

Першуков И. В.^{1, 2, 3}

¹ Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

² НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Казахстан

³ БУЗ ВО «Бобровская РБ», Бобров, Россия

Стенты, выделяющие лекарство – панацея для всех или нет? Комментарий к статье «Периоперационный инфаркт миокарда и успешная реваскуляризация у пациента с первичным метасинхронным раком прямой кишки, желудка и мочевого пузыря»

Статья посвящена обсуждению долгосрочной безопасности для онкологических пациентов стентов, выделяющих лекарства, при неотложной коронарной реваскуляризации.

Ключевые слова	Стент, выделяющий лекарство; биолимус А9; поздний тромбоз; рак; адъювантная химиотерапия
Для цитирования	Pershukov I.V. Drug-Eluting Stents – a Panacea for Everyone or Not? Commentary on the Paper «Perioperative Myocardial Infarction and Successful Revascularization in Patient With Primary Metasynchronous Rectal, Gastric and Bladder Cancer». Kardiologiia. 2024;64(10):74–76. [Russian: Першуков И.В. Стенты, выделяющие лекарство – панацея для всех или нет? Комментарий к статье «Периоперационный инфаркт миокарда и успешная реваскуляризация у пациента с первичным метасинхронным раком прямой кишки, желудка и мочевого пузыря». Кардиология. 2024;64(10):74–76].
Автор для переписки	Першуков Игорь Викторович. E-mail: cardio.ru@gmail.com

В настоящее время рак для 80% пациентов перешел в разряд хронических заболеваний, требующих длительного курсового лечения, в т.ч. химиотерапии, лучевой терапии, их комбинации [1–3]. В этой обширной группе пациентов риски онкологических, сердечно-сосудистых осложнений и событий становятся близкими по своей частоте уже через 6 месяцев терапии рака [3, 4]. Именно сердечно-сосудистые осложнения и события зачастую лимитируют выживаемость онкологических пациентов [5].

Поэтому случай успешного лечения периоперационного инфаркта миокарда у пациента с первичным метасинхронным раком прямой кишки, желудка и мочевого пузыря [6] вызывает искреннюю радость за больного и врачей, подаривших пациенту продление его жизни на таком сложном этапе. Но он же заставляет задуматься – насколько безопасной в долгосрочной перспективе может оказаться та неотложная коронарная реваскуляризация с имплантацией стентов, выделяющих лекарства, для онкологического пациента?

Стенты, выделяющие лекарство (СВА), пришли в клиническую практику после исследования FIM (First In Man), в котором исследователи в Нидерландах и Южной Америке имплантировали стент с нанесенным на него лекарством сиролимус/рапамицин (оно было выделено из коры деревьев на острове Пасхи, на местном наречии называемом «Rapa Nui») [7]. В ходе самых первых проектов со стентами, замедленно выделяющими (элю-

ирующими) лекарства, исследователи смоделировали два варианта выделения-элюирования сиролимуса/рапамицина со стента: в одной группе элюирование вещества со стента после имплантации происходило в течение 14 дней, в другой элюирование сиролимуса/рапамицина со стента проходило более замедленно – в течение 28 дней. Результаты в обеих группах были превосходными по сравнению с обычными стентами (где в 20–30% случаев развивался рестеноз), но по факту наблюдения оказалось, что более длительный (28 дней) срок элюирования вещества с антипролиферативными свойствами оказался клинически более стабильным, после более долгого элюирования сиролимуса/рапамицина исследователи совсем не наблюдали рестеноза в месте имплантации стента ни через 6 месяцев, ни через 9, ни через год [7]. После исследований RAVEL и SIRIUS стент с сиролимусом/рапамицином был разрешен к клиническому применению во всем мире и под названием Cypher стал первым и основным стентом первого поколения СВА [8]. Вторым клинически успешным СВА стал стент TAXUS, который элюировал цитостатик паклитаксел («таксол») [8]. Оба этих СВА показали, что стентирование может быть эффективным и безопасным в долгосрочной перспективе в различных клинических сценариях, но их «Ахиллесовой пятой» стал поздний (до полугода) и сверхпоздний (до года и более года) тромбоз, развивавшийся чаще, чем после имплантации обычных голометаллических стентов, поскольку подавление пролиферации при элю-

ировании лекарств со стента происходит неизбежно по отношению к мускулатуре сосуда и его эндотелию, оставляя стент голым без неоинтимы на долгий срок, который стали исчислять сначала до 9 мес., а затем и до года [8]. Все эти факты потребовали жесткой коррекции сроков двойной антитромботической терапии (клопидогрел+ацетилсалициловая кислота), которую продлили до 12 мес. после имплантации СВЛ.

