1979	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>
I° punkt końcowy	Ocena objawów choroby (owrzodzenia żyłne, wyprysk żylny, obrzęk lipidowy (ang. <i>pitting edema</i>), uczucie ciężkości i zmęczenia nóg, kurcze nocne, zespół niespokojnych nóg)
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Podwójne zaślepienie (1 pkt.)	TAK; brak opisu metody
Analiza wyników	PP – uwzględniono pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem
Utrata z badania (0 pkt.)	TAK: 22 (20%); Niepełny opis utraty pacjentów z badania
Ocena w skali Jadad	2/5
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena leczenia, • ocena objawów choroby

a) Liczba pacjentów, dla których analizowano wyniki, brak danych nt liczby pacjentów zrandomizowanych.
b) Masa ciała [kg] HER: 68,30 vs PLC: 70,00.

Pulvertaft 1983		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność HER względem PLC.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. objawy niewydolności żylnnej, 2. ≥ 2 objawy częste spośród wymienionych: uczucie ciężkich lub opuchnięte nogi wieczorem, ból kończyn dolnych, nocne kurcze, zespół niespokojnych nóg nocą, mrowienie nóg lub stóp. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. choroba tętnic kończyn dolnych lub choroba serca, 2. cukrzyca, 3. możliwa kwalifikacja do leczenia chirurgicznego w ciągu najbliższego miesiąca (obejmującego okres badania), 4. ciąża lub poród w ciągu najbliższego miesiąca (obejmującego okres badania). 		
POPULACJA		
	HER	PLC
Liczebność grup	481 ^a	115 ^a
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	54	
Odsetek mężczyzn	33	
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
BMI [kg/m²]	bd	bd
Odsetek palaczy	bd	bd
Charakterystyka choroby żylnnej (%)	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		

Pulvertaft 1983	
Preparat	Venoruton -
Dawka dobową [mg]	1000 -
Schemat dawkowania [mg]	4 x 250 -
Kointerwencje	Kompresjoterapia (w obu grupach) Kompresjoterapia była kontynuowana u pacjentów, którzy stosowali tą formę leczenia przed rozpoczęciem badania
Okres interwencji [tyg.]	4
Okres obserwacji [tyg.]	4
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>
I° punkt końcowy	Ocena objawów choroby (ból nóg, uczucie ciężkości i opuchniętych nóg, kurcze nocne, zespół niespokojnych nóg, parestezje)
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Podwójne zaślepienie (1 pkt.)	TAK; brak opisu metody
Analiza wyników	PP – uwzględniono pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem
Utrata z badania (0 pkt.)	TAK: 64 (10%); Niepełny opis utraty pacjentów z badania
Ocena w skali Jadad	2/5
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• ocena ogólna leczenia

a) Liczba pacjentów, dla których analizowano wyniki, brak danych nt liczby pacjentów zrandomizowanych.

Unkauf 1996		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność HER względem PLC w terapii dodanej do kompresji.		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> kobiety w wieku >70 r.ż. przewlekła niewydolność żylna stopnia II (wg Widmer) jednej lub obu kończynach dolnych (diagnoza na podstawie statusu flebologicznego i innych badań w tym USG metodą Dopplera), obecność następujących objawów: uporczywy obrzęk, wieniec żylny, zmiany skórne o niewie kim nasileniu. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> obrzęki nie będące następstwem choroby żylną (zespół napięcia przedmiesiączkowego, ostre zapalenie żył lub zakrzepica, niewyrównana niewydolność serca, choroba tętnic obwodowych), terapia innymi lekami wenoaktywnymi w ciągu ostatnich 6 tyg., środki przeczyszczające wpływające na równowagę wodno-elektrolitową, teofilina, leki moczopędne, gl kozydy nasercowe, inh bitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści kanału wapniowego w ciągu ostatnich 8 dni, zmiany w post-menopauzalnej terapii hormonalnej w ciągu ostatnich 2 mies. 		
POPULACJA		
	HER	PLC
Liczebność grup	69 ^a	64 ^a
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	58,9 (8,6)	60,6 (10,0)

Unkauf 1996		
Odsetek mężczyzn	0	0
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	C2:100% ^b	C2: 100% ^b
BMI [kg/m²]	bd ^c	bd ^c
Odsetek palaczy	bd	bd
Charakterystyka choroby żyłnej (%)	Pierwotne żylaki (94) w tym żylaki żył powierzchniowych (74) i żylaki będące następstwem perforacji żył (60); pierwotna niewydolność żył głębokich (9) zespół pozakrzepowy (4)	Pierwotne żylaki (95) w tym żylaki żył powierzchniowych (87) i żylaki będące następstwem perforacji żył (59); pierwotna niewydolność żył głębokich (5) zespół pozakrzepowy (9)
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Venoruton	-
Dawka dobową [mg]	1000	-
Schemat dawkowania [mg]	2 x 500	-
Kointerwencje	Kompresjoterapia (w obu grupach) Kompresja – pończochy elastyczne	
Okres interwencji [tyg.]	12	
Okres obserwacji [tyg.]	19 (RI: 1; OI: 12; FU: 6)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Zmiana objętości nogi	
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt.)	TAK, PLC identyczne z HER	
Analiza wyników	Sk: mITT - uwzględniono pacjentów, którzy stosowali leczenie przez ≥4 tyg., w przypadku, których naruszenie protokołu nie miało wpływu na ocenę punktów końcowych, uwzględniono pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem. Bp: ITT	
Utrata z badania (0 pkt.)	TAK; 13 (10%) Niepełny opis utraty pacjentów z badania	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	Zyma GmbH	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena objawów choroby: uczucie ciężkości nóg, uczucie napięcia, mrowienie nóg, • AE. 	

RI – *Run in*; OI – okres interwencji; FU – *follow up*.

a) Charakterystyka wyjściowa dotyczy 120 pacjentów (HER: 64 vs PLC: 56).

b) Wg skali Widmer.c) Masa ciała; HER: 75,7 (11,2) vs PLC: 73,6 (1,9).

16.2.2. Owrzodzenia żyłne

MPFF vs PLC

Glinski 1999		
Randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MPFF (Detralex) względem braku leczenia flebotropowego w terapii dodanej do kompresjoterapii i leczenia miejscowego		
Kryteria włączenia		
1. wiek >18 r.ż., 2. diagnoza PNŻ na podstawie wskaźnika kostka/ramię $\geq 0,9$, 3. owrzodzenia żyłne na jednej lub dwóch nogach, 4. owrzodzenia żyłne o maksymalnej średnicy 2-10 cm, 5. owrzodzenia trwające ≥ 3 mies.		
Kryteria wyłączenia		
1. wrodzona angiodyspłazja, 2. zakrzepica żył głębokich w ciągu ostatnich 12 mies. lub zakrzepica żył powierzchniowych w ciągu ostatnich 15 dni, 3. choroby tętnic kończyn dolnych, 4. cukrzyca, 5. obrzęk limfatyczny, 6. choroby tkanki łącznej i krwi, 7. ciąża i laktacja.		
POPULACJA		
	MPFF	grupa kontrolna
Liczebność grup	71	69
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	65,1 (8)	65,2 (10)
Odsetek mężczyzn	26	31
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	14,6 (12) ^a	13 (9) ^a
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
Średni czas trwania owrzodzenia w mies. (SD)	29 (47)	26 (39)
BMI [kg/m ²]	29 (4,7)	30 (5,8)
Średnica owrzodzenia w cm (SD)	5,5 (24)	6,0 (2,6)
Srednia powierzchnia owrzodzenia w cm ² (SD)	bd	bd
Odsetek palaczy	bd	bd
Choroby współtowarzyszące (%)	żyłaki (86) zespół pozakrzepowy (6) cukrzyca (8) otyłość (34) artretyzm kończyn dolnych (4) anemia (3) nadciśnienie (23) choroba wieńcowa (10) inne schorzenia kardiologiczne (7)	żyłaki (93) zespół pozakrzepowy (6) cukrzyca (10) otyłość (38) artretyzm kończyn dolnych (4) anemia (4) nadciśnienie (29) choroba wieńcowa (13) inne schorzenia kardiologiczne (9)
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Detralex	-
Dawka dobową [mg]	1000	-
Schemat dawkowania [mg]	2 x 500	-
Kointerwencje	Kompresjoterapia + leczenie miejscowe (w obu grupach), Kompresjoterapia: Bandaże uciskowe (Setopress, Seton).	

Glinski 1999	
Leczenie miejscowe: kompresy z solą fizjologiczną, 0,125% azotan srebra lub 0,1% roztwór chlorheksydyny dwa razy na dobę, dodatkowo maść z solą srebrową sulfadiazyny na noc. W razie potrzeby stosowano neutralne maści (Vaseline, maści z tlenkiem cynku lub cholesterolowe) i przemywano solą fizjologiczną oraz rozcieńczonym roztworem nadmanganianu potasu.	
Okres interwencji [tyg.]	24
Okres obserwacji [tyg.]	24
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority
I° punkt końcowy	Liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem, zmiana powierzchni owrzodzenia,
Randomizacja (2 pkt.)	TAK, centralnie przygotowana lista randomizacyjna
Ukrycie kodu randomizacji	Nieprawidłowe; sposób przydziału pacjentów do grup był znany badaczom
Podwójne zaślepienie (0 pkt.)	NIE; brak zaślepienia
Analiza wyników	ITT
Utrata z badania (0 pkt.)	MPFF: 3 (4%); grupa kontrolna: 12 (17%); Niepełny opis utraty z badania
Ocena w skali Jadad	2/5
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacje, • objawy choroby (dyskomfort, ból, uczucie ciężkich nóg, nocne kurcze), • AE, • koszty

a) Czas od pojawienia się pierwszego owrzodzenia.

Guilhou 1997		
Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MPFF (Detralex) względem PLC w terapii dodanej do kompresjoterapii i leczenia miejscowego		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. wiek od 18 r.ż. do 85 r.ż, 2. owrzodzenia spowodowane przewlekłą chorobą żylną, bez zakażenia, otwarte ≥ 3 mies. pomimo terapii, 3. pacjenci akceptujący stosowanie kompresjoterapii z wykorzystaniem bandaży, 4. wskaźnik ciśnienia skurczowego kostka/ramię $>0,8$, 5. zakończona terapia flebotropowa i wenoaktywna przed rozpoczęciem badania. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. przeszczep skóry w ciągu ostatnich 2 mies. 2. owrzodzenia o dużym obwodzie 		
POPULACJA		
	MPFF	PLC
Liczebność grup	55	52
Sredni wiek pacjentów w latach (SD)	70,8 (10,7)	70,9 (11,7)
Odsetek mężczyzn	24	39

Guilhou 1997		
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	24,0 (15,0)	23,4 (14,6)
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
Średni czas trwania owrzodzenia w mies. (SD)	≥3	
BMI [kg/m ²] ^a	bd	bd
Średnica owrzodzenia w cm (SD)	5,3 (3,7)	5,5 (3,2)
Średnia powierzchnia owrzodzenia w cm ² (SD)	18,02 (20,8)	19,2 (24,3)
Odsetek palaczy	bd	bd
Choroby współtowarzyszące (%)	dodatkowe czynniki ryzyka (69,1) cukrzyca (7,3) zespół pozakrzepowy (54,5) zakrzepica żył głębokich (56,4) choroba żył powierzchniowych (92,7)	dodatkowe czynniki ryzyka (71,2) cukrzyca (19,2) zespół pozakrzepowy (63,5) zakrzepica żył głębokich (63,5) choroba żył powierzchniowych (88,5)
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Detralex	-
Dawka dobową [mg]	1000	-
Schemat dawkowania [mg]	2 x 500	-
Kointerwencje	Kompresjoterapia (10-15 mm Hg) i leczenie miejscowe (w obu grupach) Kompresjoterapia: bandaże elastyczny Leczenie miejscowe: oczyszczanie, miejscowo środki antyseptyczne, okłady, opatrunki, pielęgnacja skóry w okolicy owrzodzenia	
Okres interwencji [tyg.]	8 lub do wyleczenia owrzodzenia	
Okres obserwacji [tyg.]	8 lub do wyleczenia owrzodzenia	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority	
I° punkt końcowy	Liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem referencyjnym	
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, randomizacja ze stratyfikacją ze względu na rozmiar owrzodzenia (>10 cm lub <10 cm), brak opisu metody randomizacji	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (1 pkt.)	TAK, brak opisu metody	
Analiza wyników	mITT / PP mITT – uwzględniono pacjentów którzy otrzymali ≥1 dawki leku oraz dla których dostępne były z okresu leczenia PP – uwzględniano pacjentów, którzy zakończyli leczenie zgodnie z protokołem	
Utrata z badania (1 pkt.)	MPFF: 2 (4%), PLC: 4 (8%) Przyczyny utraty pacjentów z badania opisane prawidłowo	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	IRIS	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • redukcja powierzchni owrzodzeń, • liczba wyleczonych owrzodzeń (w przypadku gdy ≥1 owrzodzenia), • objawy choroby żyłnej (uczucie ciężkości nóg) • długość hospitalizacji, • AE 	

a) Masa ciała w kg [średnia (SD)] – MPFF: 72,1 (18,6) i PLC: 77,0 (16,7).

b) Czas trwania żyłnej choroby owrzodzeniowej w latach [średnia (SD)] - MPFF: 15,8 (14,3); PLC: 15,6 (13,6).

