

Визначний час для тестостерон-замісної терапії

Минулий рік ознаменувався появою довгоочікуваних результатів дослідження американських науковців стосовно серцево-судинної безпеки тестостерон-замісної терапії у чоловіків із гіпогонадізмом TRAVERSE. Згодом були оприлюднені результати аналізу в додаткових підгрупах дослідження, які стосувалися впливу такої терапії на стан передміхурової залози, ризик раку простати, показники анемії та інші кінцеві точки. Важливість даної інформації для практикуючих урологів, сексологів, лікарів первинної ланки важко переоцінити. На широко відомому науково-освітньому інтернет-ресурсі Medscape вийшло інтерв'ю з одним із провідних авторів дослідження, визнаним фахівцем у сфері сексуальної медицини, президентом Товариства сексуальної медицини Північної Америки, професором урології Медичного коледжу Бейлора (США) Мохітом Кхерою, у якому він розповідає, якою має бути тактика ведення таких хворих з урахуванням отриманих нових даних. Практична значимість представленої інформації визначається тим, що питання були сформульовані практикуючим лікарем-урологом, фахівцем із сексуальної медицини Рейчел Рубін. **Ключові слова:** гіпогонадізм, тестостерон-замісна терапія, TRAVERSE, серцево-судинні захворювання, рак передміхурової залози, анемія.



М. Кхера

Р. Рубін: Для мене велика честь мати можливість обговорити важливі новини стосовно застосування тестостерону з таким видатним фахівцем, пане Мохіт Кхера. Розкажіть нам про дуже цікаві результати, які щойно з'явилися.

М. Кхера: Це, мабуть, найцікавіший час для тестостерону. Нещодавно ми опублікували результати найбільшого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження щодо застосування тестостерону з позицій безпеки для серцево-судинної системи і передміхурової залози (ПЗ), яке насправді є знаковою подією в наукових

колах. Причини, за яких виникла необхідність у цьому клінічному трайлі, — наявність певних пересторог при призначенні тестостерону, пов'язаних із можливими ускладненнями з боку серцево-судинної системи. До 2010 року наявні дослідження припускали, що тестостерон може захищати від серцево-судинних захворювань (ССЗ), не підвищуючи при цьому ризик несприятливих кардіоваскулярних подій. Упродовж 2010-2014 років з'явилось чотири дослідження, які вказували на підвищений ризик серцево-судинних подій. Ці дослідження мали багато обмежень: вони

не були рандомізованими або плацебо-контрольованими. Тим не менш у вересні 2014 року експерти FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю продуктів харчування і медикаментів США. — *Ред.*) зробили заяву стосовно необхідності подальшого дослідження цього питання та проведення відповідних клінічних випробувань. Після скликання з цього приводу наради експертів відбулися наступні важливі речі.

У 2015 році були ініційовані зміни на етикетках (в інструкціях) усіх препаратів тестостерону, обґрунтовані неможливістю оцінки клінічної безпеки довгострокового застосування тестостерону. Було вказано на необхідність більш масштабних досліджень, оскільки немає остаточних даних про те, чи безпечний тестостерон із позицій ССЗ.

Другою важливою подією стало те, що FDA висунуло вимогу до фармацевтичних компаній — виробників тестостерону стосовно проведення масштабних клінічних випробувань із метою отримання доказів безпечності його застосування. Саме тому у 2015 році стартувало дослідження TRAVERSE (*The Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men — замісна терапія тестостероном для оцінки довгострокових судинних подій та ефективності у чоловіків із гіпогонадізмом. — Ред.*). У цьому плацебо-контрольованому дослідженні взяли участь понад 5,2 тис. чоловіків, які були рандомізовані за призначенням тестостерону (у формі гелю) або плацебо. Критеріями включення були: низький рівень тестостерону (<300 нг/дл) і наявні симптоми гіпогонадізму. Ключовим моментом було те, що всі включені в дослідження чоловіки вже мали ССЗ або принаймні три з восьми факторів ризику ССЗ, такі як гіпертонія, цукровий діабет (ЦД) і метаболічний синдром. Дослідження розпочалося у травні 2018 року і завершилося в лютому 2022 року. Наразі я із задоволенням хочу представити вам результати чотирьох досліджень, які вже опубліковані.

