

# Безпека застосування тестостерон-замісної терапії по відношенню до серцево-судинної системи

У статті представлено коментарі до дослідження TRVERSE\*, яке оцінювало ризик виникнення довгострокових серцево-судинних подій у чоловіків із гіпогонадизмом, що застосовують тестостерон-замісну терапію.

**Ключові слова:** гіпогонадизм, тестостерон, тестостерон-замісна терапія, основні несприятливі серцево-судинні події.

На сьогодні відсутні дані потужних рандомізованих досліджень щодо довгострокової ефективності та безпеки тестостерон-замісної терапії (ТЗТ) у чоловіків середнього і старшого віку, які мають вікове зниження рівня тестостерону.

У березні 2015 року Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) дійшло висновку про можливе підвищення ризику серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із застосуванням ТЗТ. Це призвело до змін маркування у США всіх препаратів тестостерону, що відпускаються за рецептом, щоб звернути увагу на ймовірне підвищення ризику серцевих нападів та інсультів, пов'язаних із використанням зазначених лікарських засобів. Від виробників схвалених продуктів тестостерону вимагалось провести добре сплановане клінічне дослідження для вирішення питання про довгострокову безпеку ТЗТ.

\* Детальна інформація представлена в оригіналі: Lincoff A.M. et al. TRVERSE Study Investigators. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. N Engl J Med. 2023 Jul 13;389(2):107-117.

У відповідь на вимогу FDA було розроблено дослідження з оцінювання тривалої ефективності й безпеки ТЗТ щодо серцево-судинних подій у чоловіків із гіпогонадизмом (TRVERSE), профінансоване консорціумом виробників препаратів для ТЗТ на чолі з AbbVie у США.

## Дизайн дослідження

Дослідження IV фази, багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване, дослідження не меншої ефективності в паралельних групах.

## Пацієнти

Чоловіки середнього та старшого віку, від 45 до 80 років, із наявними серцево-судинними захворюваннями або високим ризиком їх виникнення.

## Критерії включення

Повідомлення пацієнта про один або більше симптомів гіпогонадизму (зниження сексуального потягу, або лібідо; послаблення спонтанної ерекції; зниження енергії або втоми; низький або депресивний настрій; втрата пахвового чи

лобкового волосся або зменшення кількості процедур гоління; припливи).

Симптоми гіпогонадизму в учасників дослідження були лабораторно підтверджені: рівень тестостерону в сироватці крові натще серце становив <300 нг/дл (10,4 нмоль/л) на основі двох надійних вимірювань.

## Критерії виключення

- Вроджений або тяжкий гіпогонадизм – рівень тестостерону <100 нг/дл (3,5 нмоль/л)
- Рак передміхурової залози або вузли у тканині передміхурової залози в анамнезі
- Підвищений рівень простат-специфічного антигену >3,0 нг/мл
- Тромбофілія, неспровокований тромбоз глибоких вен або емболія легеневої артерії в анамнезі
- Поліцитемія (гематокрит  $\geq 54\%$ )
- Неконтрольована серцева недостатність, гіпертонія або діабет
- Неконтрольований серйозний психічний розлад або ризик суїциду
- Гострий коронарний синдром, інсульт або коронарна чи периферична ревазуляризація за останні 4 місяці
- Лікування препаратами тестостерону або андрогенними стероїдами протягом останніх 6 місяців

наступного: (1) смерть від серцево-судинних причин, (2) нефатальний інфаркт міокарда, (3) нефатальний інсульт.

Критерій не меншої ефективності вимагав верхньої межі відношення ризиків (ВР) <1,5 для 95% довірчого інтервалу (ДІ) серед пацієнтів, які отримували щонайменше одну дозу тестостерону або плацебо.

## Результати

• Пацієнти отримували лікування протягом 21,7 $\pm$ 14,1 місяця і знаходилися під спостереженням протягом 33,0 $\pm$ 12,1 місяця (середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення).