Roztocil 2003

Randomizowane, wieloośrodkowe, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MPFF (Detralex) względem braku leczenia flebotropowego w terapii dodanej do kompresjoterapii i leczenia miejscowego

Kryteria włączenia

1. wiek > 18 r.ż.
2. pierwotna lub wtórna przewlekła niewydolność żylna, w tym: zespół pozakrzepowy, owrzodzenia żyłne o średnicy 2-10 cm na jednej lub obu nogach, trwające ≥3 mies.
3. wskaźnik ciśnienia skurczowego kostka/ramię > 0,9 (metodą Dopplera)
4. brak przeszczepu skóry w ciągu ostatnich 6. mies. przed badaniem
5. zakończona terapia flebotropowa na 2 tyg. przed rozpoczęciem badania

Kryteria wyłączenia

1. wrodzona angiodyspalacja, zakrzepica żył głębokich, zapalenie żył powierzchniowych, arteriopatya, niekontrolowana cukrzyca, niewydolność nerek, obrzęk limfatyczny lub zeszywnienie stawu skokowego, zapalenie naczyń i choroby krwi,
2. uczulenie na lek (badany)
3. inne leczenie farmakologiczne (leki flebotropowe, NSAIDs, inna terapia miejscowa, leczenie fibrynolityczne, kortykosteroidy systemowe, leki moczopędne, ergotamina, pentoksyfilina, naftidrofuryl) lub niefarmakologiczne (przeszczep skóry, skleroterapia, chirurgiczne leczenie przewlekłej niewydolności żylniej, sympatektomia, hemodylucja normowolemiczna, laseroterapia, miejscowa terapia UV lub ultradźwiękowa, tlenoterapia)
4. uzależnienie od alkoholu i narkotyków
5. ciąża lub karmienie piersią
6. owrzodzenia tętnicze i tętniczo-żyłne, owrzodzenia które mogą się połączyć, owrzodzenia zakażone, owrzodzenia jatrogenne, owrzodzenia wywołane zakażeniem, owrzodzenia neurogenne, piodermia zgorzelinowa, martwicze naczyniowe zapalenie skóry, duże zmiany tkanki podskórnej)

POPULACJA

	MPFF	Grupa kontrolna
Liczebność grup	82	68
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	64 (10,8)	65 (10,9)
Odsetek mężczyzn^a	23	43
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	21,9 (11,4)	22,5 (13,9)
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
Średni czas trwania owrzodzenia w mies. (SD)	17 (25,8)	17 (29,9)
BMI [kg/m²]	31,0 (5,1)	29,9 (4,8)
Średnica owrzodzenia w cm (SD)	4,2 (1,9)	4,1 (1,9)
Średnia powierzchnia owrzodzenia w cm² (SD)	9,0 (8,2)	8,7 (7,1)
Odsetek palaczy	15	12
Choroby współtowarzyszące (%)	otyłość (52)	otyłość (40)

SCHEMAT BADANIA

	MPFF	Grupa kontrolna
Preparat	Detralex	-
Dawka dobowa [mg]	1000	-
Schemat dawkowania [mg]	2 x 500	-

kompresjoterapia i leczenie miejscowe (w obu grupach)

kompresjoterapia: bandaż elastyczny

leczenie miejscowe: oczyszczanie owrzodzenia (chloramina, sól fizjologiczna, azotan srebra); pielęgnacja skóry dookoła owrzodzenia (wazelinę, pastę z tlenkiem cynku, sól fizjologiczną, roztwór potasu); w razie konieczności (krótkotrwała (≤5 dni) antybiotykoterapia i/lub sterydoterapia)

Kointerwencje

Okres interwencji [tyg.]	24 lub do wyleczenia owrzodzenia
Okres obserwacji [tyg.]	24 lub do wyleczenia owrzodzenia

Roztocil 2003	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority
I° punkt końcowy	Liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem, Czas do wygojenia owrzodzenia (oceniany na podstawie planimetrii / fotografii oraz oceny klinicznej)
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, brak opisu
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Podwójne zaślepienie (0 pkt.)	bd
Analiza wyników	mITT / PP mITT – uwzględniono wszystkich randomizowanych pacjentów, z co najmniej 1 wizytą w trakcie, której dokonano oceny klinicznej PP – uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z zaplanowanym protokołem
Utrata z badania (1 pkt.)	MPFF: 2 (2%), PLC: 16 (24%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo
Ocena w skali Jadad	2
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana powierzchni owrzodzenia • pojawienie się skóry na powierzchni obszarze owrzodzenia • objawy choroby żylną (uczucie ciężkości nóg, kurcze nocne, ból) • preferencje pacjentów • AE

a) MPFF vs grupa kontrolna, p = IS

Saveljev 2002 ^a		
Randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MPFF (Detralex) względem PLC w terapii dodanej do kompresjoterapii i leczenia miejscowego		
Kryteria włączenia		
1. Owrzodzenia żylną o średnicy 2-10 cm, 2. Owrzodzenia obecne ≥3 mies.		
Kryteria wyłączenia		
1. bd		
POPULACJA		
	MPFF	grupa kontrolna
Liczebność grup	62	62
Wiek pacjentów w latach (zakres)	(20-74)	
Odsetek mężczyzn	43	
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
Czas trwania owrzodzenia w mies. (SD)	≥3 mies.	
BMI [kg/m ²]	bd	bd
Średnica owrzodzenia w cm (SD)	bd	bd

Saveljev 2002^a		
Średnia powierzchnia owrzodzenia w cm² (SD)	4,76	8,01
Odsetek palaczy	bd	bd
Choroby współtowarzyszące	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Detralex	-
Dawka dobową [mg]	1000	-
Schemat dawkowania [mg]	2 x 500	-
Kointerwencje	Kompresjoterapia i standardowe leczenie miejscowe (w obu grupach)	
Okres interwencji [tyg.]	24	
Okres obserwacji [tyg.]	24	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A	
Zaprojektowane celem wykazania	bd	
I° punkt końcowy	Liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem, zmiana powierzchni owrzodzenia, czas do całkowitego wygojenia owrzodzenia	
Randomizacja (1 pkt.)	TAK; niejasny opis metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (0 pkt.)	NIE	
Analiza wyników	bd	
Utrata z badania (0 pkt.)	MPFF: 5 (8%), PLC: 13 (21%) Niepełny opis utraty z badania	
Ocena w skali Jadad	1/5	
Sponsor badania	bd	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacje • ból, • AE 	

a) Opis badania na podstawie Scallon 2013. [82]

Zuccarelli 2004		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MPFF (Detralex) względem PLC w terapii dodanej do kompresjoterapii i standardowego leczenia miejscowego		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Owrzodzenia żylna o średnicy 2-10 cm, na jednej lub dwóch nogach, 2. Owrzodzenia obecne ≥ 3 mies. bez względu na oczyszczenia rany. 		
Kryteria wyłączenia		
1. bd		
POPULACJA		
	MPFF	PLC
Liczebność grup	103	99

Zuccarelli 2004		
Wiek pacjentów w latach (zakres)	(35–86)	
Odsetek mężczyzn	36	
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
Czas trwania owrzodzenia w mies. (SD)	≥3	
BMI [kg/m ²]	bd	bd
Średnica owrzodzenia w cm (SD)	bd	bd
Średnia powierzchnia owrzodzenia w cm ² (SD)	7,04 (6,83)	7,43 (9,40)
Odsetek palaczy	bd	bd
Choroby współtowarzyszące	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Detralex	-
Dawka dobową [mg]	1000	-
Schemat dawkowania [mg]	2 x 500	-
Kointerwencje	Kompresjoterapia i standardowe leczenie miejscowe (w obu grupach)	
Okres interwencji [tyg.]	24	
Okres obserwacji [tyg.]	24	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A	
Zaprojektowane celem wykazania	bd	
I ^o punkt końcowy	Liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem, zmiana powierzchni owrzodzenia, czas do całkowitego wygojenia owrzodzenia	
Randomizacja (2 pkt.)	TAK; centralna randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na kraj	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Podwójne zaślepienie (2 pkt.)	TAK; PLC identyczne z MPFF	
Analiza wyników	ITT	
Utrata z badania (0 pkt.)	MPFF: 17 (16,5%), PLC: 13 (13%) Niepełny opis utraty z badania	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	bd	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacje • AE 	

a) Opis badania na podstawie Scallon 2013. [82]

PXF vs PLC

Arenas 1988
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PXF względem PLC

Arenas 1988		
Kryteria włączenia		
1. bd		
Kryteria wyłączenia		
1. choroba Buergera, 2. zabieg chirurgii naczyniowej w ciągu ostatnich 3 mies., 3. sympatektomia lędźwiowa w wywiadzie, 4. ostra choroba zakrzepowa, 5. nadwrażliwość na ksantyny, 6. uzależnienie od środków przeciwbólowych, 7. stosowanie w antykoagulantów, leków przeciwplatek lub wazoaktywnych w ciągu ostatnich 4 tyg., 8. zaburzenia metaboliczne lub krwotoczne, 9. poważne zakażenie		
POPULACJA		
	PXF	PLC
Liczebność grup	18	12
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	bd	bd
Odsetek mężczyzn	bd	bd
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
Średni czas trwania owrzodzenia w mies. (SD)	bd	bd
BMI [kg/m²]	bd	bd
Średnica owrzodzenia w cm (SD)	bd	bd
Srednia powierzchnia owrzodzenia w cm² (SD)	bd	bd
Odsetek palaczy	bd	bd
Choroby współtowarzyszące (%)	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	bd	-
Dawka dobową [mg]	1200	-
Schemat dawkowania [mg]	3 x 400	-
Kointerwencje		bd
Okres interwencji [tyg.]		24
Okres obserwacji [tyg.]		24
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)		II A
Zaprojektowane celem wykazania		bd
I° punkt końcowy		bd
Randomizacja (1 pkt.)		TAK, brak opisu
Ukrycie kodu randomizacji		Niejasne
Podwójne zaślepienie (2 pkt.)		TAK, PLC identyczne z PXF
Analiza wyników	PP – uwzględniano pacjentów, którzy zakończyli leczenie zgodnie z protokołem	

Arenas 1988	
Utrata z badania (0 pkt.)	PXF: 3 (17%); PLC: 2 (17%); Opis utraty z badania niepełny
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem lub ze znaczącą poprawą (zdefiniowany jako całkowite zamknięcie owrzodzenia lub redukcja powierzchni owrzodzenia o $\geq 60\%$), • AE

a) Opis badania na podstawie Jull 2012. [49]

Belcaro 2002		
Randomizowane, dwuośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PXF (Trental) względem PLC w terapii dodanej do kompresjoterapii		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. pacjenci z owrzodzeniem o powierzchni 2-15 cm², 2. owrzodzenia spowodowane nadciśnieniową mikroangiopatią żylną, 3. owrzodzenia niewyleczone od co najmniej 2 mies. pomimo terapii. 		
Kryteria wyłączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. cukrzyca, 2. inna choroba żylna (wskaźnik ciśnienia skurczowego kostka/ramię > 1,1), 3. inne choroby wymagające leczenia farmakologicznego. 		
POPULACJA		
	PXF	PLC
Liczebność grup	84 ^a	88 ^a
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	64 (8)	64 (9)
Odsetek mężczyzn	43	51
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
Średni czas trwania owrzodzenia w mies. (SD)	4 (2)	4 (3)
BMI [kg/m²]	25 (3)	25 (2)
Średnica owrzodzenia w cm (SD)	bd	bd
Średnia powierzchnia owrzodzenia w cm² (SD)	5,3 (2)	5 (2)
Odsetek palaczy	bd	bd
Choroby współtowarzyszące	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Trental	-
Dawka dobową [mg]	1200	-
Schemat dawkowania [mg]	3 x 400	-
Kointerwencje	Kompresjoterapia dwuwarstwowym bandażem (w obu grupach)	
Okres interwencji [tyg.]	24	
Okres obserwacji [tyg.]	24	

Belcaro 2002	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>
I° punkt końcowy	bd
Randomizacja (1 pkt.)	TAK; brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Podwójne zaślepienie (1 pkt.)	TAK; brak opisu metody
Analiza wyników	PP – uwzględniono pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem
Utrata z badania (1 pkt.)	PXF: 2 (2%), PLC: 10 (11%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	badanie niezależne
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem, • redukcja powierzchni owrzodzenia, • AE.

a) Charakterystyka dotyczy 160 pacjentów (PXF = 82; PLC = 78).

Colgan 1990		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe, badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PTX względem PLC w terapii dodanej do kompresjoterapii		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Owrzodzenia pochodzenia żylnego, niewygojone przez ≥ 2 mies. pomimo leczenia, 2. wskaźnik ciśnienia skurczowego kostka/ramię $>0,8$, 3. brak przeciwwskazań do stosowania PTX. 		
Kryteria wyłączenia		
1. bd		
POPULACJA		
	PTX	PLC
Liczebność grup	38	42
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	71 (10)	70,2 (9,8)
Odsetek mężczyzn	24	33
Mediana czasu trwania choroby (PNŻ) w latach (zakres międzykwartylowy)	17,5 (6,5–31)	18 (5–26)
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
Mediana czasu trwania owrzodzenia w miesiącach (zakres międzykwartylowy)	6 (3–13)	9 (4–13)
BMI [kg/m ²]	26,8 (5,3)	29,5 (6,8)
Średnica owrzodzenia w cm (SD)	bd	bd
Mediana powierzchni owrzodzenia w cm ² (zakres międzykwartylowy)	5,2 (3,1-9,5)	4,7 (2,7-11,4)

Colgan 1990		
Odsetek palaczy	58	62
Choroby współtowarzyszące	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Trental	-
Dawka dobową [mg]	1200	-
Schemat dawkowania [mg]	3 x 400	-
Kointerwencje	Kompresjoterapia (w obu grupach) Kompresjoterapia - bandaże dwuwarstwowy	
Okres interwencji [tyg.]	24 lub do wygojenia owrzodzenia	
Okres obserwacji [tyg.]	24 lub do wygojenia owrzodzenia	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority	
I° punkt końcowy	Liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem (referencyjnym)	
Randomizacja (2 pkt.)	TAK; randomizacja metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na lokalizację	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt.)	TAK, PLC identyczne z PXF	
Analiza wyników	ITT	
Utrata z badania (1 pkt.)	PXF: 3 (8%); PLC: 9 (21%) Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo	
Ocena w skali Jadad	5/5	
Sponsor badania	Hoechst UK Limited	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana powierzchni owrzodzenia, • AE 	

Dale 1999

Randomizowane, dwuśrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PXF (Trental) względem PLC w terapii dodanej do kompresjoterapii i leczenia miejscowego. Badanie Dale 1999 stanowi część wieloczynnikowego badania Prescott 1998, w którym analizowano 3 subpopulacje pacjentów z owrzodzeniami, tj. Gr. 1 pacjenci wyłącznie z owrzodzeniami pochodzenia żylnego (Dale 1999), Gr. 2 pacjenci z owrzodzeniami o mieszanej etiologii, tj. takimi, które są następstwem reumatoidalnego zapalenia stawów lub nie potwierdzono etiologii żylną metodą Dopplera; Gr.3 pacjenci z owrzodzeniami pochodzenia tętniczego lub owrzodzeniami których przyczyną jest cukrzyca. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy uwzględniono jedynie wyniki badania Dale 1999.

Kryteria włączenia

1. pacjenci powyżej 18 r.ż.
2. owrzodzenia żyłe nóg spowodowane chorobą żylną, potwierdzoną badaniem ultrasonograficznym (niespowodowane cukrzycą, niewydolnością tętnic ani innymi chorobami systemowymi), trwające ≥2 mies.

Kryteria wyłączenia

1. owrzodzenia żyłne o innej etiologii niż przewlekła niewydolność żylna,
2. zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 mies.,
3. krwotok o większym nasileniu (*major haemorrhage*) w ciągu ostatnich 8 tyg.,
4. nadwrażliwości na metyloksantyny, PXF i napoje zawierające kofeinę,

Dale 1999

5. nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich odnośnie zalecanej terapii,
6. terapia systemowa z wykorzystaniem GKS, leków cytostaticznych, naftidrofurylu, PXF, okserutyny, antykoagulantów, leków fibrynolitycznych lub leków będących przedmiotem niniejszego badania w ciągu ostatnich 3 mies.
7. sympatektomia lędźwiowa w ciągu ostatnich 3 tyg.,
8. niewydolność serca, stężenie kreatyniny w osoczu >180 µmol/l, niewydolność wątroby, cukrzyca, choroba nowotworowa, reumatoidalne zapalenie stawów, inna poważna choroba tkanki łącznej, ograniczona sprawność fizyczna, całkowite unieruchomienie,
9. rozmiar owrzodzenia <1 cm w jednym wymiarze,
10. infekcja lub zgorzel owrzodzenia,
11. hospitalizacja trwająca ≥10 dni
12. ciąża, laktacja lub brak odpowiedniej antykoncepcji,
13. spodziewana długość życia <6 mies.

