

Уважаемая Алмагуль,

Благодарю Вас за письмо касательно моего интервью в газете «Мегаполис». Разрешите выразить свое почтение компании Sanofi и признательность за благотворное сотрудничество. Позвольте дать пояснения по существу моего интервью газете «Мегаполис».

Говоря о важности доказательной медицины, я действительно отметил впечатляющие масштабы клинических испытаний Plavix в рамках CAPRIE, CLARITY и ряда других проектов. Их результатом явилось то, что FDA и другие регуляторные агентства ряда стран одобрили Plavix для предупреждения и лечения ишемической болезни. Помимо приведенных Вами данных, хотелось бы отметить, что проект CAPRIE продемонстрировал, что Clopidogrel снижал смертность от ишемического инсульта, инфаркта миокарда и других видов сосудистой ишемии на 8,7% больше, чем у пациентов, получавших аспирин (5,32% с Clopidogrel в сравнении с 5·83% на аспирине). Исследование также показало, что Clopidogrel проявил способность предупреждать клинические случаи ишемической болезни у 24 из 1000 пациентов в сравнении с 19 на аспирине, то есть у 2-х из каждых 100 пациентов (The CAPRIE Steering Committee, 1996).

В своем интервью я упомянул Plavix (Clopidogrel) не только в контексте доказательной медицины, но главным образом в отношении фармакогеномики. Мне представляется, что генетический полиморфизм к данному препарату – это классический пример важности фармакогенетического тестирования для определения индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам и предупреждения осложнений.

Вариабельность индивидуальной чувствительности к Clopidogrel была известна еще с начала 1990-х годов (Savi P, Herbert JM, Pflieger AM, et al., 1992, Savi P, Combalbert J, Gaich C, et al., 1994, Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al., 2001, Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al., 2004, Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM., 2003).

В 2006 году было проведено перспективное исследование на 28 здоровых волонтерах и показано, что гены, кодирующие изоферменты цитохрома P450 (CYP), вовлеченные в метаболическую активацию Clopidogrel (генетические варианты CYP2C19*2, CYP2B6*5, CYP1A2*1F, and CYP3A5*3), являются ответственными за его способность вызывать АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Тогда же было установлено, что слабая агрегирующая способность была ассоциирована с аллелью CYP2C19*2, которую обозначили как аллель потерянной функции - loss-of-function – LOF (Hulot et al, 2006).

В последующем было опубликовано большое число исследований в таких престижных журналах, как Lancet, JAMA, N Engl J Med, в которых показано, что пациенты с коронарным синдромом, являющиеся носителями генетического варианта CYP2C19 “loss-of-function - LOF”, характеризовались 3-6-кратным повышением риска стеновых тромбозов, а также других осложнений на фоне лечения Clopidogrel. Наоборот, носители аллелей, ассоциированных с усиленной метаболизацией Clopidogrel, характеризовались 2-кратным повышением тромболизиса при инфаркте миокарда, а также риском кровотечений различной степени (Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al, 2009; Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al., 2009; Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al.; Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. 2009; Collet JP, Hulot JS, Pena A. 2009; Anderson JL, Mower CP, Horne BD, et al. 2009; Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. 2008; Shuldiner AR, O'Connell JR, Gurbel PA, et al. 2009).

Поскольку результаты некоторых из указанных работ характеризовались достаточно широким доверительным интервалом, были проведены крупномасштабные мета-аналитические исследования для изучения взаимосвязи между генетическим вариантом CYP2C19*2 (loss-of-function - LOF) и осложнениями коронарной ишемии у пациентов – носителей данной аллели (гомозиготных и гетерозиготных), получавших терапию

Clopidogrel (Hulot, Collet JP, Silvain et al, 2010; Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, et al. , 2010)

В глобальном мета-анализе (10 исследований в различных странах мира), проведенном группой Hulot, было показано, что из 11959 пациентов носителей аллелей CYP2C19*2 на Clopidogrel, двадцать восемь процентов характеризовались 30% повышением риска осложнений сосудистой ишемии в сравнении с неносителями данной аллели (9.7% в сравнении с 7.8%; нечетное отношение: 1.29; 95% доверительный интервал: 1.12 - 1.49; $p < 0.001$). Генетический вариант CYP2C19*2 также ассоциировался с повышенной смертностью (1.8% в сравнении с 1.0%; нечетное соотношение: 1.79; 95% доверительный интервал: 1.10 - 2.91; $p=0.019$; $n=6,225$) а также со стеновым тромбозом (2.9% в сравнении с 0.9%; нечетное соотношение: 3.45; 95% доверительный интервал: 2.14 - 5.57; $p < 0.001$; $n=4,905$).

