

Порівняння ефективності інтервенцій для лікування надлишкової ваги та ожиріння

Безшейко В.¹

¹Редакція журналу

Анотація

Надлишкова вага та ожиріння є одними із найбільш розповсюджених проблем сучасності та мають значний негативний вплив на соматичне здоров'я. Нещодавно було опубліковано ряд мета-аналітичних досліджень, які оцінювали ефективність різних методів корекції надлишкової ваги та ожиріння. Ці дослідження ще не увійшли у клінічні настанови, але несуть важливі результати.

Ключові слова: ожиріння, надлишкова вага, лікування, мета-аналіз, дієта, фізична активність

1 Актуальність

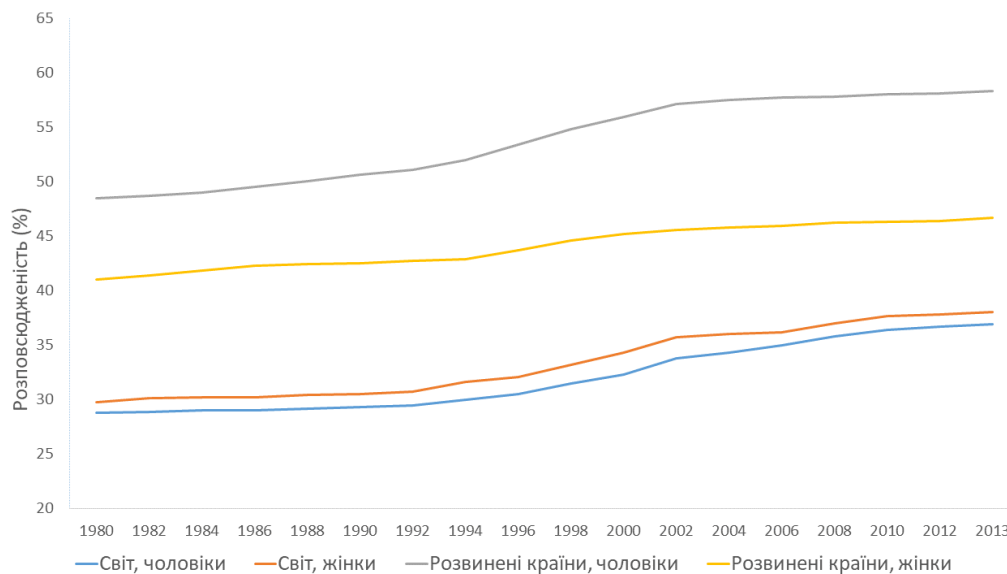
Розповсюдженість надлишкової ваги та ожиріння зростає з кожним роком по всьому світу. Особливо актуальна ця проблема для розвинених країн з високим рівнем доходів, включаючи країни Північної Америки та Європи, хоча зростання розповсюдженості за останні 30 років спостерігається і в країнах з низьким та середнім рівнем доходів [1].

Згідно із результатами обсерваційних досліджень в 2013 році у країнах з високим рівнем доходів розповсюдженість ожиріння серед дітей та підлітків склала 23,8% серед хлопчиків та 22,6% серед дівчат. В цей час у країнах з середнім та низьким рівнем доходів розповсюдженість склала 12,9% та 13,4%. В цьому ж дослідженні серед дорослого населення за останні 30 років розповсюдженість надлишкової ваги та ожиріння зростає з 28,8% до 36,9% серед чоловіків та з 29,8% до 38,0% - жінок [2]. Таким чином, наразі, кожна третя людина у світі має індекс маси тіла (ІМТ) > 25 кг/м², що несе додаткові ризи-

ки для здоров'я (рис. 1).

Щодо України, тут ситуація майже така сама як і в більшості країн з високим рівнем доходів (Норвегія, Франція, Нідерланди, Швеція тощо). У хлопчиків та молодих чоловіків (<20 років) розповсюдженість надлишкової ваги та ожиріння складає 10,6% та 7,3%, серед дівчат та молодих жінок (<20 років) – 20,1% та 6,5%. Для чоловіків розповсюдженість надлишкової ваги та ожиріння складає 59,1% та 14,6% відповідно, для жінок – 57,4% та 25,2% [2].