POPULACJA

	PXF	PLC
Liczebność grup	101	99
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	70,8 (11,3) (35-91) ^a	68,1 (8,9) (34-91) ^a
Odsetek mężczyzn	30	38
Mediana czasu trwania choroby (PNŻ) w latach (zakres międzykwartylowy)	3 (1-14) ^b	5 (1-20) ^b
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
Mediana czasu trwania owrzodzenia w mies. (zakres międzykwartylowy)	6 (3-12)	4 (2-9)
BMI [kg/m²]	bd	bd
Maksymalna średnica owrzodzenia w cm (zakres międzykwartylowy)	2,7 (1,7-4,1)	2,9 (1,8-4,0)
Srednia powierzchnia owrzodzenia w cm² (SD)	bd	bd
Odsetek palaczy	14	18
Choroby współtowarzyszące	bd	bd

SCHEMAT BADANIA

Preparat	Trental	-
Dawka dobową [mg]	1200	-
Schemat dawkowania [mg]	3 x 400	-
Kointerwencje	Kompresjoterapia i leczenie miejscowe (w obu grupach) <u>Kompresjoterapia</u> – bandaż elastyczny jedno- lub czterowarstwowy <u>Leczenie miejscowe</u> – opatrunek wiskozowy lub hydrokoloidowy	
Okres interwencji [tyg.]	24 lub do wyleczenia owrzodzenia	
Okres obserwacji [tyg.]	24 lub do wyleczenia owrzodzenia	

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>
I° punkt końcowy	Liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem
Randomizacja (2 pkt.)	TAK; randomizacja metodą kopertową, w których kody wygenerowano z użyciem metody permutowanych bloków, stratyfikacja ze względu na ośrodek ^c
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe ^c

Dale 1999	
Podwójne zaślepienie (2 pkt.)	TAK; PLC identyczne z PXF
Analiza wyników	ITT
Utrata z badania (1 pkt.)	PXF: 11 (11%), PLC: 11 (11%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	Scottish Office Home, Health Departament, Hoechst Marion Roussel, Convatec
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • czas do wyleczenia owrzodzenia, • AE.

a) zakres

b) Czas od pierwszego owrzodzenia.

c) Opis na podstawie publikacji Nelson 2007. [90]

Falanga 1999

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PXF (Trental) w dwóch różnych dawkach względem PLC w terapii dodanej do kompresjoterapii i leczenia miejscowego. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy klinicznej w opisie uwzględniono PXF w dawce 1200 mg/dobę oraz PLC.

Kryteria włączenia

1. wiek od 18 r.ż. do 90 r.ż.
2. pacjenci z ≥ 1 owrzodzeniem, o średnicy >1 cm,
3. owrzodzenia będące następstwem choroby żylną (w przebiegu, której stwierdza się przebarwienia skóry w otoczeniu owrzodzenia, lipodermatosklerozę, żylaki w przyśrodkowej lokalizacji), potwierdzonej obecnością refluku żylnego,
4. czas trwania owrzodzeń od 2 do 24 mies.,
5. brak niewydolności tętnicznej kończyn dolnych (wskaźnik ciśnienia skurczowego kostka/ramię $> 0,5$),
6. zachowana zdolność poruszania się,
7. masa ciała w zakresie 90-150% wagi idealnej wg kryteriów *Metropolitan Life Tables* 1983.

Kryteria wyłączenia

1. uczulenie na metyloksantyny,
2. sympatektomia lędźwiowa w ciąży ostatnich 3 mies.,
3. podwyższony o $\geq 10\%$ poziom HbA1c,
4. owrzodzenia o innej etiologii – owrzodzenia niedokrwienne lub powstałe z powodu cukrzycy,
5. owrzodzenia z odsłoniętymi ścięgnami lub kośćmi,
6. zainfekowane owrzodzenia wymagające ciągłej systemowej antybiotykoterapii,
7. niestosowanie się do zaleceń lekarskich w wywiadzie,
8. ciąża.

POPULACJA		
	PXF	PLC
Liczebność grup	41	45
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	58,4 (13,3) (31-87) ^a	60,4 (13,8) (28-90) ^a
Odsetek mężczyzn	56	56
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
Mediana czasu trwania owrzodzenia w mies. (zakres)	6 (2-24)	6 (2-24)
BMI [kg/m ²]	bd	bd
Średnica owrzodzenia w cm (SD)	bd	bd
Średnia powierzchnia owrzodzenia w cm ² (zakres)	11,43 (0,30-141,52)	9,63 (0,55-139,84)

Falanga 1999		
Odsetek palaczy	bd	bd
Choroby współtowarzyszące	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Trental	-
Dawka dobową [mg]	1200	-
Schemat dawkowania [mg]	3 x 400	-
Kointerwencje	Kompresjoterapia i leczenie miejscowe Kompresjoterapia – bandaż elastyczny, Leczenie miejscowe – opatrunek impregnowany cynkiem	
Okres interwencji [tyg.]	24 lub do wyleczenia owrzodzenia	
Okres obserwacji [tyg.]	24 lub do wyleczenia owrzodzenia	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority	
I ^o punkt końcowy	czas do całkowitego wygojenia wszystkich owrzodzeń, w tym owrzodzenia referencyjnego	
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt.)	TAK; PLC identyczne z PXF	
Analiza wyników	mITT – uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali interwencję oraz dla których dostępne były wyniki z ≥1 wizyty w trakcie okresu obserwacji	
Utrata z badania (1 pkt.)	PXF:11 (27%); PLC: 10 (22%); przyczyny utraty opisane prawidłowo	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	Hoechst Marion Roussel	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem, • AE. 	

a) Zakres.

Schurmann 1986		
Randomizowane, jednośrodkowe pojedynczo zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność PXF (Rentylin) względem PLC, w terapii dodanej do kompresjoterapii i leczenia miejscowego		
Kryteria włączenia		
1. owrzodzenia podudzi		
Kryteria wyłączenia		
1. bd		
POPULACJA		
	PXF	PLC
Liczebność grup	12	12
Wiek pacjentów w latach	(41-86) ^a	

Schurmann 1986		
Odsetek mężczyzn		21
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (przedział)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
Średni czas trwania owrzodzenia w mies. (SD)	bd	bd
BMI [kg/m²]	bd	bd
Średnica owrzodzenia w cm (SD)	5,4 (4,5)	2,5 (1,6)
Średnia powierzchnia owrzodzenia w cm² (SD)	bd	bd
Odsetek palaczy	bd	bd
Choroby współtowarzyszące	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Rentylin	-
Dawka dobową [mg]	1200	-
Schemat dawkowania [mg]	bd	-
Kointerwencje	Kompresjoterapia i leczenie miejscowe (w obu grupach), Kompresjoterapia: bd, Leczenie miejscowe: m.in. oczyszczanie rany	
Okres interwencji [tyg.]	8	
Okres obserwacji [tyg.]	8	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	zmniejszenie średnicy owrzodzenia	
Randomizacja (1 pkt.)	TAK; brak opisu metody	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (0 pkt.)	NIE; badanie z pojedynczym zaślepieniem	
Analiza wyników	ITT	
Utrata z badania (1 pkt.)	PXF: 0, PLC: 0 Utrata pacjentów z badania opisana prawidłowo	
Ocena w skali Jadad	2/5	
Sponsor badania	bd	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana powierzchni owrzodzenia, • subiektywna ocena objawów choroby (ból i uczucie ciężkości nóg) 	

a) Zakres.

Weitgasser 1983
Randomizowane, jendoośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PXF (Trental) względem PLC w terapii dodanej leczenia miejscowego.
Kryteria włączenia

Weitgasser 1983		
1. owrzodzenia żyłne kończyn dolnych, odporne na leczenie, tj. owrzodzenia obecne do kilku lat lub owrzodzenia nawracające, 2. owrzodzenia żyłne o etiologii żyłnej lub pozakrzepowej.		
Kryteria wyłączenia		
1. bd		
POPULACJA		
	PXF	PLC
Liczebność grup	30	30
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	57 ^a	64 ^a
Odsetek mężczyzn	53	30
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	bd	bd
Stopień zaawansowania wg CEAP	bd	bd
Średni czas trwania owrzodzenia w mies. (SD)	bd	bd
BMI [kg/m ²]	bd	bd
Średnica owrzodzenia w cm (SD)	bd	bd
Średnia powierzchnia owrzodzenia w cm ² (SD)	bd	bd
Odsetek palaczy	20	
Choroby współtowarzyszące (%)	niewydolność mięśnia sercowego (bd), nadciśnienie (bd), cukrzyca (bd)	
SCHEMAT BADANIA		
Preparat	Trental	-
Dawka dobową [mg]	1200	-
Schemat dawkowania [mg]	3 x 400	-
Kointerwencje	Leczenie miejscowe (w obu grupach) rodzaj leczenia miejscowego: bd	
Okres interwencji [tyg.]	8 (min. 6)	
Okres obserwacji [tyg.]	8 (min. 6)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	bd	
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, brak opisu	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Podwójne zaślepienie (2 pkt.)	TAK; PLC identyczne z PXF	
Analiza wyników	PP – uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z zaplanowanym protokołem	
Utrata z badania (1 pkt.)	TAK; PXF: 0 (0%); PLC: 1 (3%); przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	bd	

Weitgasser 1983**Parametry podlegające ocenie w badaniu**

- odpowiedź na leczenie (**dobra** – wyraźna tendencja gojenia się owrzodzenia wyrażona poprzez zamknięcie się rany lub znaczna redukcja powierzchni owrzodzenia ze znacznym zmniejszeniem objawów towarzyszących takich jak ból lub obrzęk; **satisfakcjonująca** – stopniowe gojenie się owrzodzenia zaznaczone pojawieniem się „wysepek” ziarniny i marginalnej tkanki nabłonkowej i zmniejszenie objawów towarzyszących „**bez zmian**” – bez różnic względem stanu wyjściowego; „**zła**” – powiększenie powierzchni owrzodzenia i nasilenie objawów towarzyszących),
- AE,
- ciśnienie krwi

a) Na podstawie opracowania wtórnego Jull 2012

16.3. Definicje punktów końcowych**16.3.1. Przewlekła niewydolność żylna**

Tabela 61.

Definicje punktów końcowych dotyczących objawów przewlekłej niewydolności żylny, używane w badaniach dla MPFF vs PLC/BLF

Badanie	Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego
Ocena objawów choroby		
Gilly 1994	Ocena objawów choroby (skala 4-stopniowa)	0 – brak objawów; 1 – umiarkowane nasilenie objawów bez wpływu na codzienną aktywność; 2 – znaczne nasilenie objawów, ale umożliwiające codzienną aktywność; 3 – poważne nasilenie objawów powodujące dyskomfort i utrudniające codzienną aktywność.
Planchon 1990	Ocena objawów choroby (skala 4-stopniowa)	0 – brak objawów; 1 – umiarkowane nasilenie objawów; 2 – znaczne nasilenie objawów; 3 – poważne nasilenie objawów.
Ocena zespołu troficznego		
Gilly 1994	Ocena zespołu troficznego (4-stopniowa skala)	Zanik, poprawa, stabilizacja lub zaostrzenie objawów
Laurent 1988	Ocena zespołu troficznego (3-stopniowa skala)	Zanik, poprawa, brak poprawy
Planchon 1990	Ocena zespołu troficznego (4-stopniowa skala)	Zanik, poprawa, stabilizacja lub zaostrzenie objawów
Ocena ogólna leczenia		
Danielsson 2002	Ocena ogólna leczenia wg pacjenta (skala 4-stopnia)	Doskonała, dobra, brak efektu lub pogorszenie
Laurent 1988	Ocena ogólna leczenia wg lekarza (skala 3-stopniowa)	Bardzo dobra, dobra (przydatna), brak efektu
Planchon 1990	Ocena ogólna leczenia wg lekarza (skala 3-stopniowa)	Bardzo dobra, dobra (przydatna), brak efektu
Tsouderos 1989	Ocena ogólna leczenia wg lekarza (skala 3-stopniowa)	Bardzo dobra, dobra (przydatna), brak efektu

Tabela 62
Definicje punktów końcowych dotyczących objawów przewlekłej niewydolności żylnnej, używane w badaniach dla HER vs PLC/BLF

Badanie	Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego
Pulvertaft 1983	Ciężkość lub zmęczenie nóg	Pacjent odpowiadał na pytanie: „Odczuwam uczucie ciężkości i zmęczenia nóg”: a) każdego dnia; b) każdego wieczoru; c) czasami; d) nigdy
	Zespół niespokojnych nóg	Pacjent odpowiadał na pytanie: „Doświadczam zespołu niespokojnych nóg”: a) każdego wieczoru gdy położę się spać, który nie pozawala zasnąć; b) czasami gdy położę się spać, który nie pozawala zasnąć; c) nigdy
	Nocne kurcze	Pacjent odpowiadał na pytanie: „Doświadczam nocnych kurczy”: a) każdego wieczoru; b) ki ka nocy w tygodniu; c) mniej niż 2 noce w tygodniu; d) nigdy

16.3.2. Owrzodzenia żyłne

Tabela 63.
Definicje punktów końcowych całkowitego wyleczenia oraz ogólnej oceny leczenia, używane w badaniach dla MPFF vs PLC/BLF

Badanie	Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego
Gliński 1999	Całkowite wyleczenie owrzodzenia	bd
Guilhou 1997	Całkowite wyleczenie owrzodzenia	Całkowite pokrycie rany nabłonkiem
Roztocil 2003	Całkowite wyleczenie owrzodzenia	bd
Saveljev 2002	Całkowite wyleczenie owrzodzenia	bd
Zuccarelli 2004	Całkowite wyleczenie owrzodzenia	bd
Roztocil 2003	Ogólna ocena leczenia	Ocena skuteczności wg badaczy/pacjentów (skala: brak zmian, efekt umiarkowany, dobry, doskonały)

Tabela 64.
Definicje punktów końcowych całkowitego wyleczenia oraz ogólnej oceny leczenia, używane w badaniach dla PXF vs PLC/BLF

Badanie	Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego
Belcaro 2002	Całkowite wyleczenie owrzodzenia	Całkowite pokrycie rany nabłonkiem
Colgan 1990	Całkowite wyleczenie owrzodzenia	Całkowite pokrycie rany nabłonkiem
Dale 1999	Całkowite wyleczenie owrzodzenia	Całkowite pokrycie rany nabłonkiem
Falanga 1999	Całkowite wyleczenie owrzodzenia	Całkowite zamknięcie rany
Schurmann 1986	Całkowite wyleczenie owrzodzenia	Zmniejszenie średnicy owrzodzenia do wartości 0 cm
	Ogólna ocena leczenia	Powodzenie leczenia (5-stopniowa)
Weitgasser 1983	Ogólna ocena leczenia	Redukcja rozmiaru, tendencja zarastania, granulacja świeżej tkanki (skala: pogorszenie, brak zmian, efekt satysfakcjonujący, dobry)

16.4. Dodatkowe dane do analizy skuteczności i bezpieczeństwa

16.4.1. Przewlekła niewydolność żylna

Tabela 65.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia

Badanie	OI [tyg.]	AE prowadzące do utraty z badania n/N	
		MPFF	PLC/BLF
Gilly 1994 ^a	8	nudności 1/80;	nudności 1/80; niedociśnienie 1/80
Danielsson 2002	8	nudności 1/48	nudności 1/49
Laurent 1988	8	ból w nadbrzuszu 1/100	nudności 1/100; niedociśnienie 1/100
Planchon 1990	8	ból żołądka 1/55	zaburzenia trawienia 1/55; hipotonia ortostatyczna 1/55

W nawiasach kwadratowych podano AE związane z terapią.

a) W publikacji brak danych nt liczby pacjentów uwzględnionych w poszczególnych grupach w analizie bezpieczeństwa. Założono liczebność dla analizy ITT.