В другом крупномасштабном мета-анализе с использованием баз данных MEDLINE, Cochrane, EMBASE, опубликованном в Journal of American Medical Association, были проанализированы результаты лечения 9685 пациентов на Clopidogrel с явлениями сосудистой ишемии (Mega, Simon, Collet, et al. , 2010). Было продемонстрировано значительное увеличение частоты так называемых композитных коронарных осложнений, включая стеновые тромбозы, у носителей одной и двух аллелей CYP2C19 - LOF, ассоциированных с потерей функции метаболизации Clopidogrel. Следует отметить, что аналогичные результаты были получены в ряде других крупномасштабных исследований (Jin B, Ni HC, Shen W, 2011; Zabalza M, Subirana I, Sala J, 2012)

Что касается этнических особенностей, недавно был проведен мета-анализ клинических последствий носительства аллелей CYP2C19 –LOF среди различных этнических групп. В исследование включили 16 проспективных когорт из 7035 участников – носителей одной или двух аллелей CYP2C19-LOF, а также 13750 пациентов, не являющихся носителями данной аллели. Было показано, что носители аллели CYP2C19-LOF характеризовались значительно более высокими показателями клинических осложнений (риск смертности, инфаркта миокарда стенового тромбоза и др) на фоне терапии Clopidogrel (нечетное соотношение 1.42, 95% доверительный интервал: 1.13 - 1.78). Стратифицированный анализ указывает на то, что у лиц азиатской расы носительство аллели CYP2C19-LOF ассоциировано с более высокой частотой кардиологических осложнений на фоне приема Clopidogrel в сравнении с лицами европейской расы (OR 1.89, 95% доверительный интервал 1.32 - 2.72) (Jang JS, Cho KI, Jin HY, Seo JS et al, 2012).

Среди пациентов, получавших Clopidogrel по поводу коронарной интервенции, носительство даже одной аллели CYP2C19, ассоциированной с потерей функции метаболизации, обуславливало повышенную частоту сердечно-сосудистых осложнений, таких как стеновый тромбоз. Частота стенового тромбоза у носителей CYP2C19-LOF составляла 11%, что вело к смертности у 50% носителей данной аллели. Кроме того, носители аллели CYP2C19*17 характеризовались повышенным риском кровотечений (Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al., 2009).

Поэтому ваше заключение о том, что «прямой корреляции фармако-генетических исследований с клиническими данными не выявлено» действительности не соответствует. Существует масса неопровержимых данных, свидетельствующих о том, что применение Clopidogrel у лиц с генетически-детерминированной сниженной метаболизацией данного препарата сопряжено с серьезными клиническими рисками, а не просто нарушением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Именно это явилось причиной того, что FDA настояло на размещении предупреждения об указанных рисках во вкладышах препарата Plavix (Food and Drug Administration, 2010).

Ряд критиков такой позиции аргументируют, настаивают на том, что риски применения Clopidogrel преимущественно ассоциированы с альтернативными генетическими и

другими факторами, такими как полиморфизм в способности абсорбировать препарат (Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al.), или другими вариантами в его метаболизации - 2B6 (Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al., 2009), а также с ролью рецептора P2Y12 и такими факторами, как ожирение и курение в качестве медиаторов нарушенной чувствительности к Clopidogrel.