Первинною кінцевою точкою був час до настання серцево-судинних подій (інфаркт міокарда або інсульт). Вторинним результатом був ризик розвитку раку ПЗ високого ступеня, а третинним — будь-якого раку ПЗ або втручання (медикаментозного чи хірургічного) із приводу доброякісної гіперплазії ПЗ (ДГПЗ). Усім пацієнтам проводили оцінку за Міжнародною шкалою простатичних симптомів (IPSS) для виявлення клінічних проявів із боку сечовипускання. Перевагою цього дослідження була й оцінка інших вторинних результатів, таких як сексуальна активність та еректильна дисфункція, анемія, ЦД і переломи кісток. Багато із цих результатів дослідження ще не опубліковані.

У чоловіків, які отримували гель тестостерону, рівень тестостерону в крові підвищувався приблизно на 148 нг/дл, до 400 нг/дл. У групі плацебо рівень тестостерону наприкінці дослідження збільшився приблизно на 14 нг/дл, що є незначним підвищенням. Але основна ідея полягає в тому, що не було відмічено підвищеного ризику серцево-судинних подій.

У цьому дослідженні звернули на себе увагу три моменти. По-перше, спостерігалось незначне збільшення тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) (0,5% у групі плацебо проти 0,9% у групі тестостерону). По-друге, чоловіки, які приймали тестостерон, мали підвищений ризик фібриляції передсердь (2,5% у групі плацебо проти 3,5% у групі тестостерону). І, по-третє, спостерігався підвищений ризик гострого пошкодження нирок (1,5% у групі плацебо проти 2,3% у групі тестостерону). Але слід зазначити, що з усього вищеперерахованого дослідники фіксували лише випадки ТЕЛА; інформація щодо інших подій була отримана лиш на підставі самозвітів від пацієнтів. Але це те, що є. Це те, що стосується власне дослідження серцево-судинної безпеки.

Другою важливою складовою TRAVERSE було дослідження сексуальної функції, у якому 1000 пацієнтів були рандомізовані за прийомом гелю тестостерону або плацебо. Первинним результатом було підвищення сексуальної активності, вторинними результатами — покращення еректильної функції та лібіді. Було встановлено, що тестостерон

Р. Рубін: Можливо, почнімо з великої статті у журналі *The New England Journal of Medicine*?

М. Кхера: «Велике» дослідження стосувалося серцево-судинного

ПРОСТИЙ І ФІЗІОЛОГІЧНИЙ* СПОСІБ ВІДНОВЛЕННЯ НОРМАЛЬНОГО РІВНЯ ТЕСТОСТЕРОНУ**

- 1Г 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 гіпогонадізмом, 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. Добова 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 втирати у шкіру. Дати висохнути протягом принаймні 3–5 хвилин, перш ніж одягатися. Після нанесення гелю вмити 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 (карбоніл 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 гіпогонадізмом. *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 № ЦА / 5301/01/02 від 06.04.2020 р.

ІНФОРМАЦІЯ СТОСУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО ПАЦІЄНТІВ, КОТРИМ АНДРОЖЕЛЬ БУВ ПРИЗНАЧЕНИЙ ЛІКАРЕМ.



АНДРОЖЕЛЬ

Тестостерон
Гель для зовнішнього
застосування
16,2 мг/гBESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

у якості монотерапії не покращує еректильну функцію. Але такий висновок був очікуваним, адже це зазначається в рекомендаціях Американської урологічної асоціації (AUA). Хоча тестостерон не впливає на еректильну функцію, його призначення значно посилює сексуальну активність і лібідо. І те, що порадувало в даному дослідженні – тестостерон покращував лібідо, і цей ефект зберігався до 24 місяців.