Tabela 66.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (dane dodatkowe)

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem							
MacLennan 1994	24	26/51*	25/51*	nd	nd	bd	Ś
Unkauf 1996	12	4/69 (6)	3/64 (5)	1,25 [0,27; 5,82]	0,01 [-0,06; 0,09]	bd	Ś
AE prowadzące do utraty z badania							
MacLennan 1994	24	3/51 (6)	8/51 (16)	0,34 [0,08; 1,35]	-0,10 [-0,22; 0,02]	bd	Ś
Unkauf 1996	12	0/69 (0)	0/64 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - liczba zdarzeń; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

Tabela 67.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia (dane dodatkowe)

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Bóle głowy							
MacLennan 1994	24	1/51 (2)	1/51 (2)	1,00 [0,06; 16,43]	0,00 [-0,05; 0,05]	bd	Ś
Zawroty głowy							
MacLennan 1994	24	0/51 (0)	1/51 (2)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
Wymioty							
MacLennan 1994	24	2/51*	0/51 (0)	nd	nd	bd	Ś
Zakrzepica żył głębokich							

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
MacLennan 1994	24	1/51 (2)	0/51 (0)	3,06 [0,12; 76,88]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych							
MacLennan 1994	24	1/51 (2)	0/51 (0)	3,06 [0,12; 76,88]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
Zapalenie pęcherza moczowego							
MacLennan 1994	24	1/51* (1)	2/51*	nd	nd	bd	Ś
Biegunka							
MacLennan 1994	24	2/51*	1/51*	nd	nd	bd	Ś
Ból lewego ramienia							
MacLennan 1994	24	0/51 (0)	1/51 (2)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
Eozynofilia							
MacLennan 1994	24	1/51*	2/51*	nd	nd	bd	Ś
Infekcja górnych dróg oddechowych							
MacLennan 1994	24	6/51*	3/51*	nd	nd	bd	Ś
Krwawienie w obrębie mózgu							
MacLennan 1994	24	0/51 (0)	1/51 (2)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
Krwawienie z układu pokarmowego							
MacLennan 1994	24	0/51 (0)	1/51 (2)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
Lumbago							
MacLennan 1994	24	1/51 (2)	1/51 (2)	1,00 [0,06; 16,43]	0,00 [-0,05; 0,05]	bd	Ś
Monocytoza							
MacLennan 1994	24	0/51 (0)	1/51 (2)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
Neurodystonia							
MacLennan 1994	24	0/51 (0)	1/51 (2)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
Nieżyt żołądka							
MacLennan 1994	24	5/51*	4/51*	nd	nd	bd	Ś
Obniżenie Hb i RBCs							
MacLennan 1994	24	1/51 (2)	0/51 (0)	3,06 [0,12; 76,88]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
Ostry zespół mózgowy							
MacLennan 1994	24	1/51 (2)	0/51 (0)	3,06 [0,12; 76,88]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
Paraproteinemia							
MacLennan 1994	24	0/51 (0)	1/51 (2)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
Świąd							
MacLennan 1994	24	0/51 (0)	1/51 (2)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
Torbiel pilonidalna							
MacLennan 1994	24	1/51 (2)	0/51 (0)	3,06 [0,12; 76,88]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
Zaparcia							

Badanie	OI [tyg.]	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
MacLennan 1994	24	1/51 (2)	2/51*	nd	nd	bd	Ś
Złamanie biodra							
MacLennan 1994	24	0/51 (0)	1/51 (2)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	Ś
Zapalenie skóry na nodze							
MacLennan 1994	24	1/51 (2)	0/51 (0)	3,06 [0,12; 76,88]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	Ś
Zgony							
MacLennan 1994	24	0/51 (0)	2/51 (4)	0,19 [0,01; 4,11]	-0,04 [-0,10; 0,03]	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania; * - liczba zdarzeń; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

Tabela 68.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia

Badanie	OI [tyg.]	AE prowadzące do utraty z badania n/N	
		HER	PLC/BLF
MacLennan 1994	24	wymioty 1/51; biegunka 1/51; zakrzepica żył głębokich 1/51	zapalenie błony śluzowej żołądka 2/51; krwawienie z przewodu pokarmowego (zgon) 1/51; biegunka 1/51; ból w lewym ramieniu 1/51; krwotok mózgowy (zgon) 1/51; świąd 1/51; gammapatia monoklonalna 1/51

16.4.2. Owrzodzenia żyłne

Tabela 69.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu liczby pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami z uwzględnieniem wyjściowej powierzchni owrzodzenia (dane dychotomiczne)

Badanie	Rozmiar owrzodzenia	OI [tyg.]	MPFF	PLC	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†	G
			n/N (%)	n/N (%)				
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami [8 tyg.]								
Gliński 1999	<3 cm	8	5/14 (36)	2/14 (14)	3,33 [0,52; 21,28]	0,21 [-0,10; 0,53]	bd	Ś
Gliński 1999	3–6 cm	8	4/35 (11)	3/25 (12)	0,95 [0,19; 4,66]	-0,01 [-0,17; 0,16]	bd	Ś
Gliński 1999	>6 cm	8	0/22 (0)	0/30 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś
Guilhou 1997	>10 cm	8	0/9* (0)	0/5* (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś
Guilhou 1997	bez względu na rozmiar	8	14/53* (26)	6/52* (12)	2,75 [0,97; 7,84]	NNT = 7 [4, 589]	bd	Ś
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami [24 tyg.]								
Gliński 1999	<3 cm	24	10/14 (71)	7/14 (50)	2,50 [0,52; 11,93]	0,21 [-0,14; 0,57]	bd	Ś
Roztocil 2003		24	bd* (81)	bd* (55)	MPFF > PLC/BLF	0,039	W	
Roztocil 2003	>3 cm	24	bd* (57)	bd* (30)	MPFF > PLC/BLF	0,009	W	
Gliński 1999	3–6 cm	24	21/35 (60)	8/25 (32)	3,19 [1,08; 9,37]	NNT = 4 [2; 29]	<0,05	W
Gliński 1999	>6 cm	24	2/22 (9)	4/30 (13)	0,65 [0,11; 3,91]	-0,04 [-0,21; 0,13]	bd	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania, G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski, * - oznacza wyleczenie owrzodzenia referencyjnego.

Tabela 70.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zmiany powierzchni owrzodzenia w zależności od wyjściowej powierzchni owrzodzenia (dane ciągłe)

Badanie	Rozmiar owrzodzenia	OI [tyg.]	MPFF		PLC		MPFF vs PLC	p/TH†	G
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana powierzchni owrzodzenia [%]									
Gliński 1999	<3 cm	24	14	-93,00	14	-80,00	-13,00	0,05	W
Gliński 1999	3–6 cm	24	35	-84,00	25	-64,00	-20,00	bd	Ś
Gliński 1999	>6 cm	24	22	-60,00	30	-60,00	0,00	bd	Ś
Czas do pełnego wyleczenia owrzodzenia [dni]									
Roztocil 2003	> 3 cm	24	82	147,00	68	186,00	-39,00 [-72,37; -5,63]	0,022	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Tabela 71.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia

Badanie	OI [tyg.]	AE prowadzące do utraty z badania n/N	
		MPFF	PLC/BLF
Roztocil 2003	24	zakrzepica żylna 1/82 [0]; róża 1/82	ból i rozwój owrzodzenia 1/68, tętniak wewnątrzczaszkowy 1/68 [0], wypadanie macicy 1/68, zakrzepowe zapalenie żył 1/68, nagła śmierć 1/68 [0],
Guilhou 1997	8	zapalenie żył 1/55	łagodne skórne AE 3/52

W nawiasach kwadratowych podano AE związane z terapią

Tabela 72.

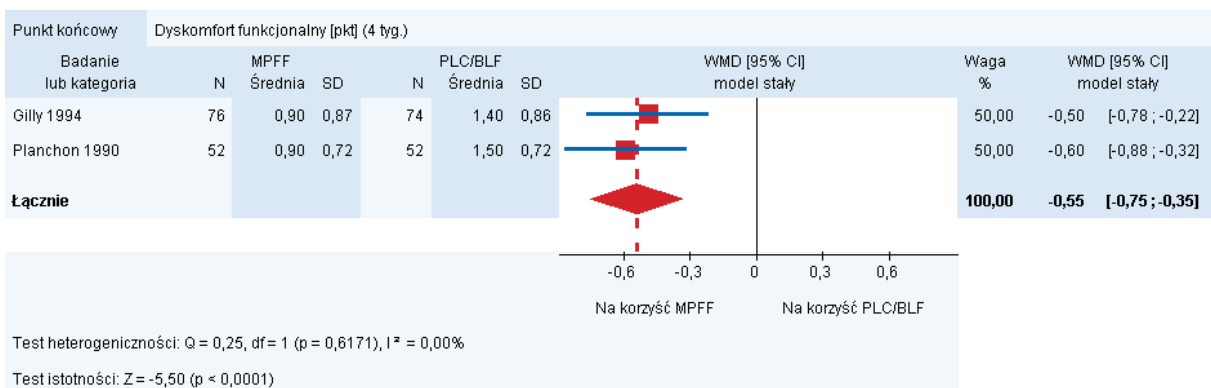
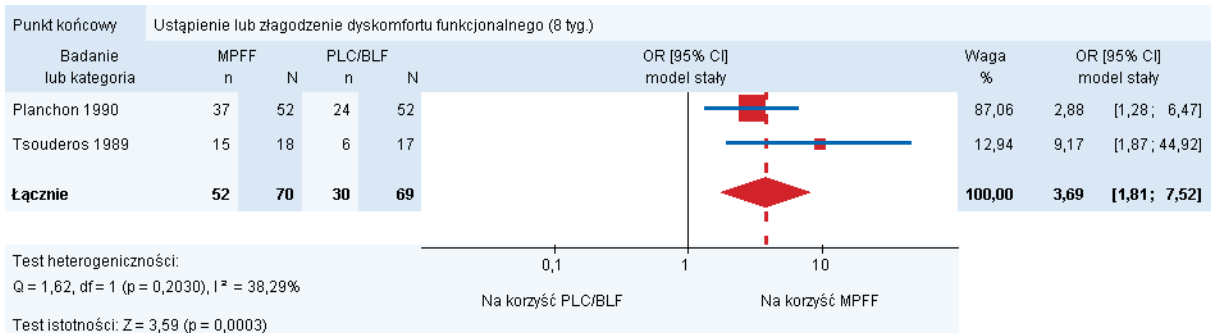
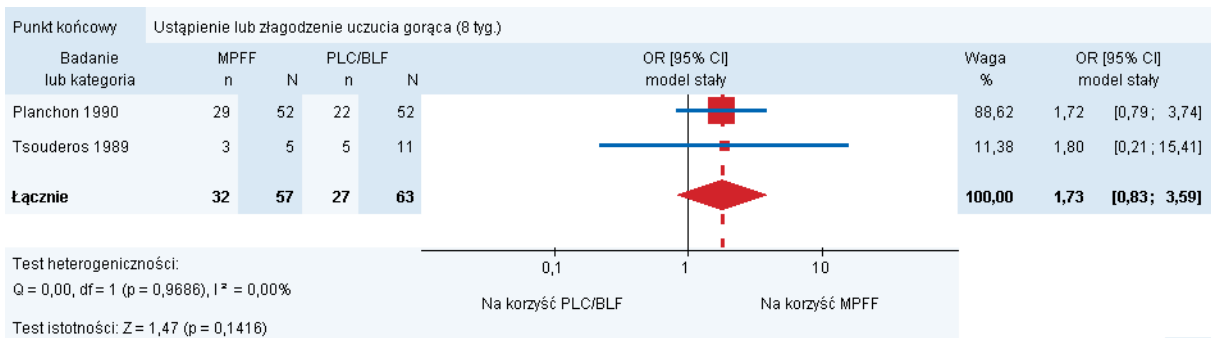
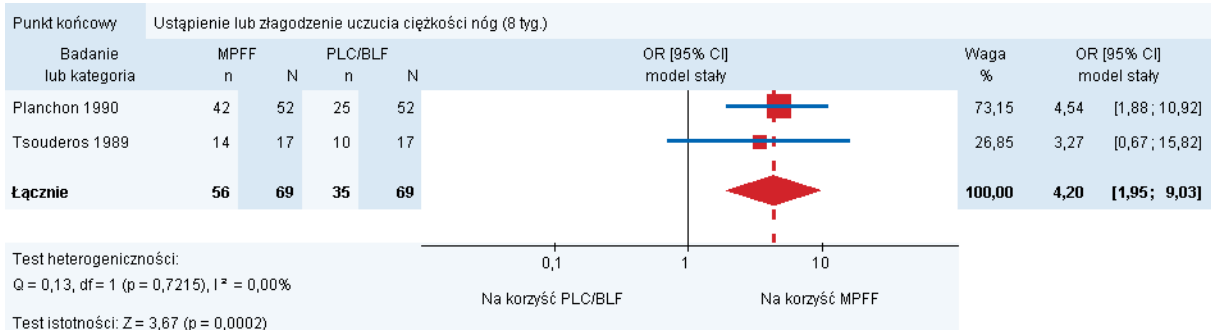
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia

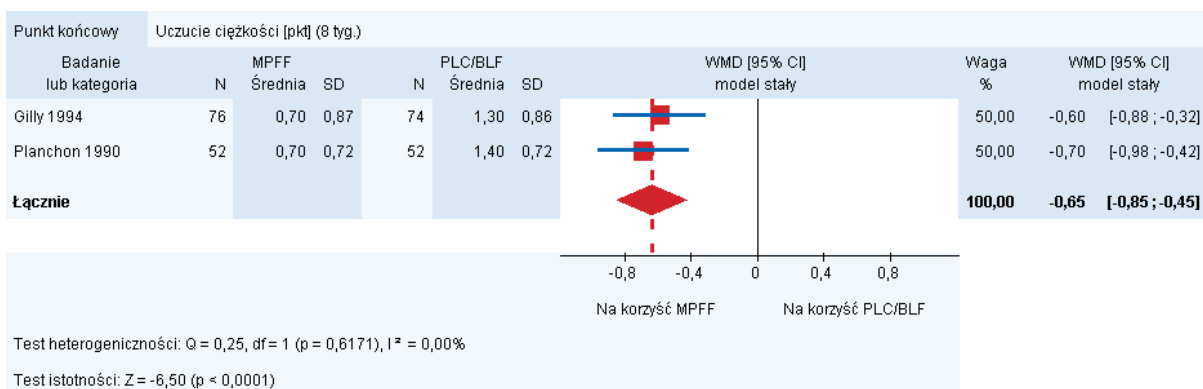
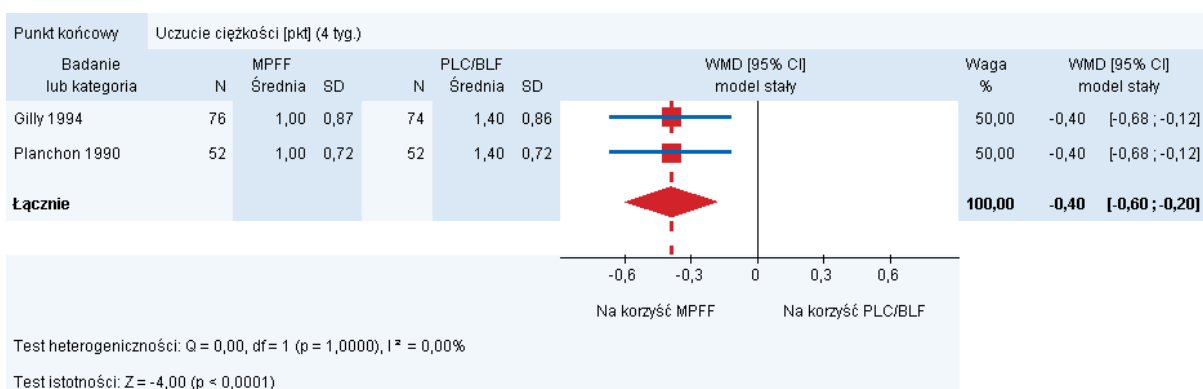
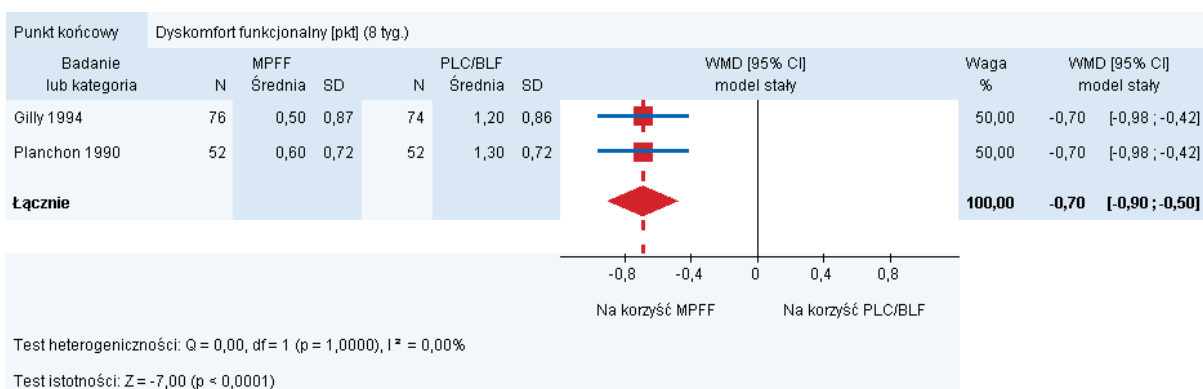
Badanie	OI [tyg.]	AE prowadzące do utraty z badania n/N	
		PXF	PLC/BLF
Dale 1999	24	dolegliwości ze strony układu pokarmowego: 2/101 (2), zaburzenia snu: 1/101 (1), uderzenia gorąca: 1/101 (1), zgon: 2/101 (2)	bóle głowy: 2/99 (2), nieprzyjemne uczucia: 1/99 (1)
Colgan 1990	24	obrzęk i depresja 1/38, wymioty 1/38, niestrawność i biegunka, 1/38	plamica 1/42, wysypka skórna 1/42, zawroty głowy 1/42, biegunka 2/42, zapalenie tkanki łącznej i ból 1/42, ból głowy i nudności 1/42

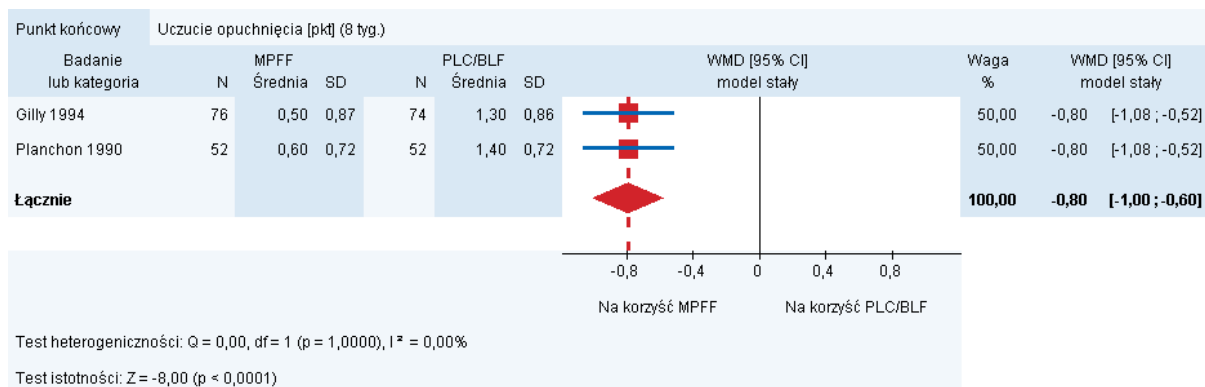
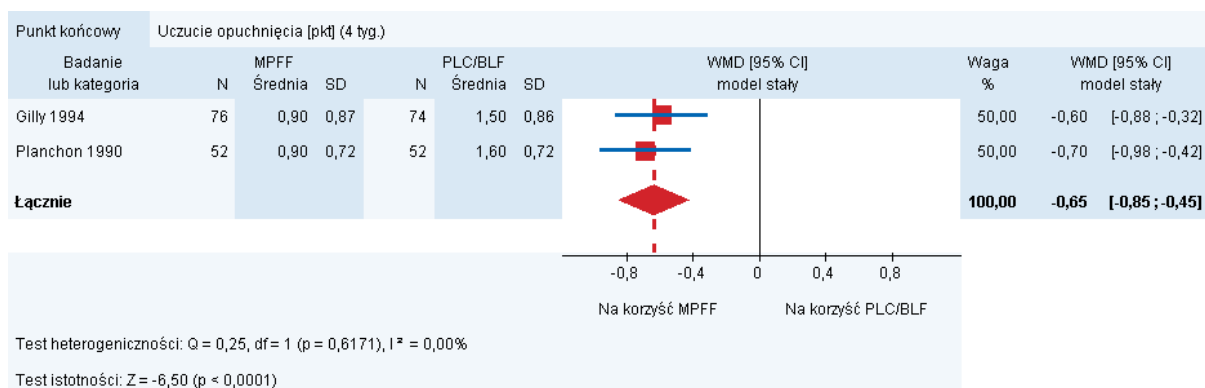
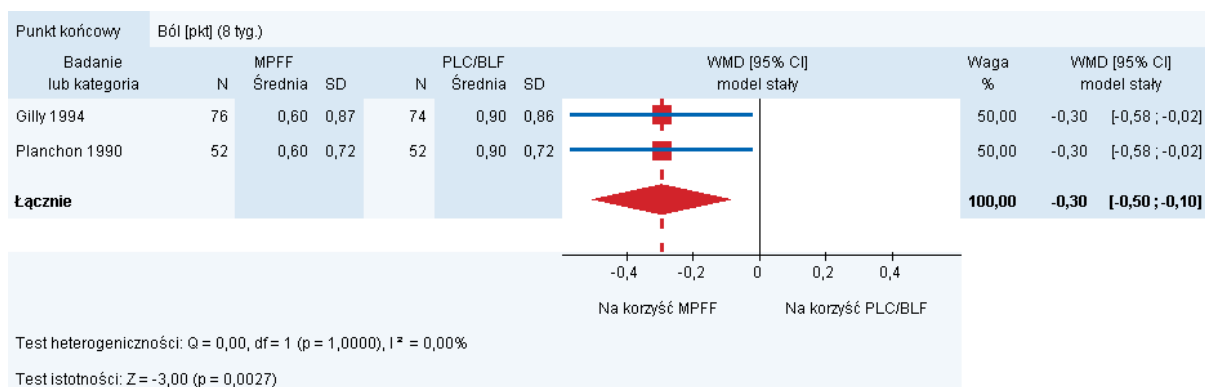
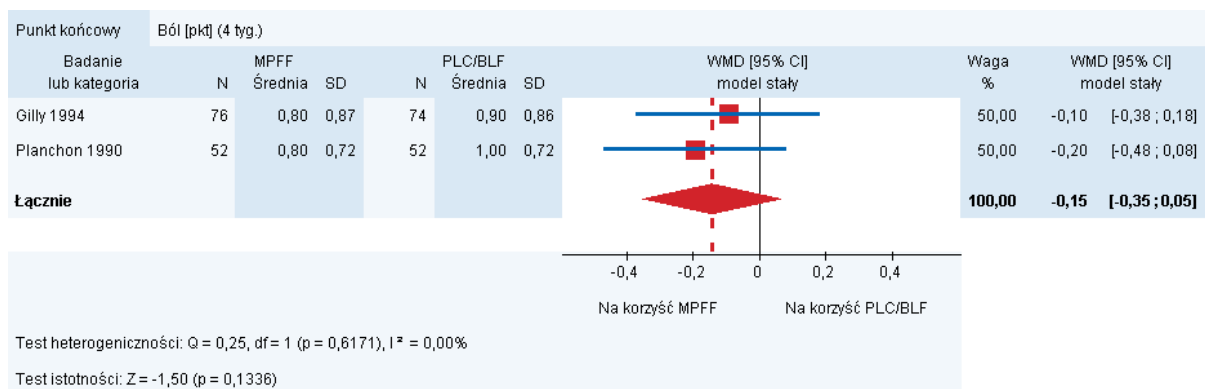
W nawiasach kwadratowych podano AE związane z terapią

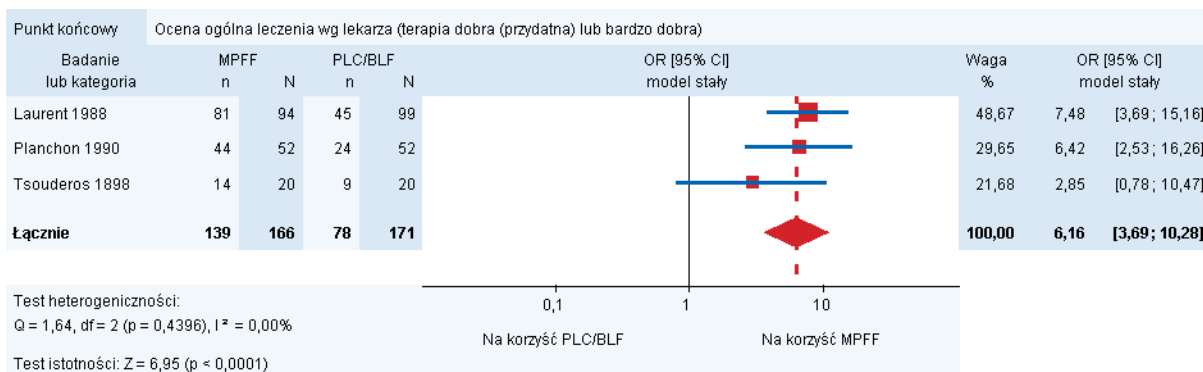
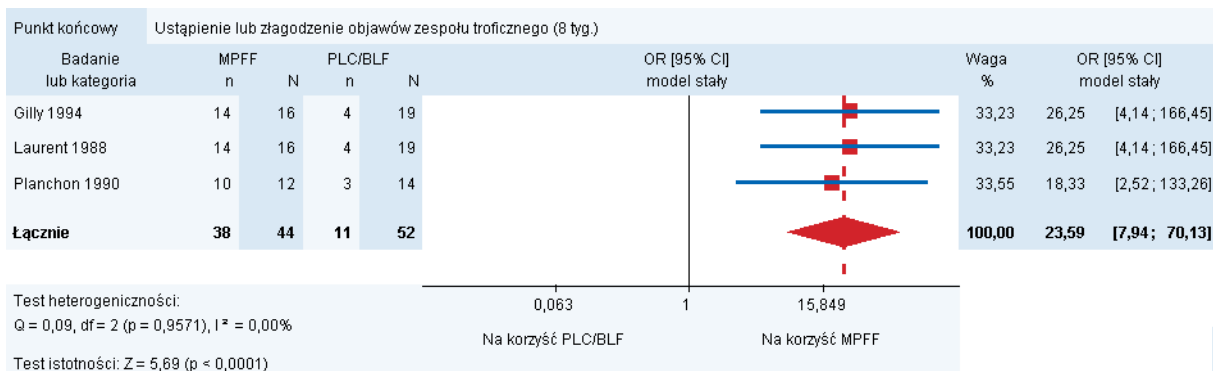
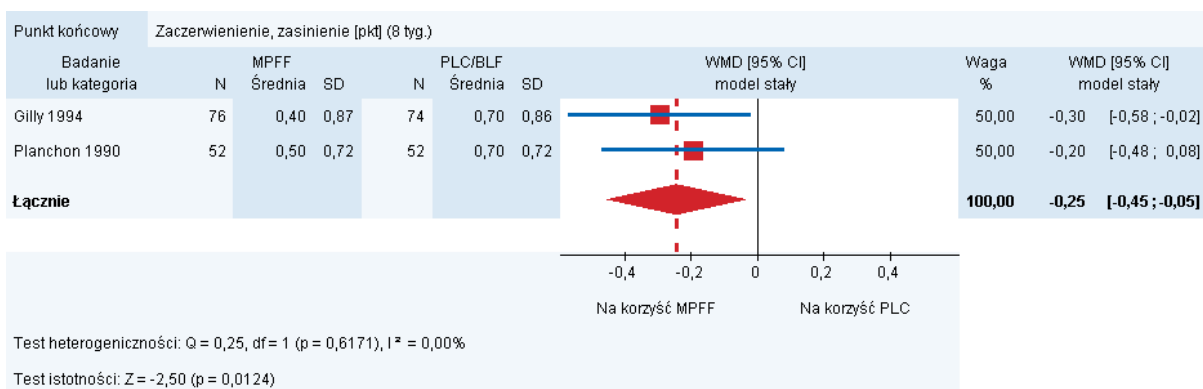
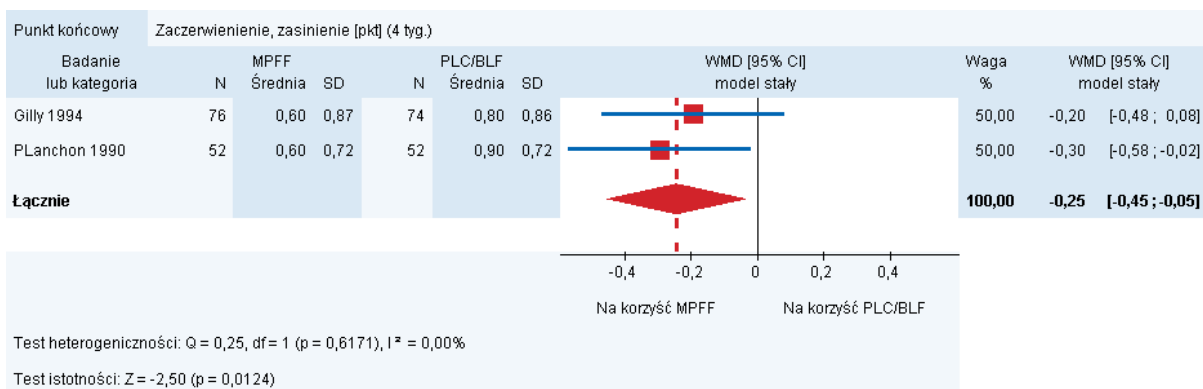
16.5. Wyniki metaanaliz