Як відомо, надлишкова вага та ожиріння є одним із основних факторів ризику для розвитку багатьох захворювань (наприклад, діабету 2го типу, ішемічної хвороби серця тощо). За підрахунками ВООЗ у 2010 році надлишкова вага та ожиріння були причиною 3,4 млн. смертей по всьому світу, 4% від всіх втрачених років у житті (внаслідок передчасної смерті та втрати працездатності) [3]. Таким чином, наразі існує надзвичайно висока потреба у розробці як ефективних індивідуальних програм, так і державних стратегій для боротьби із цією проблемою.

Рис. 1: Тенденції в розповсюдженості надлишкової ваги (ІМТ ≥ 25 кг/м²) у 1980-2013рр [2].

Діаграма наочно демонструє стрімке зростання розповсюдженості надлишкової ваги та ожиріння за останні роки, особливо серед розвинених країн.

2 Види інтервенцій

Відповідно до аналізу Кокранівських систематичних оглядів, проведених за останні 12 років, можна зробити висновок, що на сьогоднішній день існує ціла низка методів для лікування надлишкової ваги та ожиріння. Умовно їх можна розділити на психологічні, модифікацію способу життя (дієта/фізичні вправи), фармакологічні та хірургічні. Причому перші два напрямки (психологічне та модифікація способу життя) в переважній більшості використовуються разом і, часто, не можна зрозуміти де закінчується один метод і починається інший.

Модифікація способу життя зазвичай передбачає підтримання спеціальної дієти (зниження енергетичної цінності їжі), підвищення фізичної активності (>60 хв помірної аеробної активності на день, зниження денного часу, проведеного сидячи/лежачи), зміну поведінки (самомоніторинг, встановлення цілей, контроль покупок продуктів харчування тощо) [4].

Серед *психологічних методів* лікування найбільшу доказову базу мають поведінкова терапія та її комбіну-

вання із когнітивною – когнітивно-поведінковий підхід. Ці два психотерапевтичні напрямки допомагають у підтриманні зниження ваги краще за інші, на думку авторів відповідного Кокранівського систематичного огляду [5]. *Поведінкова терапія* працює здебільшого на покращення слідування дієтичним рекомендаціям шляхом вироблення адаптивних дієтичних стратегій та пригнічення неадаптивних стратегій, а також на збільшення мотивації. Цей психотерапевтичний напрямок має на меті вироблення ефективних копінг-стратегій для того, щоб допомогти справлятися із різними стимулами, що спонукають до переїдання, та вироблення навичок для того, щоб справлятися із остріхами в дієті та фізичній активності, якщо такі виникають. *Когнітивний напрямок* направлений на ідентифікацію та зміну ірраціональних мисленневих патернів та негативних емоційних станів для підтримки зниження ваги.

Хірургічні методи мають на меті зниження ваги та підтримання зниженої ваги у осіб із ожирінням шляхом обмеження прийому їжі та/або її перетравлення. Існують декілька різних хірургічних процедур, серед яких

найбільше значення мають шлункове шунтування, бандажування шлунку, біліопанкреатичне шунтування, рукавна гастропластика та шлункова імбрікація [6].

Серед фармакологічних методів ефективнівість досліджувалась таких препаратів, як сібутрамін, фентермін, мазіндол, диетилпропіон, бензфетамін, фендіметразін, бензокаїн рімонабант, ліраглулід, лоркасерин та орлістат. Із них найбільшу доказову базу мають орлістат (інгібує шлункові та панкреатичні ферменти), ліраглулід (від початку протидіабетичний) та рімонабант (антагоніст канабіноїдних рецепторів, препарат наразі відізнаний через психіатричні побічні ефекти) [7].

3 Про що говорять результати нещодавніх досліджень?

22 червня було опубліковано оновлений Кокранівський систематичний огляд, присвячений проблемі лікування надлишкової ваги та ожиріння у підлітків. Всього в аналіз автори включили 44 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Вік обстежених на початок лікування коливався в межах 12-17,5 років. Автори оцінювали ефективність дієти, фізичної активності та поведінкових інтервенцій у порівнянні із контролем (без активної терапії або стандартна допомога) [8].