• Загалом 61,4 і 61,7% пацієнтів припинили лікування в групах ТЗТ і плацебо відповідно.

• Первинна серцево-судинна кінцева точка спостерігалася у 182 (7,0%) пацієнтів у групі, яка отримувала тестостерон, та у 190 (7,3%) чоловіків у групі плацебо (ВР 0,96; 95% ДІ 0,78-1,17;  $p < 0,001$  для не меншої ефективності) (рисунк).

• Згідно з аналізом, у чоловіків із гіпогонадизмом і наявними серцево-судинними захворюваннями або високим ризиком їх виникнення ТЗТ не поступалася плацебо у частоті настання ОНСП.

• Не було виявлено жодних клінічно значущих відмінностей між групами лікування щодо частоти настання вторинних серцево-судинних подій, пов'язаних із безпекою, або окремих компонентів ОНСП.

## ПРОСТІЙ І ФІЗІОЛОГІЧНИЙ\* СПОСІБ ВІДНОВЛЕННЯ НОРМАЛЬНОГО РІВНЯ ТЕСТОСТЕРОНУ\*\*

- 1 ГЕЛЮ МІСТИТЬ 16,2 МГ ТЕСТОСТЕРОНУ
- КОЖНЕ НАТИСКАННЯ ПОМПИ ДОСТАВЛЯЄ 1,25 Г ГЕЛЮ – 20,25 МГ ТЕСТОСТЕРОНУ
- РЕКОМЕНДОВАНА ДОЗА – 2,5 Г ГЕЛЮ 1 РАЗ НА ДОБУ, ЩО ВІДПОВІДАЄ ДВОМ НАТИСКАННЯМ ПОМПИ (40,5 МГ ТЕСТОСТЕРОНУ)

### 1 НАТИСКАННЯ 1,25 Г ГЕЛЮ



20,25 МГ ТЕСТОСТЕРОНУ

КІЛЬКІСТЬ НАТИСКАНЬ	КІЛЬКІСТЬ ГЕЛЮ	КІЛЬКІСТЬ ТЕСТОСТЕРОНУ, ЩО НАНОСИТЬСЯ НА ШКІРУ (МГ)
1	1,25	20,25
2	2,5	40,5
3	3,75	60,75
4	5,0	81,00

## АНДРОЖЕЛЬ® – СВІТОВИЙ ЛІДЕР СЕРЕД ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ ПРОДУКТІВ ТЕСТОСТЕРОНУ\*\*\*

Гель для зовнішнього застосування.

Основні фізико-хімічні властивості прозорий або злегка опалесцюючий безбарвний гель із спиртовим запахом.

### ПОКАЗАННЯ:

Замісна гормональна терапія тестостероном у дорослих чоловіків з гіпогонадизмом, якщо його дефіцит підтверджений клінічним перебігом і лабораторними тестами.

### ПРОТИПОКАЗАННЯ:

Діагностований або підозрюваний рак передміхурової залози або рак грудних залоз. Підвищена чутливість до тестостерону або до будь-якого іншого компонента препарату.

### СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ:

Рекомендована доза становить 2 натискання дозуючого пристрою (40,5 мг тестостерону) 1 раз на добу, бажано в один і той же самий час, вранці. Додаткова доза може регулюватися лікарем індивідуально для кожного пацієнта залежно від клінічного ефекту і результатів лабораторного контролю, але не має перевищувати 4 натискання дозуючого пристрою (81 мг тестостерону) на добу.

Гель слід наносити пацієнтам самостійно на чисту, суху, здорову шкіру на обох плечах та верхніх частинах рук.

Гель слід наносити легкими руками, розмазуючи його по шкірі тонким шаром. Гель не слід витирати у шкіру. Дати висохнути протягом принаймні 3–5 хвилин, перш ніж одягатися. Після нанесення гелю вимити руки водою з милом та прикрити місце нанесення одягом після того, як гель висохне.

