



Дата: 03.08.2012 г
Исх. №М0217-08-12
г. Алматы

Заместителю Председателя Исполнительного совета
Назарбаев Университета, профессору медицины
господину Алмаз Шарман

Глубокоуважаемый господин Алмаз Шарман,

Мы свидетельствуем Вам свое почтение и хотели бы обратиться по поводу Ваших высказываний относительно лекарственного средства Плавикс® компании Санофи, в интервью газете «Мегаполис» в статье под названием «Искусство жить», от 16.07.2012, автор статьи – Сергей Бойко.

Зная Вас, как человека высокопрофессионального, широко известного в международных научных кругах и в Республике Казахстан, автора множества научных публикаций, монографий и книг; инициатора прогрессивных проектов в системе здравоохранения и в области образования в РК, а также учитывая наше плодотворное позитивное сотрудничество и партнерские отношения, нацеленные на долгосрочную перспективу, нам бы хотелось, чтобы Вы рассмотрели данное письмо, как предложение разобраться по указанному ниже вопросу в конструктивной манере и найти совместное решение, выгодное для обеих сторон.

Речь идет о Ваших высказываниях в интервью: **«Например, компания «Санофи» прежде чем начать продавать препарат Плавикс, провела клинические испытания в сотне клиник мира. Но оказалось, что к Плавиксу генетически восприимчивы только 30% пациентов. Я не знаю, воспринимают ли его казахстанцы и в какой степени. Чисто эмпирически директор национального научно-кардиохирургического центра Юрий Пя усиливает Плавикс аспирином, потому что он видит, что препарат не идет. Но это эмпирически, для того чтобы выяснить, насколько он эффективен, нужны несколько фаз клинических испытаний. Вот это и есть доказательная медицина.»**

При всем уважении к Вам, позвольте выразить несогласие с некоторыми моментами.

В принципе Вы правы, констатируя, что **“..компания «Санофи» прежде чем начать продавать препарат Плавикс, провела клинические испытания в сотне клиник мира...”**. Действительно, клинические исследования по клопидогрелю были проведены в сотнях ведущих клиник (в большинстве своем в странах с высоко развитой медициной, где специалисты очень критически относятся ко всем новинкам), тщательно проверенных на соответствие стандартам GCP, под руководством независимых экспертов, ведущих ученых-клиницистов мирового уровня, разработавших специальные протоколы, ориентированные на сопоставление эффективности и безопасности схем лечения клопидогрелем с существующим самым эффективным способом лечения или как дополнений к лечению.

Мы абсолютно уверены, что Вам известно о том, что эти ученые сами разрабатывают протоколы исследований, а не реализуют навязанные производителем исследования. Результаты исследований проведенных по стандартам GCP (как правило, многоцентровые, международные, контролируемые) после их публикации широко обсуждаются в самых авторитетных международных медицинских журналах (к примеру, исследования клопидогреля - в журналах Lancet, European Heart Journal, Circulation, American Heart Journal; в России - в журналах "Кардиология", "Клиническая Фармакология и Терапия") и подаются на рассмотрение в регуляторные органы, в первую очередь Агентство по Пищевым продуктам и Лекарствам (FDA в США) и Европейское Агентство по Лекарственным средствам (EMA – для стран Европейского Союза). Эти два регуляторных органа отобраны для выдачи разрешений на продажу из-за наиболее жестких правил рассмотрения данных в досье и одобрения препаратов для применения при каких-либо клинических показаниях. Только после получения положительных отзывов препарат может быть разрешен к применению, с принципом оценки: новый предложенный метод лечения (лекарственный препарат) с высокой достоверностью более эффективен и безопасен в сравнении с ведущим существующим методом лечения.

