

УДК 616.36-002-099:615.281

Гепатотоксичность тровафлоксацина: какое будущее у нового перспективного фторхинолона?

В.В. Рафальский

Институт антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

Компания «Пфайзер», производитель перорального фторхинолона – тровафлоксацина и его внутривенной формы – алатрофлоксацина, столкнулась с серьезными проблемами, связанными с гепатотоксичностью этого антибиотика.

Тровафлоксацин (трован), казалось, является одним из наиболее перспективных антибактериальных препаратов. Он появился на основных фармацевтических рынках в прошлом году, сразу же завоевав высокую популярность. Тровафлоксацин не зарегистрирован в России, однако применялся при многоцентровых клинических испытаниях. В 1998 г. объем продаж составил 62 млн долларов США, из них 54 млн, или 87% – в США, что, по мнению специалистов компании, является доказательством беспрецедентно высокого спроса на антибиотик, только что вышедший на рынок. Однако блестящим прогнозам, очевидно, не суждено сбыться.

Начиная с февраля 1998 г. у 140 из 2,5 млн (5,6:100 000) пациентов, получавших препарат, зарегистрировано поражение печени (из них у 6 с летальным исходом). В 35% случаев поражение

печени сопровождалось реакциями гиперчувствительности. Первые симптомы поражения печени развивались в сроки от 1 до 60 дней с момента начала приема препарата, что не позволяет прогнозировать время развития и степень тяжести данной нежелательной реакции.

Американская группа защиты прав потребителей (*Public Citizen Health Research Group*) подала петицию в Администрацию по пищевым продуктам и лекарствам (FDA, США) с требованием запретить применение трована, основываясь на том, что его применение связано с неоправданно высоким риском развития серьезных нежелательных реакций. Требование аргументировалось тем, что еще до разрешения применения препарата FDA в декабре 1998 г. имелись неопровержимые факты, подтверждавшие, что трован обладает выраженной гепатотоксичностью.

Так, по данным, представленным в докладе FDA в декабре 1997 г., в ходе 28-дневного клинического исследования эффективности тровафлоксацина при простатите 5 (3,6%) из 140 пациентов были выведены из исследования из-за повышения уровня активности печеночных трансаминаз.

Исходя из вышеизложенного FDA рекомендовала максимально ограничить использование трована и его внутривенной формы – алатрофлоксацина и реко-

мендовала назначать антибиотик лишь пациентам, отвечающим всем перечисленным критериям:

- наличие серьезной или опасной для жизни инфекции (нозокомиальная пневмония, интраабдоминальная хирургическая инфекция, осложненная инфекция кожи и мягких тканей);

- проведение лечения в стационаре;

- уверенность лечащего врача в том, что польза от применения препарата превалирует над потенциальным риском.

Кроме того, курс лечения тровафлоксацином не должен превышать 14 дней. Прием следует немедленно прекратить, если у пациента появляются симптомы дисфункции печени. Начинать лечение надо с внутривенного введения трована и лишь после стабилизации состояния больного переходить на пероральный его прием.

Специалисты компании «Пфайзер» заявляют, что оценка риска, представленная FDA, нуждается в дополнительном анализе. По их мнению, «трован – это препарат с уникальными свойствами, не присущими другим широко используемым антибиотикам. И степень риска применения трована не имеет принципиальных различий с другими антибиотиками, например с пенициллином». Причиной же возникновения серьезных поражений печени мог оказаться не тровафлоксацин, а такие факторы,

Контактный адрес:
Рафальский Владимир Витальевич
214019, Смоленск, а/я 5
Факс: (0812) 55-0624
Эл. почта: raf@cliph.keytown.com

как сопутствующие болезни и прием других лекарственных препаратов. Компания продолжает сбор и анализ данных, чтобы найти причины возникновения подобных осложнений.

На европейских рынках трован не был столь широко распространен, как в Америке. Так, объем продажи в первом квартале 1999 г. составил в Европе лишь 8 млн долларов по сравнению с 54 млн в США, то есть в 6,8 раза меньше.