Загалом, при порівнянні всіх цих інтервенцій в порівнянні із контролем виявили, що протягом бти місяців втрата ваги в експериментальних групах була на 3,67кг більша, ніж в контрольних групах (аналіз 20 досліджень; $p < 0,00001$; 1993 людей; помірна якість доказів). В таблиці 1 вказано порівняння ефективності дієтичних та фізичних інтервенцій. У цілому, як видно із цих даних, інтервенції, направлені на підвищення фізичної активності, мали більший ефект, ніж дієта. У порівнянні із контролем фізична активність за експериментальний період сприяла зниженню ІМТ на 1,80 кг/м², в той час як дієта – на 0,62 кг/м² [8].

Іншими словами, якщо взяти людину зростом 170см та вагою 90кг, то після 6 місяців аеробних фізичних вправ (≥ 60 хв/день) і профілактики сидячої поведінки, слід очікувати втрати на 5,2 кг більше, ніж у людини, якій лікар просто давав поради щодо схуднення. Для дієти цей показник склав би тільки 1,79 кг. Слід також зазначити, що згідно із висновками дослідників,

найбільш ефективними були програми, в яких були присутні інтервенції поведінкової терапії.

Минулого липня також було опубліковано систематичний огляд та мета-аналіз досліджень по ефективності фармакологічних інтервенцій. В цьому випадку розглядали лише ожиріння у дорослих осіб. В загальний аналіз увійшли 28 РКД із загальною кількістю 29 тис. пацієнтів. Майже у всіх дослідженнях також використовували дієту із дефіцитом в 500-600 ккал/доба та фізичні вправи. Контрольна група була представлена пацієнтами, які приймали плацебо [9]. Результати аналізу представлені в таблиці 2.

В аналіз увійшли дослідження, в яких період спостереження за станом пацієнтів тривав 1 рік. За цей рік, як можна помітити із даних у таблиці 2, пацієнти при прийомі препаратів втрачали на від 2 до 8 кг більше, ніж в групі плацебо. Найкращим у цьому плані виявився фентермін-топірамат, однак й імовірність виникнення побічних ефектів у нього була висока. У середньому кожен 7й пацієнт, що приймав фентермін-топірамат, припинив участь у дослідженні через побічні ефекти. У орлістату, лоркасеріну та ліраглуліду це був кожен 10й пацієнт, а для налтрексон-бупропіону – кожен 4й. При порівнянні з плацебо найбільший ризик дострокового припинення участі у дослідженні через побічні ефекти був у налтрексон-бупропіону (у 2,6 разів вище), ліраглуліду (2,82) та у фентерміну-топірамату (2,32) [9].

Що стосується *хірургічного лікування*, зазвичай воно призначається пацієнтам, які мають морбідне ожиріння. Але, все ж, наскільки таке лікування ефективне? Одне із таких досліджень, яке мало на меті відповісти на це питання було опубліковано в минулому році в журналі «Oncotarget». Це дослідження також мало дизайн мета-аналізу, в який включили 25 РКД. В дослідженнях, які аналізувались, проводилось порівняння хірургічних методів із нехірургічними [10].

Згідно із аналізом в середньому за 1 рік після оперативного втручання пацієнти втрачали на 17 кг більше, ніж ті, які проходили нехірургічне лікування. На жаль, автори мета-аналізу не вказали, з якими саме методами вони проводили порівняння. Різниця між хірургічним та нехірургічним втручанням щодо втрати ваги була наддостовірною ($p < 0,0001$) та зберігалась протягом як мінімум 3 років [10].

Єдиним мінусом попереднього дослідження є те, що

Табл. 1: Порівняння дієти та фізичної активності в рамках досліджень щодо ефективності терапії надлишкової ваги та ожиріння (досліджуваний період – 0,5 року) [8].

Тип інтервенцій	К-ть досліджень	К-ть учасників	Статистичний метод	Розмір ефекту, (95% ДІ)
Мультидисциплінарний підхід	22	2298	різниця середніх (різниця середніх змін в ІМТ у порівнянні із контролем)	-1,18 (-1,75...-0,62)*
Тільки фізична активність	4	199		-1,80 (-3,21...-0,40)
Тільки дієта	3	277		-0,62 (-1,29...0,06)

95% ДІ – 95% довірливий інтервал; в даному випадку розмір ефекту -1,18 означає, що в середньому за півроку лікування осіб, яким була призначена фізична активність та дієта, втрата індексу маси тіла становила на 1,18 кг/м² більше, ніж у контролі.

Табл. 2: Ефективність препаратів у лікуванні ожиріння (досліджуваний період – 1 рік) [9].