После такого успеха первых СВЛ стали появляться устройства с другими действующими веществами, в основном это были и остаются антипролиферативные препараты ряда сиролимуса «...лимусы»: эверолимус, зотаролимус, биолимус. Во второй генерации СВЛ частота позднего и сверхпозднего тромбоза стента стала снижаться [9, 10], но пересмотр сроков двойной антитромботической терапии происходит крайне осторожно, исследователи не готовы оптимистично обещать, что после имплантации любого современного СВЛ риск позднего и сверхпозднего тромбоза не окажется неверно оцененным [11].

В обсуждаемом случае [6] больному поставили 2 стента Biomatrix с веществом Biolimus A9. Активное фармакологическое вещество биолимус A9 было синтезировано с помощью химической модификации препарата рапамицин, обладает высокой липофильностью и способностью адсорбироваться в тканях. Являясь представителем семьи «лимусов», этот препарат обладает свойством присоединяться к цитоплазматическим протеинам [12]. Кроме того, он ингибирует клеточную пролиферацию и, как и другие «лимусы», связываясь с цитоплазматическими протеинами FKBP-12, блокирует клеточный цикл между фазами J1 и S [12]. В результате биолимус A9 ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов [12]. Благодаря высокой липофильности и аблюминальному покрытию стентов, системное воздействие и попадание в кровоток биолимус A9 минимизировано.

В статье указывается, что оперативное лечение рака предусматривало последующую адъювантную химиотерапию. Учитывая системный характер действия химиотерапевтических препаратов, следует полагать, что они будут оказывать воздействие и на прилегающие к стенту сегменты, и если эта химиотерапия начнется, как обычно планируют онкологи, через 3–4 недели после опера-

тивного лечения, то рассчитывать на эндотелизацию двух стентов, к тому же имеющих между собой перекрытие, за такой период будет сверхоптимистично. Насколько же растянется эндотелизация стентов и когда можно будет прекратить двойную антитромботическую терапию [13], оставив пациента на монотерапии клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой – это вопросы, на которые пока нет доказанных ответов, и исследователи будут решать это по мере развития клинической ситуации. Хочется надеяться, что эта антитромботическая терапия не послужит провокацией для кровотечения при проводимой химиотерапии [14].

В 2008 году в стенах ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России его директор на тот момент, академик РАН М.И. Давыдов, на врачебной конференции предлагал своим коллегам, обсуждавшим ведение пациента с раком и ишемической болезнью сердца (ИБС), получившим как раз СВЛ первой генерации, рассмотреть возможности использования у онкологических пациентов обычных голометаллических стентов, не имеющих такого долгого срока последующей эндотелизации. Но этот вопрос не получил своего развития дальше ни в России, ни где-либо еще. К настоящему времени СВЛ второй генерации вошли в клинические рекомендации по ведению больных с ИБС и различными острыми коронарными синдромами (инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST и нестабильная стенокардия), и стали доминирующими во всех отделениях рентгенохирургических методов диагностики и лечения страны. Это еще больше усугубляет ситуацию для онкопациентов, поскольку даже при готовности поставить стент без лекарства врач в операционной сегодня зачастую не имеет таковых в своем распоряжении. Побеждала основная доктрина о превосходстве СВЛ. Но таково ли оно для онкобольных, теперь покажет только время, когда количество стентированных пациентов, получающих после этого химиотерапию и лучевую терапию, будет возрастать и попадать под перекрестное наблюдение онкологов и кардиологов [14].

