

ADAPTUOTAS SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS: LYGINAMASIS CHIRURGINIŲ METODŲ VEIKSMINGUMAS GYDANT NUTUKIMĄ SANTRAUKA

Sveikatos technologijos vertinimo (toliau – STV) metodika. Sveikatos priežiūros technologijų vertinimas (STV) „Lyginamasis chirurginių metodų veiksmingumas gydant nutukimą“ yra Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo (EUnetHTA) narių – NIPHNO (Norvegija), HIQA (Airija), GOG (Austrija), AQuAS (Ispanija), HAS (Prancūzija) ir VASPVT (Lietuva) – jungtinio vertinimo „Surgical procedures for treatment of obesity“ adaptavimas Lietuvos kontekstui pagal EUnetHTA metodikas. Vertinimo elementų parinkimas grindžiamas STV šerdinio modelio (*angl.* Core model) taikymu greitajam STV vertinimui (versija 4.2) (*angl.* „HTA Core Model Application for Rapid REA Assessments“).

Į vertinimą įtrauktos Cochrane sisteminės literatūros apžvalgos sisteminė literatūros paieška vykdyta iki 2013 m. lapkričio mėn., todėl buvo nuspręsta, jog šio vertinimo sisteminė literatūros paieška (dviejų etapų) apėmė laikotarpį nuo 2013 m. iki 2020 m. gegužės mėn. Pirmojo etapo sisteminės literatūros paieškos tikslas buvo rasti sisteminės literatūros apžvalgas ir sveikatos technologijų vertinimus, paieška vykdyta šiose duomenų bazėse – Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase (Ovid), Epistemonikos, Medline (Ovid), Prospero, Web of Science. Antrojo etapo sisteminės literatūros paieškos tikslas buvo rasti tinkamus randomizuotus kontroliuojamus tyrimus, paieška vykdyta šiose duomenų bazėse – Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase (Ovid), Medline (Ovid), Web of Science. Iš viso į vertinimo analizę įtraukti 28 randomizuoti kontroliuojami tyrimai (70 mokslinių publikacijų).

Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas. Nutukimas yra lėtinė, kompleksinė, progresuojanti liga, kuriai būdingas perteklinis riebalinio audinio susikaupimas, dėl kurio gali atsirasti įvairių organų pažeidimų bei neigiamų metabolinių, biomechaninių ir psichosocialinių pasekmių. Ryšys tarp tam tikrų rizikos veiksnių ir individualios nutukimo rizikos labai skiriasi priklausomai nuo asmens, tačiau pagrindinė nutukimo priežastis yra nuolatinis teigiamas energijos balansas, t.y. per didelis (didesnis nei būtina organizmo energijos poreikiams patenkinti) kalorijų suvartojimas ilgą laiką. Nutukimo vertinimui klinikinėje praktikoje paprastai naudojami antropometriniai matavimai, tokie kaip kuno masės indeksas (KMI), apskaičiuojamas pagal asmens svorį ir ūgį, bei juosmens apimtis. Pasaulio sveikatos organizacija nustatė antsvorio ir nutukimo KMI kategorijas, atitinkamai 25–29,9 kg/m² ir ≥30 kg/m², o Europos nutukimo tyrimų asociacija siūlo nutukimo klasifikaciją papildyti 3 aspektais: etiologija, nutukimo laipsniu ir rizika sveikatai.

Nutukimo simptomai kiekvienam žmogui skiriasi ir labai priklauso nuo su nutukimu susijusių gretutinių ligų buvimo ir sunkumo. Antsvoris ar nutukimas turi įtakos daugelio ligų atsiradimui ir progresavimui, pavyzdžiui antro tipo cukrinis diabetas (2 tipo CD), širdies ir kraujagyslių ligos (pvz., insultas, koronarinė širdies liga), kvėpavimo sutrikimai (pvz., obstrukcinė miego apnėja), raumenų ir kaulų sistemos ligos (pvz., osteoartritas), su nutukimu susiję vėžiai

(pvz., krūties, virškinimo trakto, inkstų), taip pat ir psichologinis poveikis, įskaitant žemą savigarbą, žemą pasitikėjimo lygį, izoliacijos ar stigmatizacijos jausmas. Nutukimo poveikis neapsiriboja blogėjančia gyventojų sveikata ir didėjančiu sveikatos priežiūros paslaugų naudojimu; neigiamos nutukimo pasekmės taip pat brangiai kainuoja dėl prarasto asmens produktyvumo, trumpesnės gyvenimo trukmės, didėjančios negalios. Apskaičiuota, kad 2017 m. atsvaris ir nutukimas visame pasaulyje sukėlė 4,7 mln. mirčių (2,3 mln. vyrų ir 2,4 mln. moterų), o dėl atsvario ir nutukimo negalios koreguoti gyvenimo metai (DALY) vyrams ir moterims atitinkamai buvo 77,0 mln. ir 70,7 mln. Remiantis dabartinėmis epidemiologinėmis tendencijomis, 2020–2050 m. EBPO šalys išleis 8,4% savo sveikatos priežiūros biudžeto komplikacijų ir gretutinių ligų, susijusių su atsvariu ir nutukimu, gydymui.