Ключевая роль аллели CYP2C19-LOF в генезе сосудистой ишемии на фоне лечения Clopidogrel была доказана полногеномными исследованиями. В частности, изучению роли нуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в способности Clopidogrel ингибировать тромбоцитарную агрегацию была посвящена недавняя работа группы Shuldiner AR. Они исследовали 400 тысяч SNP в связи с агрегацией тромбоцитов в течение 1 часа на 7-й день спустя приема последней дозы Clopidogrel (Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al., 2009). Было показано, что наиболее значительные полиморфизмы кластеризованы вокруг хромосомы 10q24 с аллелями CYP2C19*2 (LOF) ассоциированными с потерей антитромбоцитарной функции. Важно отметить, что данный SNP не был ассоциирован с базовой (без Clopidogrel) функцией агрегации тромбоцитов, что подтверждает тот факт, что CYP2C19 является главным геномным медиатором чувствительности к Clopidogrel.

Что касается распространенности генетической вариабельности, ассоциированной с потерей способности метаболизировать Clopidogrel, ранее Shuldiner et al указали на то, что около 30 процентов европейцев и более 40 процентов представителей африканской и азиатской расы являются носителями таких генетических вариантов (Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. 2009; Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. 2010). Недавно было продемонстрировано, что среди лиц, проживающих в восточной Азии, отмечается достаточно высокая распространенность носителей аллели CYP2C19*2 и *3, которые сопряжены с потерей антитромбоцитарной функции (Jeong YH, Tantry US, Kim IS, 2011). Как указывалось выше, у лиц восточноазиатского происхождения указанные особенности ассоциированы с более высокой частотой сосудистой ишемии и клинических осложнений (Jang JS, Cho KI, Jin HY, Seo JS et al, 2012).

В интервью газете «Мегаполис» я имел ввиду распространенность данной генетической вариации и, следовательно, нарушенной чувствительности к Clopidogrel среди европейцев. Вместе с тем, у нас практически нет данных по лицам казахского этноса, который не относится ни к европейской, ни к африканской расе, ни к тому, что по дефиниции авторов вышеуказанных исследований относится к азиатской группе (имелась ввиду восточно-азиатская группа).

Нам представляется, что изучение данного вопроса в Казахстане имело бы большое практическое значение в интересах безопасности лечения и более эффективного применения Plavix. В Центре наук о жизни Назарбаев университета имеются все технические возможности и необходимая компетенция для проведения таких исследований совместно с Национальным научным центром кардиохирургии Национального медицинского холдинга, входящего в состав АОО «Назарбаев университет».

В настоящее время в мире продолжают углубленные исследования генетических причин нарушений метаболизации Clopidogrel. В прошлом году групп Bouman et al. опубликовала в Nature Medicine исследование, в котором они установили медиатор тромбоцитарного эффекта Clopidogrel под названием PON1, который собственно и превращает его в активный метаболит (Bouman et al. , 2011). Было показано, что существует генетический полиморфизм of PON1, PON1 Q192R, определяющий фармакокинетику Clopidogrel и повышенный риск тромбоза. Лица гомозиготные по PON1 QQ192 проявляли ограниченную способность подавления тромбоцитов. Генотипирование по PON1 позволило бы идентифицировать слабых респондентов на Clopidogrel и повышать эффективность клинического применения препарата.

Целесообразность рутинного генотипирования CYP2C19*2 для установления показаний антитромботической терапии с помощью Clopidogrel в настоящее время изучается в рамках проекта ARCTIC-GENE (Assessment With a Double Randomization of a Monitoring Adjusted Antiplatelet Treatment Versus a Common Antiplatelet Treatment for DES Implantation and Interruption Versus Continuation of Double Antiplatelet Therapy, One Year After Stenting).

Критики генотипирования CYP2C19 считают, что традиционный тест агрегации тромбоцитов после имплантации стента является более рациональной альтернативой для измерения генетически-детерминированной и внешней реакции тромбоцитов. Однако хотелось обратить внимание на результаты исследования группы Angiolillo на более чем 1000 пациентах с имплантированными стентами на фоне терапии Clopidogrel (Angiolillo DJ, et al, 2009). Спустя 1 год после стентирования лишь 1 из 6 тестов на агрегацию тромбоцитов обладали какой-либо прогностической значимостью в отношении стенового тромбоза. Причем прогностическая значимость этих тестов была гораздо хуже в сравнении с генотипированием и практически отсутствовала в отношении риска кровотечений.