Краткая характеристика проведенных клинических исследований по клопидогрелю приводится ниже: «В исследование CAPRIE вошло 19.185 больных с атеротромбозом, проявившимся в форме недавнего инфаркта миокарда (< 35 дней), недавнего ишемического инсульта (между 7 днями и 6 месяцами) или диагностированного заболевания периферических артерий (ЗПА). Больных рандомизировали по группам для приёма по 75 мг клопидогреля в день или 325 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) в день и наблюдали от 1 до 3 лет. Клопидогрель позволил существенно снизить процент новых ишемических заболеваний (комбинированная конечная точка инфаркта миокарда, ишемического инсульта и смерти от заболевания сосудов) по сравнению с АСК. («A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) Lancet 1996; 348: 1329–39).

В исследование CURE вошло 12.562 больных с синдромом острой коронарной недостаточности без повышения сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), обратившихся к исследователям в течение 24 часов с момента начала последнего приступа боли в грудной клетке или симптомов, указывавших на ишемию. (The CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345:494 - 502)

В исследование CLARITY было включено 3.491 больных, обратившихся к исследователям в 12-часовой период с момента начала ИМ, протекавшего с повышением ST, и которым планировали проводить тромболитическую терапию. Больные получали клопидогрель (нагрузочная доза 300 мг, далее по 75 мг/сутки, n = 1.752), или плацебо (n = 1.739), оба препарата назначали в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК 150-325 мг в качестве нагрузочной дозы, а впоследствии по 75-162 мг/день), фибринолитическим препаратом и при необходимости гепарином. Больных наблюдали 30 дней. Первичной конечной точкой было наличие такой составной, как окклюзированная в связи с инфарктом артерия на ангиограмме перед выпиской, либо смерть или повторный ИМ до проведения коронарной ангиографии. Для больных, которым не делали ангиографию, первичной конечной точкой была смерть или повторный ИМ к 8 дню или к моменту выписки из стационара. В популяции больных было 19,7% женщин и 29,2% больных в возрасте ≥ 65 лет. В общей сложности 99,7% больных получали фибринолитики (фибринспецифические: 68,7%; нефибринспецифические: 31,1%), 89,5% - гепарин, 78,7% - бета-блокаторы, 54,7% - ингибиторы АПФ и 63% - статины.

Пятнадцать процентов (15,0%) больных из группы клопидогреля и 21,7% из группы плацебо достигли первичной конечной точки, означавшей абсолютное снижение на 6,7% и снижение разницы на 36% в

пользу клопидогреля (95% ДИ: 24, 47%; $p < 0,001$), имевших отношение, в основном, к уменьшению числа окклюзированных артерий, связанных с инфарктом. Этот благотворный эффект последовательно прослеживался во всех подгруппах больных, предварительно специфицированных по возрасту и полу, локализации инфаркта и типу применявшегося фибринолитика или гепарина. (Addition of Clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *New England Journal of Medicine*, 24.03.2005, Vol.352, No.12; Benefits and risks of clopidogrel pretreatment before coronary artery bypass grafting in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in CLARITY-TIMI 28. Dalton-S McLean et al. *J Thromb Thrombolysis* 2007.24.85-91)

В клиническом исследовании COMMIT клопидогрель снизил относительный риск смерти, вызванной любой причиной, на 7% ($p = 0,029$), а относительный риск комбинации повторного инфаркта, инсульта или смерти - на 9% ($p = 0,002$), что означает абсолютное снижение на 0,5% и 0,9%, соответственно. Этот благотворный эффект последовательно прослеживался у всех больных, не зависимо от их возраста, пола, применения фибринолитиков и наблюдался уже через первые 24 часа (COMMIT «Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial» collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1622–32.)»; «Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial» collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1607–21.)»

В случае необходимости мы готовы представить публикации всех перечисленных клинических исследований по клопидогрелю.

