**Гепатотоксичность тровафлоксацина: какое будущее у нового перспективного фторхинолона?**

В.В. Рафальский

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 в процессе проведения многоцентровых клинических испытаний. В 1998 г. объем продаж составил 62 миллиона долларов (из них 54 - в Америке), что, по мнению компании, является доказательством беспрецедентно высокого спроса на антибиотик, только что выпущенный на рынок. Однако блестящим прогнозам очевидно не суждено сбыться.

Начиная с февраля 1998 г у 140 из 2,5 млн. пациентов, получавших препарат, было зарегистрировано поражение печени (среди них 6 летальных исходов). В 35% случаев поражение печени сопровождалось реакцией гиперчувствительности. Первые симптомы поражения печени развивались от 1 до 60 дней с момента начала приёма 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 серьёзных нежелательных реакций. Требование аргументировалось тем, что еще до разрешения применения препарата FDA в декабре 1998 г., существовали неопровержимые факты, подтверждающие, 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 печеночных трансаминаз.

Исходя из вышеизложенного FDA рекомендовала максимально ограничить использование Трована и его внутривенной формы - алатрофлоксацина и рекомендовала назначать тровафлоксацин лишь пациентам, отвечающим всем нижеперечисленным 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 должен быть немедленно прекращён, если у пациента появляются симптомы дисфункции печени. Следует начинать лечение с внутривенного введения Трована и лишь после стабилизации состояния больного переходить на пероральный 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 как сопутствующие заболевания и приём других лекарственных. 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 продаж в первом квартале 1999 г. составил в Европе лишь 8 млн. долларов по сравнению с 54 млн. в США. В мае 1999 г Европейский комитет по патентованной медицинской продукции (CPMP) рекомендовал приостановить продажи 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 CPMP 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 предписания к применению Трована серьезными заболеваниями, представляющими 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 CPMP указывают, что Трован не имеет значительных преимуществ перед аналогичными антибиотиками, к тому же его эффективность в лечении нозокомиальной пневмонии и ряда других инфекций, не была доказана.

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

Ограничения продаж - это, несомненно, тяжелый удар для компании Пфайзер, поскольку ожидалось, что объем продаж данного препарата будет неуклонно расти. По прогнозам аналитиков пик продаж составил бы 1-1,6 млрд. долларов, из них в США - 900 млн. Теперь же потенциальная максимальная сумма продаж в лучшем случае составит лишь 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 ещё раз показывает, что проведение широкомасштабных клинических испытаний (13500 пациентов в 1400 центрах 27 стран для тровафлоксацина), не исключает развития нежелательные реакции 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 практических врачей. Особенного внимания требуют препараты, недавно поступившие в продажу, так как фактически они находятся на IV фазе клинических испытаний.

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

В случае выявления нежелательных реакций, необходимо предоставить информацию в Научно-практический центр по контролю побочных действий лекарств Министерства здравоохранения Российской Федерации (117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8. Тел. (095) 433 56 00).

**Список литературы**

1.Severe liver injury with Pfizer-s Trovan // SCRIP. - 1999. - No.2441. - P.20.

2.Call to ban Trovan in US // SCRIP. - 1999. - No.2444. - P.13.

3.Trovan restricted in US, suspension recommended in Europe // SCRIP. - 1999. - No.2446. - P.23.

4.Trovan European suspension goes ahead // SCRIP. - 1999. - No.2447. - P.21. Trovafloxacin/alatrovafloxacin. In: Market Dynamics