Зовсім нещодавно були оприлюднені результати підгрупи дослідження TRAVERSE стосовно раку ПЗ. Так, 5200 чоловіків були рандомізовані за прийомом гелю тестостерону або плацебо, а первинним результатом був рак ПЗ високого ступеня. Вторинним результатом було погіршення сечових симптомів, тобто показника за шкалою IPSS, потреба в хірургічному втручанні (наприклад, трансуретральна резекція ПЗ) або в медикаментозному лікуванні. Відповідно до отриманих результатів, не було виявлено підвищеного ризику раку ПЗ високого ступеня – жодного підвищеного ризику при будь-якому типі раку ПЗ. Фактично, було зафіксовано лише 23 випадки раку серед усіх 5200 учасників (11 у групі плацебо і 12 у групі лікування). Жодної суттєвої різниці не виявлено. І вперше у великому дослідженні продемонстровано відсутність підвищення ризику погіршення симптомів сечовипускання. Наразі в інструкції із застосування препаратів тестостерону міститься застереження, що на фоні прийому препарату можуть погіршитися симптоми сечовипускання. Результати цього дослідження показують, що це зовсім не так.

Останнє піддослідження було проведене у групі пацієнтів із супутньою анемією, у якому взяли участь 815 чоловіків. Основний результат полягав у тому, чи покращаються прояви анемії після прийому тестостерону. Через шість місяців було виявлено значне покращення у 41% пацієнтів, які приймали тестостерон, і 27% у групі плацебо. Для нас це не було великою новиною, адже у попередніх дослідженнях щодо тестостерону відмічено, що він може викликати еритроцитоз. Але в даному випадку насправді це корисний ефект, який варто використовувати. Таким чином можна допомогти пацієнтам із супутньою анемією, яка визначається як рівень гемоглобіну <12,7 г/дл.

Також очікуються фінальні результати ще в кількох досліджуваних підгрупах: переломи кісток, ЦД і депресія. Ми з нетерпінням чекаємо на них.

Р. Рубін: Що ж, це надзвичайно важливі новини такого масштабного і новаторського дослідження з терапії тестостероном. Важливо донести цю інформацію до практикуючих фахівців, які спостерігають таких пацієнтів тривалий час. Яким є головний take-home message, на вашу думку, для лікарів первинної ланки відповідно до отриманих даних?

М. Кхера: Вони повинні усвідомити, що тестостерон не збільшує ризик інфаркту чи інсульту. У 2015 році багато лікарів перестали призначати тестостерон, коли в інструкціях додалися зміни стосовно безпечності довготривалого призначення. Якщо ви запитаете їх, вони скажуть: «Я стурбований тим, що тестостерон може спричинити серцевий напад у мого пацієнта». Тепер ми знаємо, що це не так. Ми також знаємо,

що багато лікарів остерігаються призначати тестостерон через можливий ризик раку ПЗ. Тепер, завдяки проведеному такому широкомасштабному клінічному дослідженню, підтверджена відсутність зв'язку між призначенням тестостерону та збільшенням ризику розвитку раку ПЗ. Це дуже добре узгоджується з рекомендаціями AUA. У 2018 році експерти AUA припустили, що у чоловіків, які приймають тестостерон, немає підвищеного ризику розвитку раку ПЗ, і дане дослідження лише підтверджує цю думку.

Ще одним важливим моментом є те, що тестостерон як монотерапія не є найкращим засобом для лікування еректильної дисфункції. Ми знаємо, що він допомагає, якщо ви призначаєте інгібітор фосфодіестерази 5 (ІФДЕ-5) разом із тестостероном. Але тестостерон дійсно покращує лібідо. Тому у чоловіків із низьким лібідо застосування тестостерону як монотерапії може бути корисним.

Нарешті, тестостерон підвищує ймовірність розвитку еритроцитозу, і в деяких пацієнтів з анемією це може бути корисно. Це також було продемонстровано в дослідженні.

Р. Рубін: Лікарі завжди зважують ризику та переваги. У чому ви бачите переваги терапії тестостероном? І як це відчувають ваші пацієнти?