Далее Вы утверждаете: **“...Но оказалось, что к Плавиксу генетически восприимчивы только 30% пациентов. Я не знаю, воспринимают ли его казахстанцы и в какой степени.”**

Не могли бы Вы пояснить, на основании каких данных сделаны такие статистические выводы, и, пожалуйста, укажите источник, откуда получена эта информация. По нашим данным, формулировки о восприимчивости не используются в кардиологической литературе. Если Вы имеете в виду, что клопидогрель эффективен только у 30% пациентов популяции, то верность этого высказывания подвергается сомнению данными беспрецедентной по своему объему и убедительности доказательной базы клопидогреля. В этих работах эффективность и безопасность клопидогреля, согласно этическим нормам никогда не сравнивалась с результатами лечения больных с применением только плацебо (то есть не леченных). Сравнения проводились только с альтернативным препаратом (ацетилсалициловой кислотой), применяемым в составе стандартной терапии (исследование CAPRIE - сравнение с ацетилсалициловой кислотой) или как дополнение к стандартной терапии (исследования CURE, PCI-CURE, CLARITY, COMMIT – сравнение схемы «ацетилсалициловая кислота + базовая терапия» со схемой «ацетилсалициловая кислота + клопидогрель + базовая терапия»).

Что касается фармако-генетических исследований, Вы затронули интересный в научном плане вопрос. В краткой информации по медицинскому применению, утвержденной регуляторными органами ЕвроСоюза (EMA) и США (US FDA), а также в утвержденной инструкции по применению в Республике Казахстан на препарат Плавикс® (клопидогрель) в разделе «Фармакогенетика» указано: «Несколько полиморфных ферментов CYP450 активируют клопидогрель. CYP2C19 участвует в образовании активного метаболита и промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогреля. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогреля изменяются в зависимости от генотипа CYP2C19. Преобладание аллелей CYP2C19, результатом которых является промежуточный и плохой метаболизм CYP2C19, было разным в зависимости от расы или этнической принадлежности.

Аллель CYP2C19*1 соответствует полностью функционирующему метаболизму, тогда как аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 соответствуют сниженной функции.

Опубликованная частота распространенных фенотипов и генотипов CYP2C19 приводится в таблице ниже.

	Частота (%)		
	бело- кожие (n=1356)	черно- кожие (n=966)	азиаты (n=573)
полный метаболизм: CYP2C19*1 / *1	74	66	38
промежуточный метаболизм: CYP2C19*1/*2 или *1/*3	26	29	50
плохой метаболизм: CYP2C19*2/*2, *2/*3 или *3/*3	2	4	14

Сниженный метаболизм CYP2C19 у промежуточных и плохих метаболизаторов снижает C_{max} (максимальную концентрацию) и площадь под кривой (AUC) активного метаболита на 30-50% после нагрузочных доз в 300 или 600 мг и 75 мг поддерживающей дозы. В результате меньшей экспозиции активным метаболитом подавление тромбоцитов меньше или выше остаточная активность тромбоцитов».

Однако, мы хотели бы проинформировать Вас о том, что прямой корреляции фармако-генетических исследований с клиническими данными не выявлено, и этот вопрос требует дальнейшего научного подтверждения клинической значимости.

Вами приводится также аргумент, что: **“Чисто эмпирически директор национального научно-кардиохирургического центра Юрий Пя усиливает Плавикс аспирином, потому что он видит, что препарат не идет. Но это эмпирически, для того чтобы выяснить, насколько он эффективен, нужны несколько фаз клинических испытаний. Вот это и есть доказательная медицина.**

Мы считаем, что это высказывание не соответствует истине и вводит в заблуждение. Применение комбинации клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой основано на клинических данных. Действительно, во всех клинических исследованиях, проведенных по клопидогрелю у пациентов с острым коронарным синдромом (с подъемом или без подъема сегмента ST) сравнивалось использование клопидогреля в комбинации с ацетилсалициловой кислотой против монотерапии ацетилсалициловой кислотой. Это является причиной, почему не только Др. Юрий Пя лечит своих пациентов с острым коронарным синдромом комбинацией препаратов клопидогрель+ ацетилсалициловая кислота, но и кардиологи во всем мире, поскольку так указано в инструкции по применению клопидогреля. Кроме того, применение комбинации клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой (как более эффективной, чем применение монотерапии) благодаря высокому уровню и мощности доказательной базы включено в ряд рекомендаций международных экспертов, включая и самые авторитетные – Рекомендации Экспертов Европейского Общества кардиологов, Рекомендации Американской Коллегии Кардиологов, рекомендации Всероссийского Научного Общества Кардиологов и множество других национальных методических рекомендаций: «Рекомендации ВНОК. Диагностика и лечение больных ОИМс подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007;