Другой проблемой тестов на агрегацию тромбоцитов является непостоянство и динамичность результатов, зависящие от времени тестирования. Кроме того, отсутствует стандартная дефиниция субоптимального ответа тромбоцитов, а также нет консенсуса касательно метода измерения тромбоцитарной функции (Angiolillo DJ, et al, 2009). Между тем, генотипирование на CYP2C19 можно провести достаточно быстро до начала коронарной интервенции для того, чтобы идентифицировать пациентов с рисками тромбоза или кровотечения на фоне приема Clopidogrel. Таких пациентов затем легче мониторить с помощью оптимальных тестов на агрегацию тромбоцитов. В качестве такового можно предусмотреть тест VerifyNow P2Y12, который уже применяют для мониторинга степени агрегации тромбоцитов у пациентов – носителей аллели CYP2C19*2 (Yamaguchi Y, Abe T, Sato Y, 2012).

В своем письме Вы отметили неправомерность использования термина «эмпирический». Данный термин можно интерпретировать как подход, основанный на большом опыте. В данном случае я не вижу никаких противоречий данного термина с широкомасштабными и многоцентровыми исследованиями, о которых Вы сами упоминали и которые, по сути, и есть исследования, базирующиеся на опыте – эмпирике. Вместе с тем, насколько мне известно, Казахстан не был вовлечен в 3-ю фазу клинических испытаний Plavix. По этой причине, помимо международных клинических испытаний, немаловажную роль играет личный эмпирический опыт клинициста в данном случае доктора Юрия Пя и его коллег.

Прошу отметить, что в данном сообщении я выражаю исключительно собственное мнение. Мне не представляется необходимым привлечение иных специалистов «знакомых с международной литературой, а также с данными клинических исследований», поскольку таковым считаю себя, полагаясь исключительно на свой 30-летний опыт научного анализа с применением современных статистических методов, включая мета-анализ. Поэтому меня несколько удивил тон Вашего письма, несколько намекающего на мою научную некомпетентность.

Во всех своих высказываниях и общении с прессой я стараюсь оперировать научно-выверенными данными, основанными на критическом мышлении. На этих принципах я основывался, работая в крупных зарубежных академических центрах. Этим же принципам я намерен придерживаться, обучая студентов Назарбаев университета и молодых ученых Центра наук о жизни.

В целом, я считал, что мое интервью газете «Мегаполис» представляло вашу продукцию в выгодном свете, указывая на широкомасштабность клинических испытаний и на то, что Sanofi в своей деятельности придерживается принципов доказательной медицины. Факт отсутствия у определенной части пациентов способности адекватно метаболизировать

Clopidogrel является неоспоримым, и Вы сами это признаете. В своем интервью я указывал на то, что у 30 процентов лиц отсутствует адекватная способность к метаболизации, полагаясь на конкретные научные литературные данные и подразумевая лиц европейского этноса (см. выше). То, какова распространенность таких аллелей среди лиц казахской национальности, и как это отражается на их АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и клинических проявлениях, пока остается неизвестным. Думаю, что это могло бы стать предметом важных и весьма интересных научных исследований.

Прошу рассматривать данное сообщение как мой официальный ответ, который можно направить в газету «Мегаполис». Конечно, Вы сами имеете полное право обратиться к руководству газеты для выяснения деталей моего интервью. Я готов инициировать широкое обсуждение данной проблемы с привлечением заинтересованной медицинской и научной общественности. Если будет необходимым, для такого обсуждения можно привлечь ресурсы Назарбаев университета, Министерства здравоохранения и другие возможности. Полагаю, что это будет обсуждение на принципах транспарентности, критического научного анализа и доброй воли.

Вместе с тем, я предлагаю более конструктивный подход, а именно, совместное научное исследование распространенности аллелей CYP2C19 у лиц казахской и других национальностей, проживающих на территории Казахстана. В будущем мы готовы инициировать программу рутинного генотипического исследования пациентов, которым планируется назначение Plavix с тем, чтобы установить индивидуальную генетическую чувствительность к препарату. В Центре наук о жизни Назарбаев университета есть все возможности для таких исследований с помощью генотипирования, RT-PCR и, если необходимо, с использованием секвенирования фрагментов ДНК. О том, что в этом вопросе мы получим поддержку у Министерства здравоохранения, указывает мое предварительное обсуждение с министром Салидат Каирбековой.