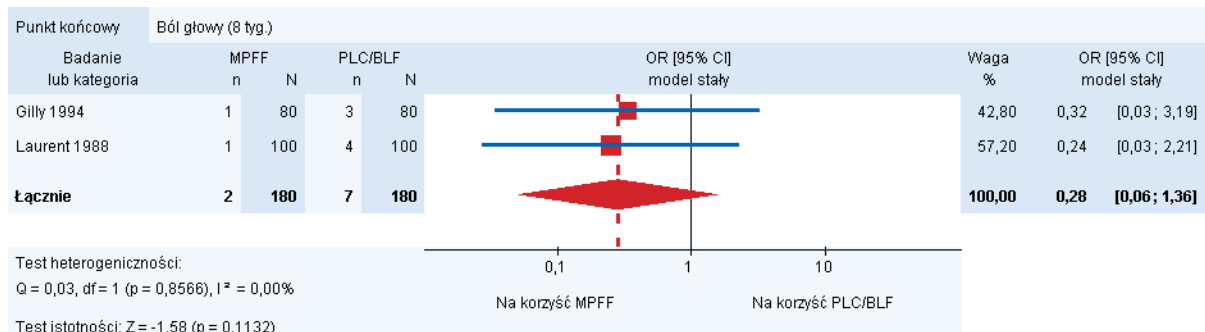
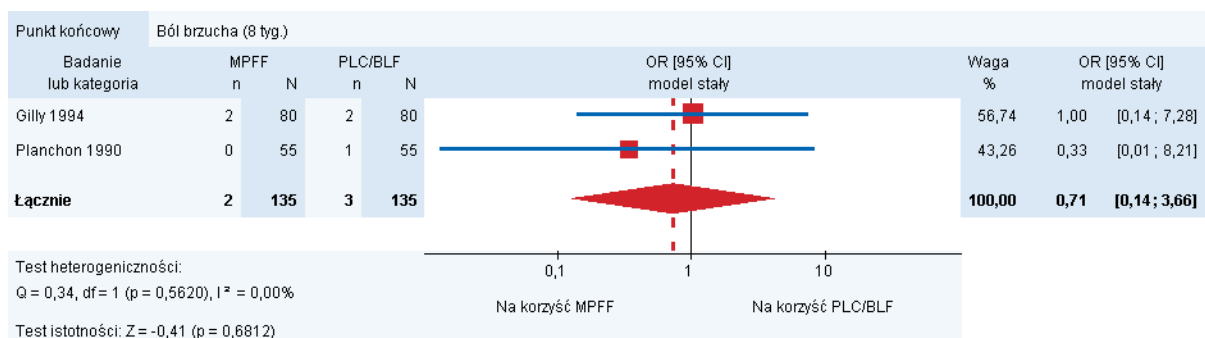
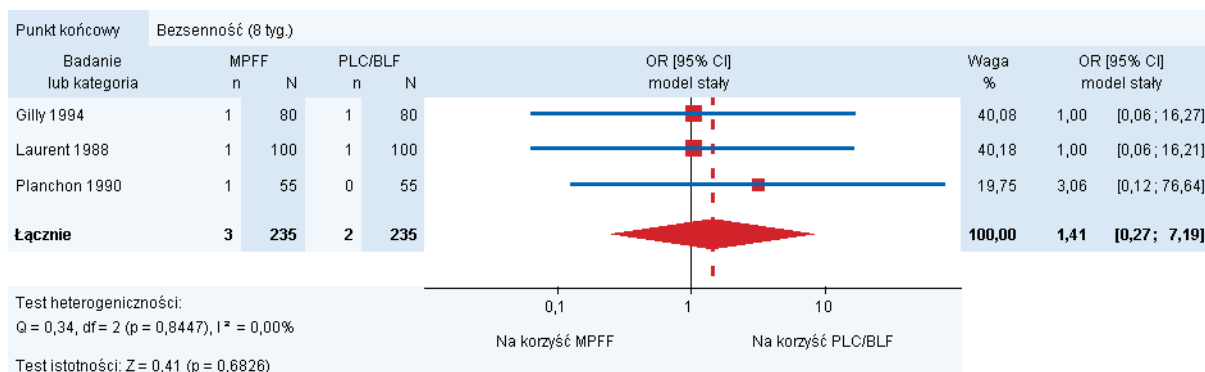
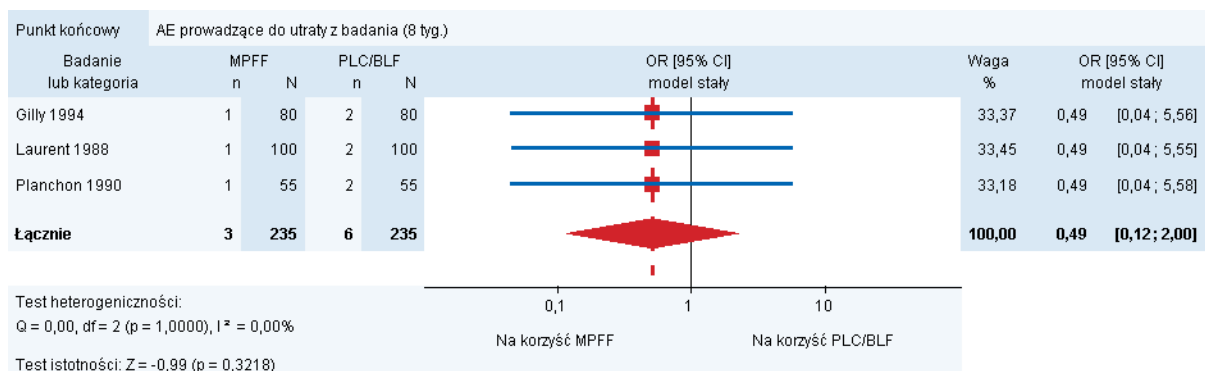
16.5.1. Przewlekła niewydolność żylna

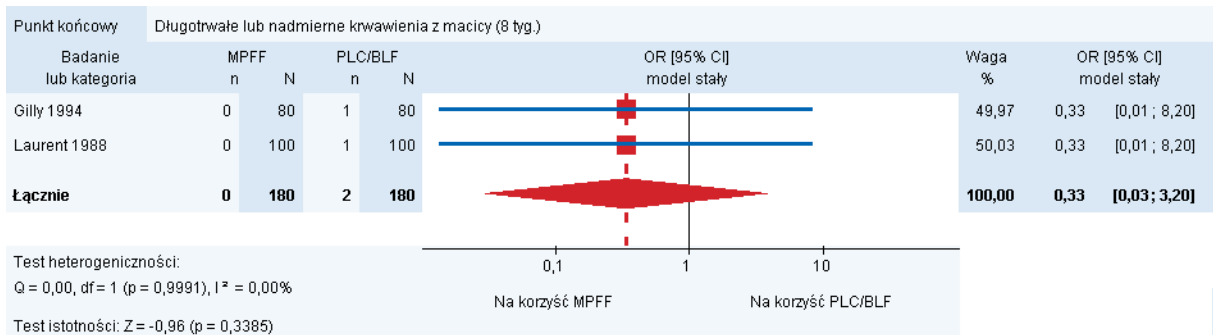
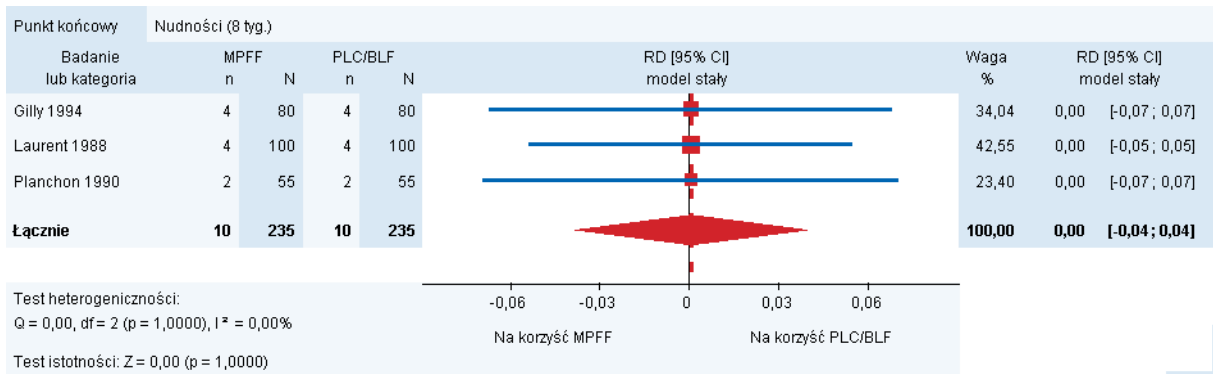
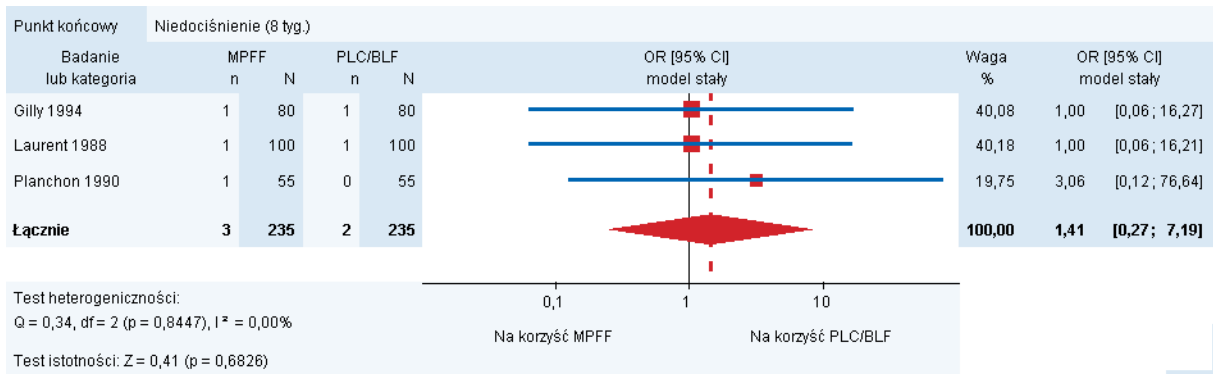