6 (8); Journal of the American College of Cardiology Vol. 57, No. 19, 2011; Circulation 2008, 117:296-329; Алгоритм диагностики и лечения ОКС - Министерство Здравоохранения РК. Астана, 2011».

Поэтому, на самом деле, Д-р Юрий Пя лечит не эмпирически, а в строгом соответствии с утвержденной Министерством Здравоохранения РК инструкцией по применению на препарат Плавикс® и международными стандартами. Если бы он лечил по другому, это считалось бы несоблюдением инструкции по применению лекарственного средства, что не приветствуется как со стороны компании санofi, так и со стороны врачей и пациентов.

Высказывание **“...потому что он видит, что препарат не идёт...”** – “не идет” насколько мы поняли – это эквивалент фразы “препарат неэффективен”.

Про доказательную медицину было много сказано и сделано ссылок на литературу, перечень ссылок по исследованиям с клопидогрелем еще раз подтверждает, что исследования клопидогреля – это хрестоматийный пример эффективного внедрения принципов доказательной медицины в клиническую практику.

Сегодня клопидогрель считается высокотехнологичным препаратом, совершившим подлинную революцию в кардиологии, сохранив миллионы человеческих жизней, он продолжает оставаться объектом интенсивных исследований и уже стал эталоном для сравнения с новыми появляющимися альтернативными препаратами для лечения атеротромбоза. Клопидогрелю доверяют и его принимают миллионы больных во всем мире, и тысячи больных – в Казахстане.

Поэтому, прочитав интервью с Вами, мы, представители компании Санofi считаем, что такие высказывания не только вводят в заблуждение читателей, но также и дискредитируют препарат Плавикс® в глазах врачей, больных и общественности. Мы убедительно просим Вас, при анализе нашего письма выбрать независимого специалиста-кардиолога, знакомого с публикациями по лечению сердечно-сосудистых заболеваний и основами доказательной медицины для объективной оценки Ваших высказываний в сравнении со ссылками, приведенными в письме и с более широкой литературой по сердечно-сосудистым заболеваниям, относящейся к теме.

Убедительно просим Вас, в будущем при ответах на интервью и публикации сведений о наших препаратах привлекать к интервью специалистов, сведущих в области применения нашего препарата, имевших личный клинический опыт применения препарата и знакомых с международной литературой, а также данными клинических исследований, для того чтобы убедиться, что информация о препарате достоверна.

Учитывая наше успешное взаимодействие и положительную историю наших взаимоотношений, мы хотели бы получить от Вас официальный ответ и обсудить с Вами текст пояснения-опровержения для размещения в газете «Мегаполис».

Сообщаем Вам, что мы хотели бы также обратиться к руководству газеты (отдельным письмом) поскольку, как мы полагаем, публикация, по всей вероятности, основана на некорректной записи интервью или вольной интерпретации Ваших высказываний, при этом публикация непроверенных данных вводит в заблуждение врачей и пациентов, а также ведет к дискредитации лекарственного препарата и имиджа компании.



Надеемся на дальнейшее плодотворное сотрудничество и заранее благодарим Вас за ответ,

С глубоким уважением,
от имени компании Санофи

Медицинский Директор
Санофи Авентис Казахстан
Алмагуль Мамадалиева



SANOFI-AVENTIS KAZAKHSTAN LLP
TEL.: +7 727 244 50 96 (ext 289) - CELL.: +7 701 761 2855
21 "B" Kunaev str. 050016 Almaty Kazakhstan
E-mail: almagul.mamadaliyeva@sanofi.com