Tikslinė pacientų grupė. STV tikslinė populiacija yra suaugę (18 m. amžiaus ir vyresni) vyrai ir moterys, kuriems nustatytas nutukimas – $KMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ arba $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ir yra gretutinių ligų (pvz., hipertenzija, diabetas). Apskaičiuota, kad 2016 m. suaugusiųjų nutukimo paplitimas buvo 24%, o tai atitinka maždaug 50 milijonų daugiau nei 2010 m. Didelį susirūpinimą kelia tai, kad didėja ne tik nutukusių žmonių dalis, tačiau ir nutukimo laipsnis (klasė) tarp jau nutukusių asmenų. Lietuvoje nutukimas (pagal TLK-10-AM: E66) 2018–2019 m. nustatytas (sergančių asmenų skaičius, t.y., ligotumas) buvo 56–63 tūkst. (19,97–22,57 atv./ 1000 gyv.).

Technologijų aprašymas. Bariatrinė (nutukimo) chirurgija yra virškinamojo trakto anatomijos ir fiziologijos pakeitimas, taikant įvairius chirurginius metodus, kuriuo siekiama reikšmingo ir ilgalaikio svorio netekimo bei su per dideliu svoriu susijusių gretutinių ligų (pvz., 2 tipo CD) simptomų pagerėjimo ar visiško pasveikimo. Į vertinimą įtrauktos ir analizuojamos visos bariatrinės operacijos, kurios šiuo metu atliekamos nutukimo gydymo tikslais, ir su jomis susijusios komplikacijos. Alternatyvi technologija gali būti bet kuri kita bariatrinė chirurginė procedūra.

Po bariatrinų procedūrų paciento kūno masė mažėja, nes yra sumažinamas skrandžio tūris, sukeliama maistinių medžiagų malabsorbcija arba dėl šių dviejų veikimo metodikų derinio. Be struktūrinių virškinamojo trakto pokyčių, po bariatrinų procedūrų pasikeičia ir medžiagų apykaita bei hormonų sistemos veikla, o tai padeda gydyti lėtines ligas, kurių nepavyksta sėkmingai valdyti nechirurginiais metodais. Nors šiuo metu nėra vienos procedūros, kuri būtų laikoma auksiniu standartu, Europos šalyse, pacientams, kurie siekia reikšmingo ir ilgalaikio svorio netekimo bei su per dideliu svoriu susijusių gretutinių ligų kontrolės, dažniausiai atliekamos pakraštinės skrandžio rezekcijos ir Roux-en-Y skrandžio ir tuščiosios žarnos apylankos operacijos.

Sveikatos priežiūros įstaigose, teikiančiose bariatrinės chirurgijos paslaugas (priešoperacinė, operacinė, pooperacinė priežiūra), visa įranga ir patalpos turi būti tinkamos didelio svorio asmenims, siekiant užtikrinti pacientų ir personalo saugumą. Stengiantis kiekvienam pacientui parinkti tinkamiausią bariatrinę procedūrą, atsižvelgiama į paciento ligos istoriją ir klinikinę būklę, konkrečios procedūros rizikos ir naudos santykį bei daugiadisciplininės specialistų komandos rekomendacijas. Nors chirurginės manipuliacijos virškinamajame trakte yra susijusios su perteklinio svorio kritimu ir teigiamais metaboliniais pokyčiais (pvz., 2 tipo CD remisija ar pagerėjimas), vis dėlto, dėl struktūrinių ir funkcinių virškinamojo trakto bei neurohormoninių pokyčių, sudėtingesnės operacijos gali būti susijusios ir su didesne pooperacinių komplikacijų rizika. Norint pasiekti gerų bariatrinės chirurgijos procedūrų rezultatų reikalinga kvalifikuotų sveikatos priežiūros specialistų komanda, tinkamos priemonės ir aplinka, profesionalus priešoperacinis paciento įvertinimas bei stebėseną pooperaciniu periodu.