### СКЛАД:

testosterone; гель для зовнішнього застосування. 1 г гелю містить тестостерону 16,2 мг; допоміжні речовини: ізопропілмірилат, етанол 96%, карбомер (карбопол 980), натрію, гідроксид 0,1 N, вода очищена.

\*. Bruno Lunenfeld & Michael Oettel. Therapeutic potential of testosterone gels. Aging Health 2009; 5 (2): 227-245

\*\*У чоловіків із підтвердженим гіпогонадизмом. \*\*\*У натуральному та грошовому вираженні за підсумками MAT Q2 2022.

Based on internal analysis by Besins Healthcare Monaco using data from the following source: IQVIA MIDAS® for the time period Q2 2022, 2022, 75 countries. – Standard Units, Counting Units, USD MNF (i.e. US dollars at the exchange rates in effect at the time), EUR PUB (i.e. Euros at the exchange rates in effect at the time) & LEU MNF (i.e. Euro fixed quarter exchange rate) – Molecule List = TESTOSTERONE, reflecting estimates of real-world activity.

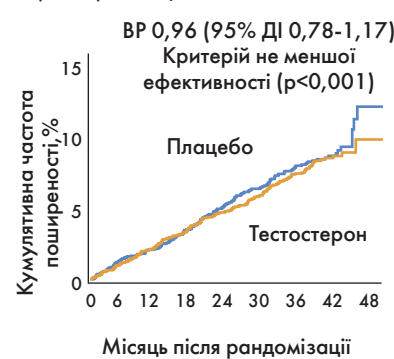
Інструкція для медичного застосування препарату РП № UA / 5301/01/02 від 06.04.2020 р.

ІНФОРМАЦІЯ СТОСУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО ПАЦІЄНТІВ, КОТРИМ АНДРОЖЕЛЬ БУВ ПРИЗНАЧЕНИЙ ЛІКАРЕМ.

У чоловіків із гіпогонадизмом і наявними серцево-судинними захворюваннями або високим ризиком їх виникнення **замісна терапія тестостероном не поступалася плацебо щодо частоти настання ОНСП.**

5246 чоловіків віком від 45 до 80 років, які або вже мали серцево-судинні захворювання, або мали високий ризик їх виникнення і повідомили про симптоми гіпогонадизму та мали два вимірювання рівня тестостерону натще <300 нг/дл. Пацієнти були рандомізовані на прийом Андрожелю 1,62% або плацебо (1:1).

Середня ( $\pm$  стандартне відхилення) тривалість лікування становила 21,7 $\pm$ 14,1 місяця.



**Первинна кінцева точка безпеки щодо серцево-судинних подій (ОНСП):** час від рандомізації до першої появи будь-якого компонента ОНСП: сукупності нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або смерті внаслідок серцево-судинних причин

Lincoff A.M. et al. TRVERSE Study investigators Cardiovascular Safety of Testosterone Replacement Therapy N Engl J Med 2023 Jul 13;389(2):107-117

**Рис. Результати дослідження TRVERSE: порівняння показників первинної кінцевої точки щодо виникнення ОНСП між групами лікування**

Рандомізацію проводили у співвідношенні 1:1 для щоденного застосування 1,62% тестостерон-вмісного гелю Андрожель (n=2596) або відповідного плацебо (n=2602).

Первинною серцево-судинною кінцевою точкою був час від рандомізації до першої появи будь-якого компонента основних несприятливих серцево-судинних подій (ОНСП), який визначався як комбінація

## Значення для клінічної практики

• Результати дослідження TRVERSE надають переконливі докази кардіоваскулярної безпеки ТЗТ у чоловіків середнього та старшого віку із гіпогонадизмом, навіть з установленими серцево-судинними захворюваннями або кількома факторами ризику виникнення несприятливих серцево-судинних подій.