Препарат	К-ть досліджень	К-ть пацієнтів	К-ть пацієнтів в контрольній групі	Відносний ризик або різниця середніх (95% ДІ)*
Втрата $\geq 5\%$ від маси тіла				
Орлістат	16	5315	4694	2,69 (2,36-3,07)*
Лоркасерин	3	3350	3288	3,09 (2,49-3,83)
Налтрексон-бупропіон	4	2044	1319	3,90 (2,91-5,22)
Фентермін-топірамат	2	1479	1477	9,10 (7,68-10,78)
Ліраглутид	3	2921	1503	5,09 (4,07-6,37)
Втрата ваги у порівнянні із плацебо				
Орлістат	14	3391	2777	-2,63*
Лоркасерин	3	3350	3288	-3,25
Налтрексон-бупропіон	2	1297	967	-4,95
Фентермін-топірамат	1	981	979	-8,80
Ліраглутид	3	2921	1503	-5,24

*ДІ – довірливий інтервал. Відносний ризик 2,69 в даному випадку означає, що в групі активної терапії ймовірність втратити 5% від маси тіла була в 2,69 рази вища, ніж у тих, хто приймав плацебо; різниця середніх -2,63 означає, що пацієнти, які приймали препарати, в середньому втрачали на 2,63 кг більше, ніж в групі плацебо.

автори не вказали методологію, за якою вони проводили аналіз, що може поставити під сумнів отримані результати. З іншого боку, В Кокранівському систематичному огляді, проведеному роком раніше [6], були отримані дуже схожі результати з детальним описом методології, якості доказів (помірний рівень якості) та детальним аналізом для кожного типу інтервенцій.

4 Можна ставити крапку?

Так яке ж місце повинен займати кожен із цих методів повинен займати у лікуванні надлишкової ваги та ожиріння? Чи можна просто при прийнятті клінічних рішень або написання клінічних рекомендацій спиратись на результати досліджень щодо ефективності та безпеки? Відповідь, напевно, буде ні.

Точніше, звичайно, їх треба враховувати, але слід також брати до уваги співвідношення ціна-ефективність. Спеціальні дослідження, які мають на мету оцінити цей показник, мають назву «cost-effectiveness analysis». Під цією назвою розуміють скільки грошей слід витратити на те, щоб досягти одного додаткового QALY («quality-adjusted life year» або, якщо спростити, – одного року життя з нормальним здоров'ям). На жаль, аналіз пошукового запиту до «Google Scholar» та «PubMed» за тегами «obesity», «cost», «effectiveness» не продемонстрував жодного дослідження, в якому би оцінювались всі перелічені вище методи одночасно. Однак окремі дослідження, варті згадки, все ж існують.

Так, в британському дослідженні під керівництвом А. Slegg прийшли до висновку, що у порівнянні із нехірургічними методами, хірургічні втручання дозволяють додати 20-40 QALYs при морбідному ожирінні. Кожен додатковий рік коштував в середньому 8500 фунтів (286 тис. грн) [11]. В шведському мета-аналітичному дослідженні на прикладі орлістату підраховали ціну-ефективність фармакотерапії. В залежності від ІМТ 30, 33, 36 або 39 кожен додатковий «здоровий рік» коштував відповідно 16, 15, 13, 12 тис. євро або в середньому 14 тис євро або 413 тис. грн. Причому, коли окремо було проаналізовано результати досліджень, в яких фармкомпанія виробник не була спонсором, середня сума зросла до 62000 євро або 1 млн. 829 тис грн. [12]. Що стосується спеціальних програм, направлених на підвищення фізичної активності та дієти (дефіцит калорій),

то згідно із даними Е. Loveman та співавторів (2011), співвідношення ціна-ефективність у них значно варіює, що обумовлене відсутністю сталої вартості таких послуг. Кожен додатковий здоровий рік життя коштував від 0 до 12640 дол., тобто від 0 до 328 тис. грн. [13].

Однак, слід пам'ятати про те, що порівняння QALYs, отриманих в різних дослідженнях, слід проводити з обережністю, а також про те, що в різних країнах ціни на ці інтервенції можуть відрізнятись, особливо це стосується порівняння різних за рівнем доходів країн.