М. Кхера: Чудове запитання. Ключовим моментом є те, що пацієнти, у яких рівень тестостерону в нормі (не знижений), не отримують користі. Призначення тестостерону є доцільним у чоловіків із низьким рівнем цього гормону в сироватці крові. Типовими проявами, які свідчатимуть про ефективність такої терапії, є енергійність, покращення статевого потягу, еректильної функції, м'язової маси, сну, зменшення відкладень жиру, полегшення деяких видів депресії. Це основні симптоми, які ми спостерігаємо у пацієнтів. Як правило, чим нижчий рівень тестостерону на початку лікування, тим більш вираженим є покращення. Не всі пацієнти відзначають покращення за всіма цими показниками, але багато хто відчуває їх.

Р. Рубін: Часто лікарі дотримуються такої тактики: «Ми спочатку попрацюємо над оптимізацією способу життя. Якщо це не допоможе – можливо, вдасться вирішити проблему призначенням тестостерону? Це схоже на ситуацію «курка або яйце». Що ви думаєте з цього приводу?

М. Кхера: Я вважаю, що спосіб життя надзвичайно важливий. Я не кажу пацієнтам: або одне, або інше. Ми повинні застосовувати і те й інше одночасно. Я очікую від пацієнта дотримання чотирьох важливих складових: дієта, фізичні вправи, сон і зменшення стресу. У мене, як і в будь-кого на цій планеті, немає пігулки, яка була б сильнішою за дієту, фізичні вправи, сон і зменшення стресу. Жодної. Навіть якщо пацієнти обирають якусь одну опцію і зосереджуються на цьому, це змінює все їхнє життя. Тож я кажу їм: «Ідіть мені назустріч. Ви зосереджуєтесь на дієті, фізичних вправах, сні та зменшенні стресу, а я зосереджуюся на оптимізації вашого організму – так, щоб ви могли змінити свою дієту, фізичні вправи, сон та зменшити стрес.

Разом ми команда, але найкращий результат досягається, коли оптимізовано обидва напрямки».

Р. Рубін: Чи є якісь групи пацієнтів, призначення тестостерону яким викликає занепокоєння або протипоказано? Коли ви їм кажете, що не вважаєте це безпечним варіантом для них...

М. Кхера: Перш за все, тестостерон є природним контрацептивом. Тож якщо людина намагається зачати дитину або планує це, ви не маєте призначати тестостерон, оскільки він може спричинити олігозооспермію. Отже, це одна група пацієнтів. Водночас на основі дослідження TRAVERSE ми повинні принаймні визнати той факт, що існує дуже незначний підвищений ризик розвитку ТЕЛА при призначенні тестостерону. Про це слід повідомити хворих, які мають ТЕЛА в анамнезі. Важливо також поінформувати хворих, що на сьогодні ще замало даних стосовно такої терапії у пацієнтів із раком ПЗ в анамнезі – тих, хто переніс радикальну простатектомію або променевою терапію. За умови належного консультування більшість лікарів призначають тестостерон у невеликій дозі чоловікам, які перенесли радикальну простатектомію.

Р. Рубін: Я вважаю, що багато лікарів побоюються, що тестостерон є суперечливою темою, і не люблять про неї говорити – навіть деякі ендокринологи. Чому, на вашу думку, він такий суперечливий, на відміну від, скажімо, гормонів щитоподібної залози чи інсуліну?

М. Кхера: Під час навчання лікарі отримують базові знання про тестостерон. Я визнаю, що мої знання стосовно цього гормону не були повними до кінця резидентури чи інтернатури. Отже, це зона дискомфорту. Багато хто з нас був переконаний, що тестостерон викликає рак ПЗ. У 2000 році, коли я розпочав свою резидентуру, нам сказали, що якщо ви даєте його чоловіку, який переніс радикальну простатектомію, то це все одно що підкинути дрова у вогонь. Нам просто втовкмачували, що це несе ризик раку ПЗ. Потім з'явився ризик ССЗ. Було багато невідомих. А коли є невідоме, виникають суперечки. Але я думаю, що багатьом із цих суперечок буде покладено край завдяки дослідженню TRAVERSE.