Saugumo vertinimas. Į šį vertinimą įtrauktuose tyrimuose nėra pakankamai duomenų (įrodymų), kad būtų galima tinkamai palyginti visų bariatrinų chirurginių procedūrų, kurios analizuojamos vertinime, saugumo aspektą. Nors įtrauktuose tyrimuose nurodoma daug įvykusių nepageidaujamų įvykių, tačiau naudojamos skirtingos šių įvykių klasifikavimo metodikos ir pranešimo būdai, todėl bandymai juos analizuoti tampa sunkiai įgyvendinamais. Vis dėlto, kai

kurie nepageidaujami įvykiai (*de novo* atsiradusi gastroezofaginio reflukso liga (GERL), sunkaus laipsnio GERL, problemos su skrandžio žiedu (juosta), mitybos nepakankamumas, baltymų trūkumas, dėl kurio reikalingas hospitalizavimas arba konversijos operacija (papildoma kito tipo bariatrinė operacija) pakankamai plačiai aprašyti tyrimuose ir buvo įtraukti į kiekybinę analizę.

Apibendrinus į vertinimą įtrauktų randomizuotų kontroliuojamų tyrimų duomenis galima teigti, jog didesnė rizika (12 kartų didesnė), kad pasireikš GERL arba dėl GERL bus reikalinga konversijos operacija yra tiems pacientams, kuriems atlikta pakraštinė skrandžio rezekcijos operacija, lyginant su pacientais, kuriems atlikta Roux-en-Y skrandžio ir tuščiosios žarnos apylankos operacija (RYGB). Taip pat didesnė rizika, jog bus reikalinga kito tipo bariatrinė operacija dėl nepakankamo svorio kritimo yra pacientams, kuriems atlikta skrandžio žiedo (juostos) operacija, bet ne tiems pacientams, kuriems atlikta RYGB. Malabsorbcinės bariatrinės procedūros (BPD-DS, D-RYGB ir OAGB) jas lyginant su RYGB yra susijusios su didesne maisto medžiagų trūkumo rizika. Daugelio kitų nepageidaujamų įvykių nestandartizuota klasifikacija ir pateikimas neleido atlikti išsamios analizės. Be to, svarbu paminėti, jog dauguma įrodymų buvo iš tyrimų, kurių šališkumo (neatsiktinių) klaidų tikimybė įvertinta kaip labai aukšta.

Nebuvo rasta ir duomenų, kurie padėtų atsakyti į klausimus, kaip keičiasi, jeigu keičiasi, nepageidaujamų įvykių sudėtingumas ar dažnis priklausomai nuo skirtingų aplinkybių (skirtinga pacientų nutukimo klasė, didesnės ir mažesnės sveikatos priežiūros įstaigos, kuriose atliekamos bariatrinės operacijos) bei kokiems pacientams kyla didžiausia nepageidaujamų įvykių grėsmė, atliekant vertinime analizuojamas bariatrines procedūras.

Klinikinio efektyvumo vertinimas. Bariatrinių operacijų klinikinio efektyvumo palyginimas atliktas susistemintus mokslinių straipsnių (randomizuotų kontroliuojamų tyrimų) rezultatus apie mirštamumą (išgyvenamumą) po atliktos operacijos, santykinį poveikį masės pokyčių matavimo bei diabeto būklės rodikliams, nutukimo progresavimą ir gretutinių ligų vystymąsi, gyvenimo kokybę.

Trijų tyrimų rezultatuose aprašytos iš viso 4 ankstyvos mirties (<30 dienų po atliktos operacijos) atvejai (vienas plaučių embolijos atvejis po BPD-DS operacijos, du atvejai po RYGB operacijos dėl chirurginių komplikacijų ir kilusios infekcijos bei daugybinio organų nepakankamumo, vienas atvejis dėl daugybinio organų nepakankamumo po B-RYGB operacijos).

Kūno masės pokyčių matavimo rodikliai buvo apibendrinti praėjus 2–5 metams po operacijos ir parodė iš esmės panašų atskirų bariatrinių operacijų poveikį kūno masės matavimo rodikliams, tačiau nė viena chirurginė procedūra nepasirodė pranašesnė už RYGB. Diabeto būklės rodikliai buvo apibendrinti praėjus 2–10 metų po bariatrinės operacijos, tačiau skirtumai tarp skirtingų bariatrinių operacijų nereikšmingi.