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 29.09.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pituskin E, Joy AA, Fairchild A. Advanced Cancer as a Chronic Disease: Introduction. *Seminars in Oncology Nursing*. 2021;37(4):151176. DOI: 10.1016/j.soncn.2021.151176
2. Lage A, Crombet T. Control of Advanced Cancer: The Road to Chronicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2011;8(3):683–97. DOI: 10.3390/ijerph8030683
3. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69(5):363–85. DOI: 10.3322/caac.21565
4. Arantzamendi M, García-Rueda N, Carvajal A, Robinson CA. People With Advanced Cancer: The Process of Living Well With Awareness of Dying. *Qualitative Health Research*. 2020;30(8):1143–55. DOI: 10.1177/1049732318816298
5. Florido R, Daya NR, Ndumele CE, Koton S, Russell SD, Prizment A et al. Cardiovascular Disease Risk Among Cancer Survivors. *Jour-*

- nal of the American College of Cardiology. 2022;80(1):22–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.04.042
6. Potievskaya V.I., Choronenko V.E., Loenko V.B., Rerberg A.G., Bagiy E.R. Perioperative Myocardial Infarction and Successful Revascularization in Patient With Primary Metasynchronous Rectal, Gastric and Bladder Cancer. *Kardiologiya*. 2024;64(10):68–73. [Russian: Потиевская В.И., Хороненко В.Э., Лоенко В.Б., Рерберг А.Г., Багян Е.Р. Периперационный инфаркт миокарда и успешная реваскуляризация у пациента с первичным метасинхронным раком прямой кишки, желудка и мочевого пузыря. *Кардиология*. 2024;64(10):68–73]. DOI: 10.18087/cardio.2024.10.n2659
7. Belenkov Yu.N., Batyraliev T.A., Pershukov I.V. Invasive cardiology – focus on restenosis. Part I. *Kardiologiya*. 2002;42(8):50–6. [Russian: Беленков Ю.Н., Батыралиев Т.А., Першуков И.В. Инвазивная кардиология – фокус на рестеноз. Часть I. *Кардиология*. 2002;42(8):50–6]
8. Belenkov Yu.N., Batyraliev T.A., Pershukov I.V., Samko A.N. Invasive cardiology--focus on restenosis. Part II. *Kardiologiya*. 2002;42(11):68–72. [Russian: Беленков Ю.Н., Батыралиев Т.А., Першуков И.В., Самко А.Н. Инвазивная кардиология – фокус на рестеноз. Часть II. *Кардиология*. 2002;42(11):68–72]
9. Piccolo R, Esposito G. Device Comparisons in the New-Generation Drug-Eluting Stent Era: Continued Refinements in Stent Technology. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(9):1110–1. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.02.041
10. Cortese B, Testa G, Rivero F, Erriquez A, Alfonso F. Long-Term Outcome of Drug-Coated Balloon vs Drug-Eluting Stent for Small Coronary Vessels. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2023;16(9):1054–61. DOI: 10.1016/j.jcin.2023.02.011
11. Ferro A. Antithrombotic therapy after 1 year of dual antiplatelet therapy following acute coronary syndrome: What to do? *International Journal of Cardiology*. 2022;349:27–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.11.043
12. Oshiro N, Yoshino K, Hidayat S, Tokunaga C, Hara K, Eguchi S et al. Dissociation of raptor from mTOR is a mechanism of rapamycin-induced inhibition of mTOR function. *Genes to Cells*. 2004;9(4):359–66. DOI: 10.1111/j.1356-9597.2004.00727.x
13. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, Bagoly Z, Castaman G, Elalamy I et al. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer. *HemaSphere*. 2022;6(8):e750. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000750
14. Belenkov Yu.N., Ilgisonis I.S., Khabarova N.V., Kirichenko Yu.Yu. Modern Instrumental Methods of Diagnostics and Risk Assessment of Developing Antitumor Therapy Cardiovasculotoxicity. *Kardiologiya*. 2024;64(8):3–12. [Russian: Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Хабарова Н.В., Кириченко Ю.Ю. Современные инструментальные методы диагностики и оценки риска развития кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии. *Кардиология*. 2024;64(8):3–12]. DOI: 10.18087/cardio.2024.8.n2753