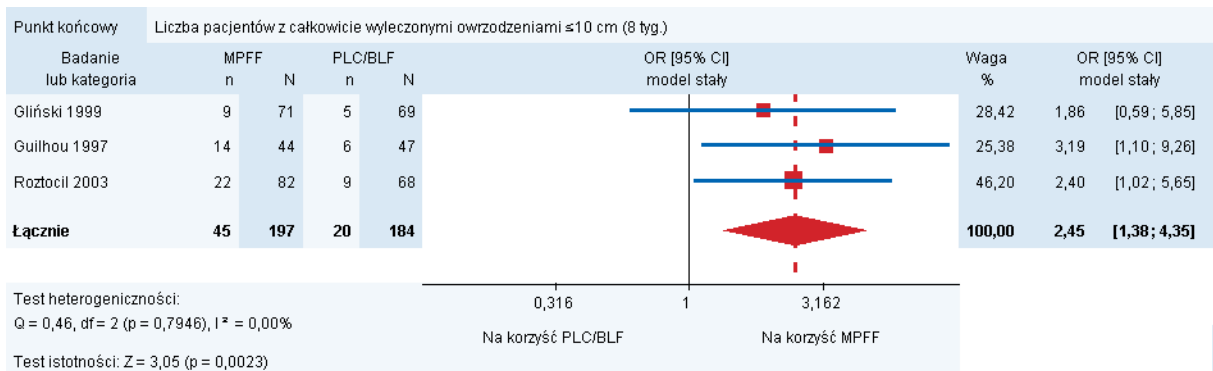


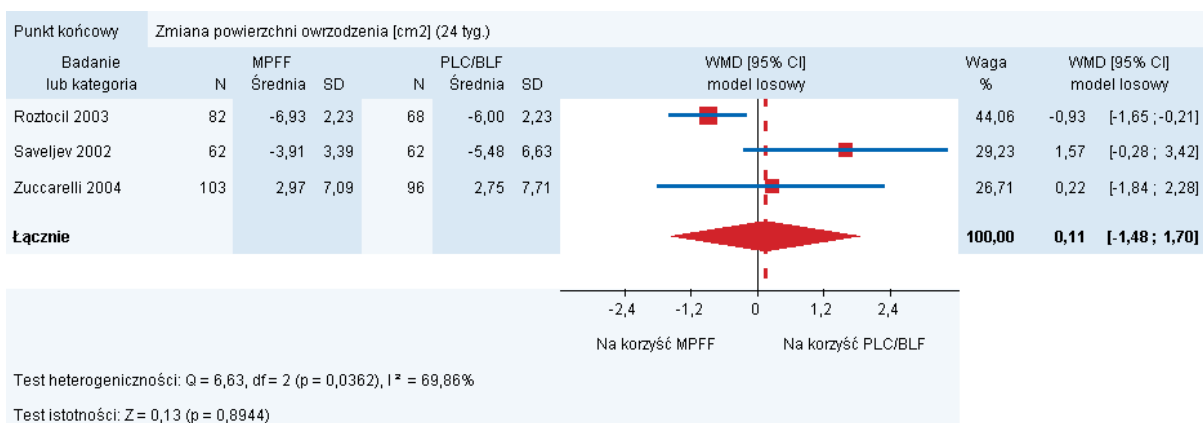
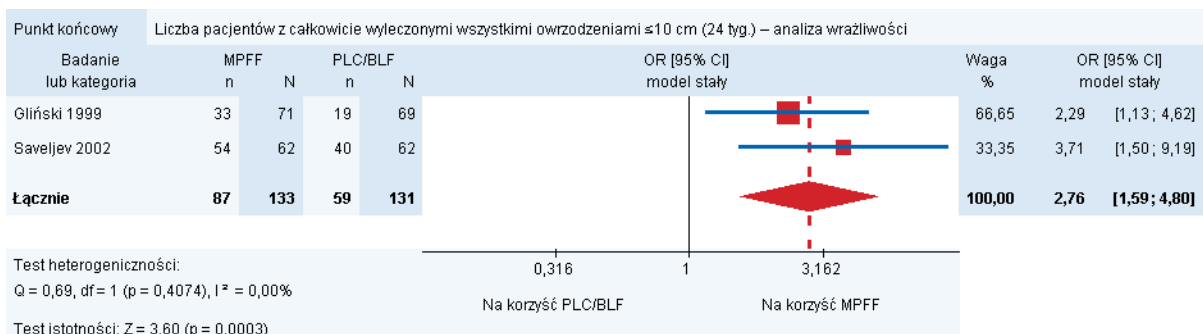
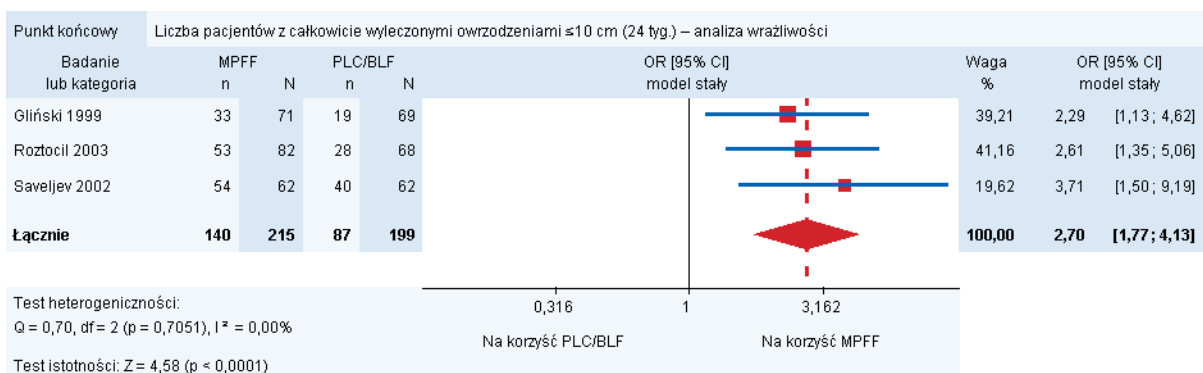
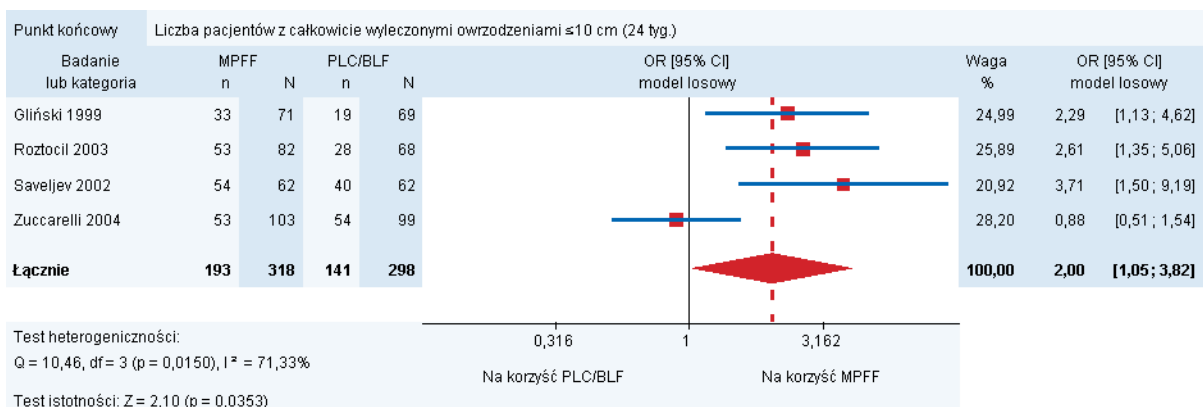


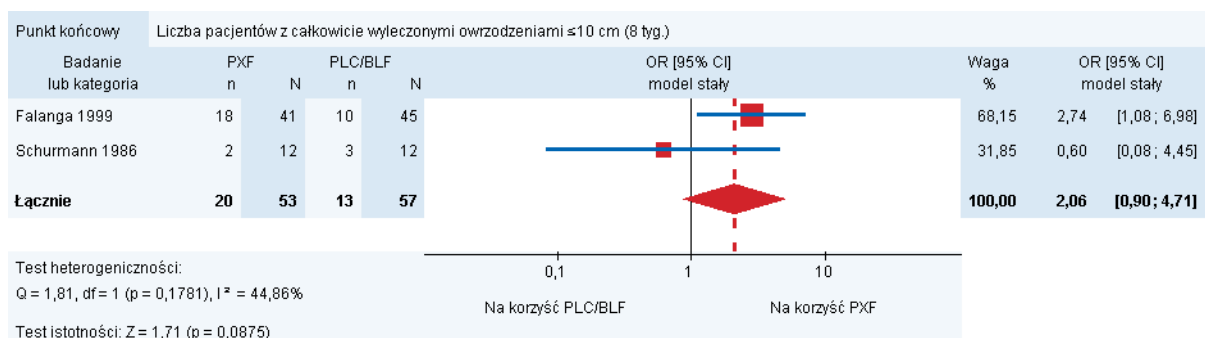
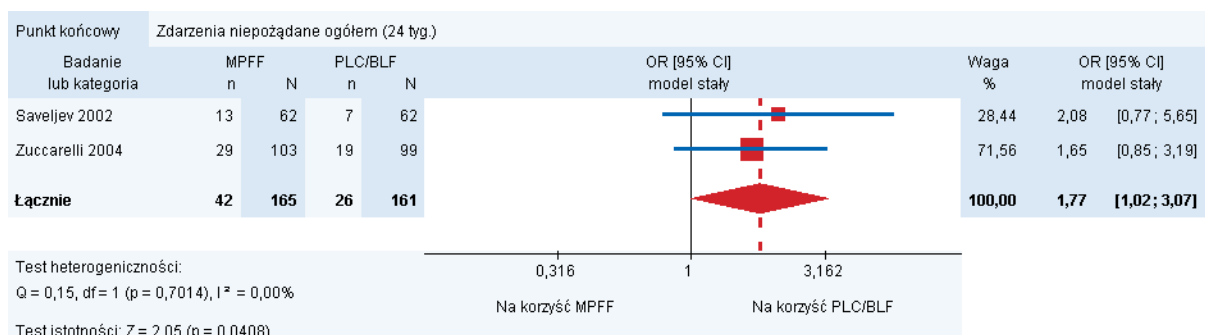
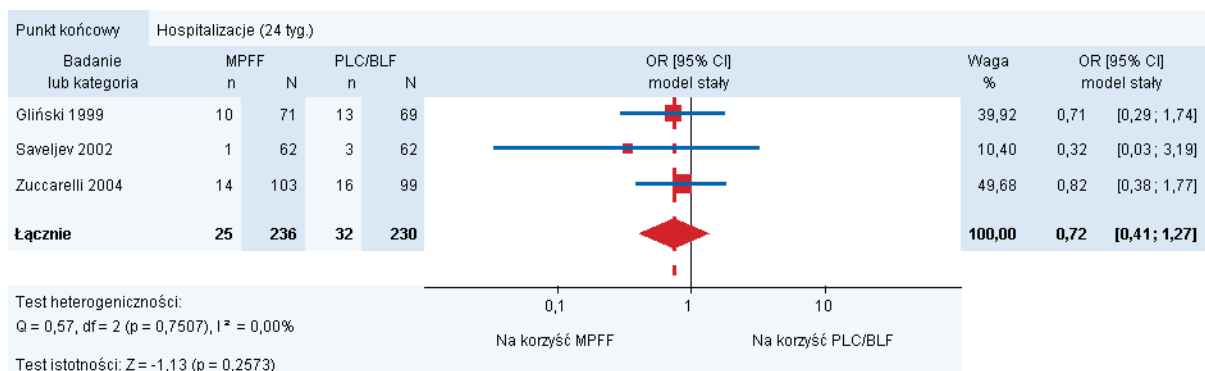
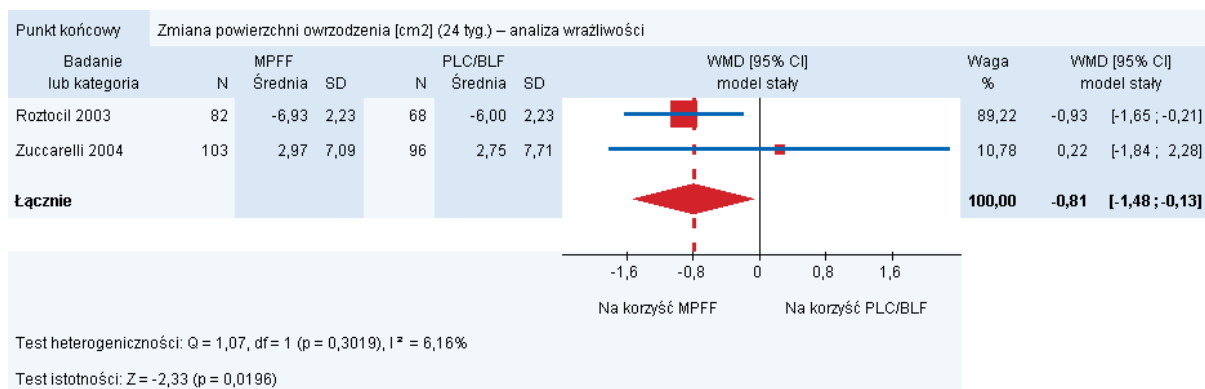


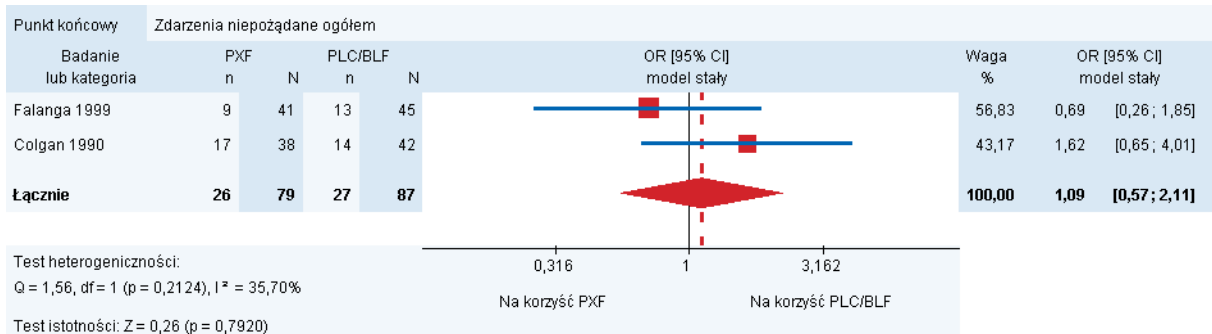
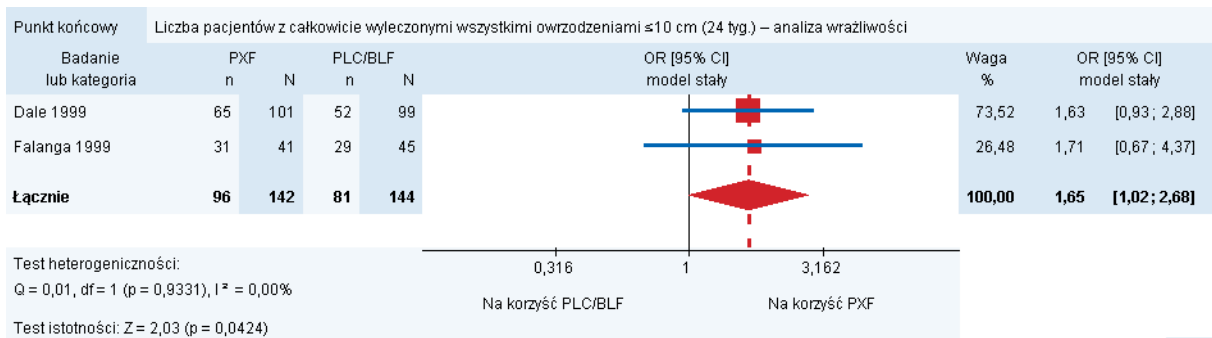
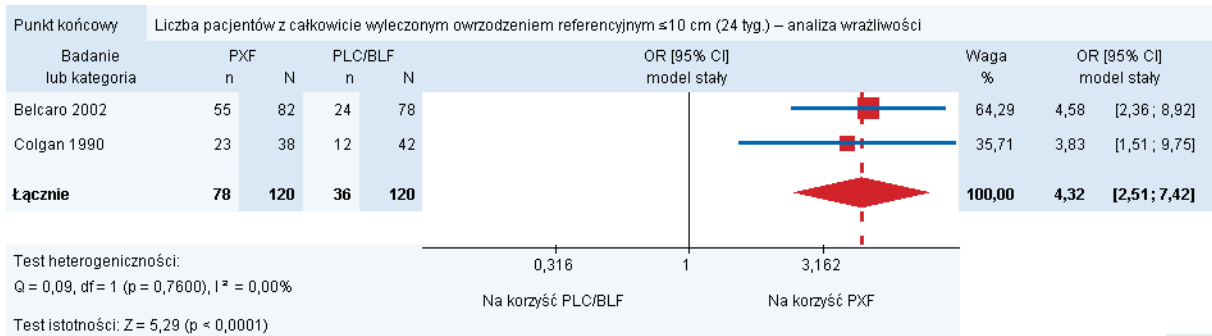
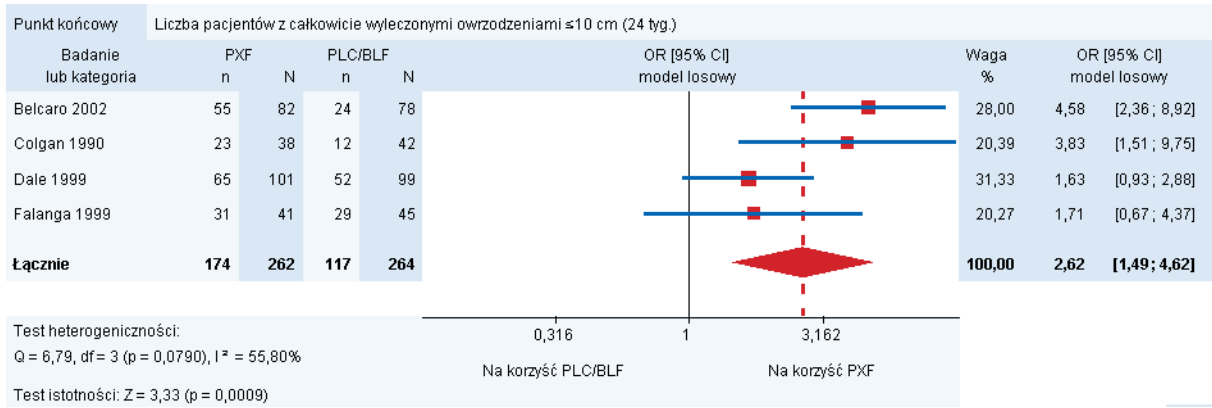