Apibendrinti duomenys rodo, kad bariatrinių operacijų santykinis poveikis nutukimo progresavimui ir gretutinių ligų pablogėjimui yra nevienareikšmis. Didesnė nepakankamo svorio metimo ir konversijos operacijos rizika yra po AGB operacijos nei po RYGB ($p=0,02$), o vidutinis svorio grįžimas po AGB operacijos praėjus 2 metams buvo apie 6,5 kg ($\pm 6,8$ kg), po RYGB – 6,8 kg ($\pm 7,4$ kg). Tarp SG ir RYGB operacijų statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo vertinant gretutinių ligų būklę, tačiau keliems pacientams pablogėjo 2 tipo CD kontrolė (3 pacientams po SG operacijos bei 4 pacientams po RYGB) ir hipertenzijos valdymas (4 pacientams po SG operacijos bei 3 pacientams po RYGB), o diabeto būklė išliko nepakitusi 46,8% pacientų (22/47) po SG operacijos bei 38,8% (19/49) pacientų po RYGB operacijos. Didesnė sunkaus GERL (tiek esamo, tiek *de novo*) tikimybė, kai reikia konversijos operacijos, yra po SG operacijos nei po RYGB.

Remiantis į vertinimą įtrauktais tyrimais, nebuvo įmanoma nustatyti bariatrinių operacijų santykinio poveikio kardiovaskulinių ligų rizikai dėl nepakankamo duomenų kiekio, tačiau tyrimų, kuriuose BPD-DS arba BPD operacijos buvo lyginamos su RYGB, rezultatai nuosekliai parodė didesnę BPD-DS poveikį dislipidemijos valdymui pacientams, kurių $KMI > 50$ kg/m² (super nutukimas), bet jokio arba mažą poveikį kraujospūdžio rodiklių valdymui.

Mažiau nei pusė visų į vertinimą įtrauktų tyrimų (11 iš 28 tyrimų) analizavo gyvenimo kokybės duomenis (praėjus 2–5 metams po bariatrinės operacijos), tačiau visų jų rezultatai parodė, kad po bariatrinės operacijos pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė; visgi skirtumas tarp įvairių operacijų yra nedidelis arba jo visai nėra.

Išvados.

1. Analizuojant įvairių bariatrinų chirurginių procedūrų saugumo aspektą, statistiškai reikšmingų skirtumų, vertinant daugelį komplikacijų (GERL simptomų stiprėjimas, de novo GERL, sunkaus laipsnio mikroelementų trūkumas), nebuvo rasta. Vis dėlto nustatyta, jog didesnė rizika, kad pasireikš GERL arba dėl GERL bus reikalinga konversijos operacija, yra tiems pacientams, kuriems atlikta pakraštinė skrandžio rezekcijos operacija, bet ne tiems pacientams, kuriems atlikta Roux-en-Y skrandžio ir tuščiosios žarnos apylankos operacija. Taip pat didesnė rizika, jog bus reikalinga konversijos operacija dėl nepakankamo svorio kritimo, yra pacientams, kuriems atlikta skrandžio žiedo (juostos) operacija, bet ne tiems pacientams, kuriems atlikta RYGB.
2. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp skirtingų bariatrinų operacijų nebuvo (arba skirtumai nereikšmingi) vertinant mirštamumo ir gretutinių ligų (2 tipo CD, hipertenzija, hiperlipidemija) būklės rodiklius. Kūno masės pokyčių matavimo rodikliai, apibendrinti praėjus 2–5 metams po operacijos, parodė iš esmės panašų atskirų bariatrinų operacijų poveikį kūno masės matavimo rodikliams, tačiau nė viena chirurginė procedūra nepasirodė pranašesnė už RYGB.
3. Nutukimas gali turėti neigiamų fizinių ir psichosocialinių pasekmių, tačiau bariatrinė operacija padėjo pacientams pasiekti geresnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, nors tyrimų rezultatai parodė, kad gyvenimo kokybės rodiklių skirtumas tarp skirtingų bariatrinų operacijų yra nedidelis arba jo visai nėra.

Rekomendacija.

Randomizuotų kontroliuojamų tyrimų, kuriuose analizuojamos įvairios bariatrinės chirurginės procedūros, yra daug, tačiau susiduriama su tyrimų kokybės problemomis: didelis tyrimų heterogeniškumas, daugybė skirtingų palyginimų, skirtingos klasifikavimo metodikos bei skirtingas kai kurių rodiklių aprašymas (gretutinių ligų pagerėjimo ir pablogėjimo (atkryčio) apibrėžimai, nepageidaujami įvykiai). Siekiant palengvinti duomenų interpretavimą ir analizę bei geriau įvertinti bariatrinų operacijų veiksmingumą, reikalingi aukštos kokybės tyrimai, leidžiantys palyginti šio gydymo poveikį nepageidaujamų įvykių, kūno masės pokyčių bei gretutinių ligų rodikliams, tad būtina siekti nustatytų standartų šioje tyrimų srityje.