Думаю, что подход, основанный на фармакогеномике, является в данной ситуации наиболее приемлемым. Это отражало бы истинную заинтересованность в эффективности и безопасности лечения казахстанских пациентов, а также добрую волю и транспарентный подход как со стороны Центра наук о жизни, так и компании Sanofi.

С уважением,

Алмаз Шарман,
профессор медицины

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anderson JL, Mower CP, Horne BD, et al. Carriage of the CYP2C19*2 allele increases one-year risk of myocardial infarction among recipients of drug-eluting stents treated with clopidogrel (abstr). J Am Coll Cardiol 2009;53 Suppl A:A27.
2. Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P, Zenni MZ, Guzman LA, Bass TA. Antiplatelet drug response variability and the role of platelet function testing: a practical guide for interventional cardiologists. Catheter Cardiovasc Interv 2009;73:1–14.
3. Bouman, H.J. Schömig E, van Werkum JW б et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. Nat. Med. 17, 110–116 (2011).

4. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309–17.
5. Collet JP, Hulot JS, Pena A. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309–17.
6. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug [safety announcement]. March 12, 2010. Available at: <http://www.fda.gov>.
7. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103:806–11.
8. Goswami S, Cheng-Lai A, Nawarskas J. Clopidogrel and genetic testing: is it necessary for everyone? *Cardiol Rev*. 2012 Mar-Apr;20(2):96-100.
9. Hulot J. S., Collet JP, Silvain J , et al. Cardiovascular Risk in Clopidogrel-Treated Patients to Cytochrome P450 2CP19*2 Loss-of-Function Allele or Proton Pump Inhibitor Co-administration: A Systematic Meta-Analysis,” *Journal of American College of Cardiology* 56 (2010): 134–43
10. Hulot J-S. et al., Cytochrome P450 2C19 Loss-of-Function Polymorphism Is a Major Determinant of Clopidogrel Responsiveness in Healthy Subject. *Blood* 108, no. 7 (2006): 2244–47.
11. Jang JS, Cho KI, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim DS, Seol SH, Kim DI, Kim BH, Park YH, Je HG, Jeong YH, Lee SW. Meta-Analysis of Cytochrome P450 2C19 Polymorphism and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Coronary Artery Disease Patients of Different Ethnic Groups Treated With Clopidogrel. *Am J Cardiol*. 2012 Aug 15;110(4):502-8.
12. Jeong YH, Tantry US, Kim IS, Koh JS, Kwon TJ, Park Y, Hwang SJ, Bliden KP, Kwak CH, Hwang JY, Gurbel PA. Effect of CYP2C19*2 and *3 loss-of-function alleles on platelet reactivity and adverse clinical events in East Asian acute myocardial infarction survivors treated with clopidogrel and aspirin. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011 Dec 1;4(6):585-94.
13. Jin B, Ni HC, Shen W, Li J, Shi HM, Li Y. Cytochrome P450 2C19 polymorphism is associated with poor clinical outcomes in coronary artery disease patients treated with clopidogrel. *Mol Biol Rep*. 2011 Mar;38(3):1697-702.
14. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354–62.
15. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patientstreated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1821-30.
16. Shuldiner AR, O’Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849–57.
17. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121:512–8.

18. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009;30:916–22.
19. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363–75.
20. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G□A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925–34.
21. Yamaguchi Y, Abe T, Sato Y, Matsubara Y, Moriki T, Murata M. Effects of VerifyNow P2Y12 test and CYP2C19*2 testing on clinical outcomes of patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2012 Jul 3
22. Zabalza M, Subirana I, Sala J, Lluís-Ganella C, Lucas G, Tomás M, Masiá R, Marrugat J, Brugada R, Elosua R. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart*. 2012 Jan;98(2):100-8.