16.5.2. Owrzodzenia żyłne









16.6. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 73.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
1.	Allaert 1992 [113]	Interwencja	Niezgodna interwencja: ekstrakt z czarnej porzeczki <i>Ribes nigrum</i>
2.	Anderson 1990 [114]	Metodyka	Brak danych po 1 przejściu / 4 ramiona (wysokie ryzyko efektu przeniesienia)
3.	Angelides 1992 [115]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
4.	Anon 2003 [116]	Typ publikacji	Praca pogładowa
5.	Araujo 1991 [117]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
6.	Avram 1996 [118]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
7.	Barbarino 1992 [119]	Populacja	Łączna liczebność badania < 15 pacjentów
8.	Belcaro 1989 [120]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania HER 3000 mg/dobę
9.	Belcaro 1989b [121]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania HER 2000 mg/dobę
10.	Belcaro 1995 [122]	Interwencja	Porównanie schematów dawkowania
11.	Belcaro 2002 [123]	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania MPFF 1500 mg/dobę
12.	Belcaro 2003 [124]	Populacja	Populacja mieszana: PNŻ i zdrowi ochotnicy. Analiza danych bez podziału na grupy
13.	Belcaro 2008 [125]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
14.	Belcaro 2008b [126]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
15.	Belczak 2013 [127]	Metodyka	Wykluczano pacjentów stosujących kompresjoterapię
16.	Berg 1990 [128]	Populacja	Zdrowi ochotnicy
17.	Bergqvist 1981 [129]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania HER 1500 mg/dobę
18.	Bergstein 1975 [130]	Populacja	Kobiety w ciąży
19.	Biland 1982 [131]	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania MPFF 2000 mg/dobę ²
20.	Boccalon 1996 [132]	Interwencja	Porównanie schematów dawkowania
21.	Bogachev 2013 [133]	Interwencja	Interwencja dodana do leczenia chirurgicznego
22.	Boisseau 1995 [134]	Komparator	Niezgodny komparator (Troxeutin)
23.	Bolliger 1972 [135]	Interwencja	Niezgodna interwencja: rutyna podawana miejscowo
24.	Bouskela [136]	Typ publikacji	Komunikat
25.	Burnand 1989 [137]	Metodyka	Wykluczano pacjentów stosujących kompresjoterapię
26.	Cappelli 1987 [138]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania HER 3000 mg/dobę
27.	Carlsson 1996 [139]	Komparator	Niezgodny komparator (Troxeutin)
28.	Carpentier 1998 [140]	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania MPFF 600 mg/dobę
29.	Cataldi 2001 [141]	Język publikacji	Włoski

² Dawkowanie ustalone na podstawie przeglądu systematycznego *The Cochrane Collaboration* Martinez-Zapata 2008 [64]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
30.	Cesarone 2002 [142]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania HER 3000 mg i 1500 mg/dobę
31.	Cesarone 2002b [143]	Metodyka	Niezgodny cel
32.	Cesarone 2002c [144]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania HER 2000 mg/dobę
33.	Cesarone 2003 [145]	Metodyka	Niezgodny cel
34.	Cesarone 2003b [146]	Metodyka	Niezgodny cel
35.	Cesarone 2005 [147]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
36.	Cesarone 2005b [148]	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania MPFF 1500 mg/dobę
37.	Cesarone 2006 [149]	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania MPFF 1500 mg/dobę
38.	Chant 1973 [150]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
39.	Chodynicka 1999 [151]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
40.	Cloarec 1996 [152]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania HER 2000 mg/dobę
41.	Coninx 1974 [153]	Interwencja	Niezgodna interwencja: wyciąg z kasztanowca
42.	Crouch 1994 [154]	Populacja / Komparator	Łączna liczba pacjentów < 15 pacjentów Niezgodny schemat dawkowania PXF
43.	De Sanctis 2002 [155]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (12 mies.), brak danych z okresów częściowych
44.	Diebschlag 1994 [156]	Metodyka	Wykluczano pacjentów stosujących kompresjoterapię
45.	Eleftheriadis [157]	Populacja	Nadciśnienie wrotne i żylaki przetyku
46.	Ener 2000 [158]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
47.	Fitzgerald 1967 [159]	Komparator	Niezgodny komparator (Troxerutin)
48.	Forconi 1977 [160]	Metodyka	Badanie z pseudorandomizacją
49.	Galbiati 1987 [161]	Język publikacji	Włoski
50.	Geroulakos 1994 [162]	Typ publikacji	Praca pogładowa
51.	Glinski 2001 [163]	Język publikacji	Włoski
52.	Gouny 1999 [164]	Interwencja	Leczenie miejscowe
53.	Guilhou 1992 [165]	Metodyka / Punkty końcowe	Niezgodny okres interwencji (12 dni) Brak ocenianych punktów końcowych
54.	Heim 1968 [166]	Interwencja	Niezgodna interwencja: DRA 363
55.	Herdy 1997 [167]	Język publikacji	Portugalski
56.	Ibegbuna 1997 [168]	Populacja	Łączna liczebność badania wynosiła 15 pacjentów
57.	Incandela 1996 [169]	Komparator	Niezgodny komparator (Troxerutin)
58.	Incandela 2002 [170]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania HER 2000 mg/dobę
59.	Janssens 1999 [171]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
60.	Jantet 2000 [110]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
61.	Jantet 2002 [111]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
62.	Jull 2005 [172]	Typ publikacji	List

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
63.	Jull 2009 [173]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
64.	Khashram 2009 [174]	Typ publikacji	Praca pogładowa
65.	Kirienko 2006 [175]	Język publikacji	Rosyjski
66.	Kranendonk 1993 [176]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania HER 2000 mg/dobę
67.	Kulisic 2012 [177]	Typ publikacji	Praca pogładowa
68.	Le Devehat 1988 [178]	Komparator	Niezgodny komparator (Troxeutin)
69.	Le Devehat 1997 [179]	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania MPFF 500 mg/dobę
70.	Lefebvre 1991 [180]	Komparator	Niezgodny komparator (Troxeutin)
71.	Mann 1981 [181]	Populacja / Interwencja	HER w OŻ
72.	Marhic 1991 [182]	Populacja	Żylaki sromu i choroba żylna
73.	Mathiesen 1974 [183]	Metodyka	Badanie z pseudorandomizacją
74.	Mirshaki 1995 [184]	Punkty końcowe	Ocena właściwości biologicznych PXF
75.	Muschiatti 1978 [185]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
76.	Neumann 1988 [186]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania HER 2000 mg/dobę
77.	Neumann 1992 [187]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
78.	Neumann 1995 [188]	Interwencja	HER stosowany zamiast kompresjoterapii
79.	Nikolovska 2002 [189]	Metodyka	Wykluczano pacjentów stosujących kompresjoterapię
80.	Nocker 1987 [190]	Metodyka	Wykluczano pacjentów stosujących kompresjoterapię
81.	Nocker 1989 [191]	Metodyka	Wykluczano pacjentów stosujących kompresjoterapię
82.	Ohler 1978 [192]	Interwencja	Niezgodna interwencja: Venelbin
83.	Olszewski 2000 [193]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
84.	Oxpentifylline for ... [194]	Typ publikacji	Praca pogładowa
85.	Paroven drug ... [195]	Typ publikacji	Praca pogładowa
86.	Parrado 1999 [196]	Interwencja	Niezgodna interwencja (Cyclo 3)
87.	Parsa 2012 [197]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji, brak danych po 8 lub 24 tyg. leczenia
88.	Pemler 1979 [198]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
89.	Petruzzelis 2002 [199]	Punkty końcowe	Brak danych z podziałem na dawki
90.	Pinjala 2004 [200]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
91.	Pitsch 2008 [201]	Typ publikacji	Praca pogładowa
92.	Pokrovsky 2007 [202]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
93.	Prandoni 2005 [203]	Populacja	Zakrzepica żył głębokich
94.	Prescott 1995 [203]	Populacja	Pacjenci z owrzodzeniami tętniczymi
95.	Rehn 1993 [204]	Komparator	Brak grupy kontrolnej
96.	Rehn 1994 [205]	Metodyka	Wykluczano pacjentów stosujących kompresjoterapię

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia
97.	Rehn 1996 [206]	Metodyka	Wykluczano pacjentów stosujących kompresjoterapię
98.	Renton 1994 [207]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania HER 2000 mg/dobę
99.	Riebenbauer 1968 [208]	Interwencja	Niezgodna interwencja: DRA 363
100.	Rish 1972 [209]	Populacja	Pacjenci z zakrzepicą
101.	Ritzmann 2000 [210]	Typ publikacji	Praca pogładowa
102.	Rose 1971 [211]	Metodyka	Badanie z pseudorandomizacją
103.	Roztocil 1977 [212]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania HER 300 mg/dobę
104.	Savaljev 2008 [213]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
105.	Sharma 2002 [214]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
106.	Smith 2002 [215]	Typ publikacji	Praca pogładowa
107.	Sohn 1995 [216]	Populacja	Ciąża
108.	Stegmann 1987 [217]	Populacja/Interwencja	HER w OŻ
109.	Strefezza 2010 [218]	Język publikacji	Włoski
110.	Taradaj 2009 [219]	Interwencja	Porównanie metod kompresjoterapii
111.	Taradaj 2011 [220]	Komparator	Brak grupy kontrolnej
112.	Thebaut 1985 [221]	Interwencja	Niezgodna interwencja: wyciąg z pestek winogron
113.	Trezzi 1977 [222]	Język publikacji	Włoski
114.	Tsouderos 1991 [223]	Typ publikacji	Praca pogładowa
115.	van Cauwenberge 1972 [224]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (6 tyg.), brak danych z okresów cząstkowych
116.	van Cauwenberge 1978 [225]	Metodyka	Niezgodny okres interwencji (3 mies.), brak danych z cząstkowych okresów interwencji
117.	Veverkova 2006 [226]	Interwencja	Interwencja dodana do leczenia chirurgicznego
118.	Weber 1985 [227]	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania MPFF 500 mg/dobę
119.	Weitgasser 1968 [228]	Interwencja	Niezgodna interwencja: DRA 363
120.	Weitgasser 1982 [229]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
121.	Whiston 1994 [230]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
122.	Widmer 1972 [231]	Interwencja	Rutyna stosowana miejscowo
123.	Wolfram 1968 [232]	Interwencja	Niezgodna interwencja: DRA 363
124.	Wright 1991 [233]	Populacja/Interwencja	HER w OŻ
125.	Zuccarelli 1996 [234]	Komparator	Niezgodny schemat dawkowania HER 4000 mg/dobę

Tabela 74.
Wykaz publikacji niedostępnych w bibliotekach krajowych

L.p.	Autor i rok [ref.]	Uwagi
1.	Arenas 1988 [235]	Praca opisana w niniejszej analizie klinicznej na podstawie przeglądu Cochrane

L.p.	Autor i rok [ref.]	Uwagi
		Collaboration Jull 2012 [49]
2.	Chassignolle 1994 [236]	Praca opisana w niniejszej analizie klinicznej na podstawie przeglądu Cochrane Collaboration Martinez-Zapata 2008 [64]
3.	Dale 1995 [237]	Publikacja dodatkowa do badania Dale 1999 [87]
4.	Dereure 1995 [238]	-
5.	Falanga 1997 [239]	Publikacja dodatkowa do badania Falanga 1999 [93]
6.	Frausini 1985 [240]	-
7.	Granger 1995 [241]	-
8.	Ming Keng [242]	Praca nieopisana ze względu na brak opublikowanych danych [105]
9.	Petruzzelis 1990 [243]	-
10.	Saveljev 2002 [244]	Praca opisana w niniejszej analizie klinicznej na podstawie przeglądu Cochrane Collaboration Scallon 2013 [82]
11.	Saveljev 2002b [245]	Praca opisana w niniejszej analizie klinicznej na podstawie przeglądu Cochrane Collaboration Scallon 2013 [82]
12.	Ulloa [246]	Praca nieopisana ze względu na brak opublikowanych danych [105]
13.	Zuccarelli 2004 [247]	Praca opisana w niniejszej analizie klinicznej na podstawie przeglądu Cochrane Collaboration Scallon 2013 [82]

16.7. Badania w toku

Tabela 75.

Wyniki wyszukiwania badań w toku – przeprowadzonego na stronach clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu oraz controlled-trials.com

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
Przewlekła niewydolność żylna					
2006-005721-28 / EDET study - efficacy of Detralex® in edema treatment. An open, 6-month, multicentre study	Typ: bd Etap: zakończone	≥18 r.ż., przewlekła niewydolność żylna, obrzęk bez zmian skórnych	200	MPFF 1000 vs BLF	10 IV 2007 / 8 IV 2008 / Servier s.r.o.

16.8. Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych

Tabela 76.
Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

16.9. Formularze do ekstrahowanych danych

Tabela 77.
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych

NAZWA BADANIA	
CEL BADANIA	
Kryteria włączenia	
Kryteria wyłączenia	
POPULACJA	
INTERWENCJA 1	INTERWENCJA 2
Liczebność grup	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	
Odsetek mężczyzn	
Średni czas trwania choroby (PNŻ) w latach (SD)	
Stopień zaawansowania wg CEAP	

NAZWA BADANIA	
Średni czas trwania owrzodzenia w mies. (SD)	
BMI [kg/m ²]	
Średnica owrzodzenia w cm (SD)	
Średnia powierzchnia owrzodzenia w cm ² (SD)	
Odsetek palaczy	
Choroby współtowarzyszące (%)	
SCHEMAT BADANIA	
Preparat	
Dawka dobową [mg]	
Schemat dawkowania [mg]	
Kointerwencje	
Okres interwencji [tyg.]	
Okres obserwacji [tyg.]	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	
Zaprojektowane celem wykazania	
I° punkt końcowy	
Randomizacja (2 pkt)	
Ukrycie kodu randomizacji	
Podwójne zaślepienie (2 pkt)	
Analiza wyników	
Utrata z badania (1 pkt)	
Ocena w skali Jadad	
Sponsor badania	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	

Tabela 78.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych

Badanie	OI [tyg.]	INTERWENCJA 1	INTERWENCJA 2	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				

[†] wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH), G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

Tabela 79.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Badanie	OI [tyg.]	INTERWENCJA 1		INTERWENCJA 2		INTERWENCJA 1 VS INTERWENCJA 2	p/TH†	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH), G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.