5 Висновки

Отже, які висновки можна зробити, базуючись на цих даних? Перш за все, використання всіх нехірургічних методів не дозволяє швидко досягнути значних змін у ІМТ. Серед них перевагу мають програми, в яких використовується підвищення фізичної активності разом із поведінковими інтервенціями. Спеціальна дієта дозволяє покращити результат, але в значно меншій мірі ніж фізична активність та поведінкові техніки. Однією з головних переваг цих методів є найкраще співвідношення ціна-ефективність. Враховуючи це, ці методи можна рекомендувати використовувати у якості терапії першої лінії при надлишковій вазі та ожирінні 1-2го ступенів.

Фармакотерапія, на жаль, також не дозволяє швидких змін у ІМТ. Так, у середньому за 1 рік спостереження препарати допомагали пацієнтам схуднути на 5кг, що при середньому зрості можна трансформувати у 1,5 ІМТ. Тобто, скажімо, пацієнту із ІМТ 33 кг/м² треба буде приймати ці препарати протягом 3 років, щоби вийти за межі критеріїв для ожиріння 1го ступеню. Окрім того, якщо дивитись на незалежні дослідження, фармакотерапія має вкрай негативне співвідношення ціна-ефективність, та згідно із міжнародних критеріїв, терапія, яка дозволяє додати 1 рік здорового життя за більш ніж 50 тис дол., не має використовуватись взагалі, при наявності альтернатив.

Базуючи на результатах мета-аналізів, хірургічне лікування є одним із найбільш ефективних. Воно дозволяє швидко досягнути значного зменшення маси тіла. Слід додати ще й те, що воно має гарне співвідношення ціна-ефективність. Цей вид лікування є найкращим кандидатом для лікування морбідного ожиріння.

Література

- [1] Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T. J. Cole, M. C. Bellizzi, K. M. Flegal [et al.] // *BMJ*. - 2000. - V. 320, I. 7244. - P. 1240-1243.
- [2] Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // *Lancet*. - 2014. - V. 384, I. 9945. - P. 766-781.
- [3] A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. S. Lim, T. Vos, A. D. Flaxman [et al.] // *The Lancet*. - 2012. - V. 380, I. 9859. - P. 2224-2260.
- [4] Lifestyle intervention for improving school achievement in overweight or obese children and adolescents / A. Martin, D. H. Saunders, S. D. Shenkin [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2014. - V. 3. - CD009728.
- [5] Shaw K. A. Psychological interventions for overweight or obesity / K. A. Shaw, P. O'Rourke, C. Mar // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2015. - V. 2. - CD003818.
- [6] Surgery for weight loss in adults / J. L. Colquitt, K. Pickett, E. Loverman [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2014. - V. 8. - CD003641.
- [7] Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight / R. S. Padwal, D. Rucker, S. K. Li [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2003. - V. 4. - CD004094.
- [8] Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years / L. Al-Khudairy, E. Loveman, J. L. Colquitt [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2017. - V. 6. - CD012691.
- [9] Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis / R. Khera, M. H. Murad, A. K. Chandar [et al.] // *JAMA*. - 2016. - V. 315, I. 22. - P. 2424-2434.
- [10] The comprehensive summary of surgical versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J. Cheng, J. Gao, X. Shuai [et al.] // *Oncotarget*. - 2016. - V. 7, I. 26. - P. 39216-39230.
- [11] Clinical and cost effectiveness of surgery for morbid obesity: a systematic review and economic evaluation / A. Clegg, J. Colquitt, M. Sidhu [et al.] // *International Journal of Obesity*. - 2003. - V. 27. - P. 1167-1177.
- [12] Neovius M. Cost-effectiveness of pharmacological anti-obesity treatments: a systematic review / M. Neovius, K. Narbro // *International Journal of Obesity*. - 2008. - V. 32. - P. 1752-1763.
- [13] The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review / E. Loveman, G. K. Frampton, J. Shepherd [et al.] // *Health Technol Assess*. - 2011. - V. 15, I. 2. - P. 1-182.

Comparative effectiveness of interventions for treatment of overweight and obesity

Bezsheiko V.¹

¹Journal Editor

Abstract

Overweight and obesity are amongst most common problems of our time and have a significant negative impact on somatic health. Recently have been published several systematic reviews and meta-analysis that evaluated the effectiveness of various methods for overweight and obesity treatment. These studies are not yet included in the clinical guidelines, but might contain important results.

Keywords: obesity, overweight, treatment, meta-analysis, diet, physical activity