В мае 1999 г. Европейский комитет по патентованной медицинской продукции (СРМР) рекомендовал приостановить продажу тровафлоксацина и алатрофлоксацина, так как была установлена прямая причинно-следственная связь между использованием данных препаратов и возникновением серьезных поражений печени.

Комиссия Европейского сообщества начала процедуру приостановления разрешения на продажу антибиотика. Партии тровафлоксацина и алатрофлоксацина изымаются из аптек и складов.

В ответ на эти действия представители компании «Пфайзер» выступили на заседании СРМР с заявлением, в котором указали на неоспоримые преимущества трована в сравнении с другими подобными лекарственными средствами: наличие пероральной и внутривенной форм, широкий спектр активности, особая активность при лечении пневмококковой пневмонии и анаэробных инфекций, а также возможность монотерапии при инфекциях, обычно требующих назначения комплекса препаратов.

Компания также предложила ограничить показания к применению трована при заболеваниях, представляющих опасность для жизни (нозокомиальная пневмония, осложненные интраабдоминальные инфекции, острые инфекции органов малого таза, осложненные инфекции кожи и мягких тканей), лечение которых проводится в стационаре. Несмотря на это эксперты СРМР указывают, что трован не имеет значительных преимуществ перед аналогичными антибиотиками, к тому же его эффективность лечения нозокомиальной пневмонии и ряда других инфекций не была доказана.

На основании этих данных эксперты СРМР пришли к выводу, что даже в перечисленных случаях существует альтернатива тровану. Не выявлено показаний, при которых лечебное действие препарата превосходило бы риск серьезных и непредсказуемых осложнений со стороны печени. Компания «Пфайзер» заявила, что будет подавать апелляцию на решение СРМР. Однако маловероятно, что действия компании увенчаются успехом.

Ограничение продажи – это, несомненно, тяжелый удар для компании «Пфайзер», поскольку ожидалось, что объем реализации данного препарата будет неуклонно расти. По прогнозам аналитиков, максимальная сумма от продажи препарата составила бы 1–1,6 млрд долларов, из них в США – 900 млн. Теперь же потенциальная максимальная сумма продажи в лучшем случае составит 100–200 млн долларов. В связи с этим котировки акций

компании «Пфайзер» упали на 5 пунктов, а некоторые аналитики указывают на снижение рейтинга компании.

Таким образом, данный пример еще раз показывает, что проведение широкомасштабных клинических испытаний (13 500 пациентов в 1400 центрах 27 стран для тровафлоксацина) не исключает развитие нежелательных реакций у пациентов в будущем, когда препарат поступает в продажу и назначается большому количеству пациентов. Поэтому при использовании любого лекарственного средства необходим постоянный мониторинг нежелательных реакций.

Информация, полученная в процессе такого мониторинга, крайне важна, в первую очередь для практикующих врачей. Особого внимания требуют препараты, недавно поступившие в продажу, так как фактически они находятся на IV фазе клинических испытаний.

В целом в течение первых 5 лет применения новых лекарственных средств необходимо информировать о всех нежелательных реакциях. Для всех других препаратов в первую очередь обязательна регистрация серьезных, опасных для жизни, а также нехарактерных для данного препарата нежелательных реакций.

В случае выявления нежелательных реакций следует представить информацию в **Научно-практический центр по контролю побочных действий лекарств Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8. Тел.: (095) 433–5600.**

Литература

1. Call to ban Trovan in US // SCRIP. – 1999. – N 2444. – P. 13.
2. Severe liver injury with Pfizer's Trovan // SCRIP. – 1999. –

- N 2441. – P. 20.
3. Trovan European suspension goes ahead // SCRIP. – 1999. – N 2447. – P. 21.
4. Trovafloxacin/alatrovafloxacin // Market Dynamics to 2010: Bacterial

- infections. – Datamonitor Publications Ltd, 1998. – P. 198.
5. Trovan restricted in US, suspension recommended in Europe // SCRIP. – 1999. – N 2446. – P. 23.