Р. Рубін: Дослідження TRAVERSE проводилося з топічним препаратом тестостерону (ред.: пацієнти щодня отримували трансдермальний гель тестостерону Андрозель 1,62%). Як ви вважаєте, чи має значення форма призначення тестостерону – чи то ін'єкційний, чи якийсь із нових пероральних препаратів?

М. Кхера: Я думаю, що це може мати значення. Коли йдеться про безпеку ПЗ, я дотримуюсь моделі її насичення. У пацієнтів із рівнем тестостерону нижче 250 нг/дл збільшення його вище рівня насичення може викликати деякі побічні ефекти. Ви побачите підвищення рівня простат-специфічного антигена. Ви можете спостерігати тимчасове погіршення ДГПЗ. Але, як тільки буде досягнуто критичної точки насичення, підвищення дози до більш високого рівня не буде мати значення. Тож не настільки важливо, чи отримують вони гель, чи ін'єкційні препарати. Це може вплинути на стан серцево-судинної системи, оскільки вищі рівні тестостерону

можуть викликати еритроцитоз. Деякі дослідження припускають, що ін'єкції можуть бути пов'язані з вищим ризиком еритроцитозу та проблем із боку серцево-судинної системи, ніж гель. Я не кажу, що це неможливо, але це може бути не так помітно, коли ми говоримо про серцево-судинні ризики.

Р. Рубін: Чи вважаєте ви, що в інструкцію до застосування лікарських засобів на основі тестостерону будуть внесені зміни тепер, коли дослідження TRAVERSE завершилося?

М. Кхера: Я думаю, що це має статися. Це буде справедливо, адже дослідження TRAVERSE було ініційоване саме через занепокоєння, яке з'явилося у 2010-2014 роках. І відтоді були внесені зміни до інструкцій із застосування препаратів тестостерону. FDA вимагало масштабного клінічного дослідження, щоб показати, що тестостерон не викликає підвищеного серцево-судинного ризику. Тож є сенс у тому, щоб тепер внести відповідні зміни.

Р. Рубін: Є багато історій пацієнтів, які отримали велику користь від терапії тестостероном. Я не маю на увазі чоловіків, які займаються бодібілдингом і хочуть зловживати тестостероном. Але розкажіть, будь ласка, історію хлопця, який прийшов до вас, і його життя змінилося – його стосунки, все стало кращим...

М. Кхера: Для багатьох чоловіків, які починають терапію тестостероном, це має значний вплив на якість життя. Типовий пацієнт – чоловік старшого віку. Пам'ятайте, що приблизно 60% пацієнтів, які приходять до нас із низьким рівнем тестостерону, мають метаболічний синдром, ЦД або ожиріння. Цей синдром у них є. До того ж еректильна дисфункція, низьке лібідо і прояви депресії. Збільшення жирових відкладень і зменшення м'язової маси. Виникають певні труднощі у стосунках із партнершою, оскільки зменшилася сексуальна активність, тож чоловік відчуває стрес. Після призначення таким пацієнтам тестостерону багато з них відзначають значне покращення загального стану, збільшення енергії. Відкладення жиру зменшуються, а м'язова маса збільшується. Вони займаються фізичними вправами, і їхня еректильна функція може покращитися, особливо якщо вони застосовують ІФДЕ-5 у складі комбінованої терапії. При подальшому спостереженні протягом тривалого часу ці пацієнти, як правило, дуже задоволені таким лікуванням, адже воно суттєво покращує якість їхнього життя.

Р. Рубін: Ось задля чого ми працюємо. Чи можете ви надати нам якусь інформацію про наступний етап дослідження TRAVERSE?

М. Кхера: Думаю, протягом наступних шести місяців ми опублікуємо ще кілька важливих результатів. Тоді, сподіваюся, ми зможемо глибше оцінити дані про деяких додаткових групах дослідження, щоб розглянути інші питання. Це величезний, дивовижний масив даних, і є так багато питань, на які ми можемо дати відповідь, просто переглянувши й проаналізувавши ці дані.

Підготувала **Марія Ареф'єва**

За матеріалами: https://www.medscape.com/viewarticle/999636?form=fpf#vp_1