

© ЕНИСЕЕВА Е. С., ПРОТАСОВ К. В.

УДК 616.12-005.4-085.272

DOI: 10.20333/25000136-2021-6-12-21

Колхицин у пациентов с ишемической болезнью сердца: новые возможности снижения остаточного воспалительного риска

Е. С. Енисеева^{1,2}, К. В. Протасов¹

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск 664049, Российская Федерация

²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск 664003, Российская Федерация

Резюме. Воспаление играет важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии сердечно-сосудистых осложнений. Подавление его активности с целью снижения остаточного воспалительного риска при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях является актуальной и нерешенной на сегодняшний день проблемой. В последние годы получены доказательства эффективности такого подхода во вторичной профилактике ИБС. Целью обзора явился анализ современной литературы о влиянии противовоспалительной терапии колхицином на прогноз пациентов с ИБС. Обзор выполнен с использованием баз данных PubMed и ClinicalTrials за период с 2007 по 2021 гг. Поиск проведен по ключевым словам «colchicine», «inflammation», «atherosclerosis», «coronary heart disease», «acute coronary syndrome». Обсуждаются противовоспалительные и антиатерогенные эффекты колхицина. Приведены результаты исследований колхицина при хронических и острых коронарных синдромах, в том числе ключевых LoDoCo2 (2020) и COLCOT (2019), в которых получены доказательства влияния препарата на прогноз. Рассмотрены вопросы безопасности и перспективы использования колхицина в клинической практике с целью снижения остаточного воспалительного риска у больных ИБС.

Ключевые слова: воспаление, атеросклероз, колхицин, стабильная ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, вторичная профилактика.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Енисеева ЕС, Протасов КВ. Колхицин у пациентов с ишемической болезнью сердца: новые возможности снижения остаточного воспалительного риска. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(6):12-21. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-12-21

Colchicine in patients with coronary heart disease: new possibilities in reduction of the residual inflammatory risk

E. S. Eniseeva^{1,2}, K. V. Protasov¹

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk 664049, Russian Federation

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk 664003, Russian Federation

Abstract. Inflammation plays an important role in atherosclerotic plaque destabilisation and the development of cardiovascular complications. Suppression of its activity in order to reduce residual inflammatory risk in atherosclerotic cardiovascular diseases remains an urgent and unresolved problem to the date. Over the recent years, evidence of the effectiveness of such an approach in secondary prevention of coronary heart disease has been obtained. The purpose of this review was to analyse modern literature on the effect of anti-inflammatory therapy with colchicine on the prognosis of patients with coronary heart disease. The review was carried out using the search for papers published in the PubMed and ClinicalTrials databases within the period from 2007 to 2021. The search was carried out using the keywords «colchicine», «inflammation», «atherosclerosis», «coronary heart disease» and «acute coronary syndrome». The anti-inflammatory and antiatherogenic effects of colchicine are discussed. The paper presents results of studies devoted to the use of colchicine in chronic and acute coronary syndrome, including the key ones LoDoCo2 (2020) and COLCOT (2019) which provided evidence of the effect of the drug on the disease outcome. The issues of safety and prospects of colchicine application in clinical practice for reduction of the residual inflammatory risk in patients with coronary heart disease are addressed.

Key words: inflammation, atherosclerosis, colchicine, stable coronary artery disease, acute coronary syndrome, secondary prevention.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Eniseeva ES, Protasov KV. Colchicine in patients with coronary heart disease: new possibilities in reduction of the residual inflammatory risk. *Siberian Medical Review.* 2021;(6):12-21. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-12-21

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) подвержены высокому риску сердечно-сосудистых событий даже при оптимальной модификации факторов риска, применении гиполипидемических и антитромботических препаратов. Одним из ведущих факторов, определяющих судьбу атеромы, являет-

ся активность иммунновоспалительных процессов в бляшке и окружающих тканях, который сегодня определяется как “остаточный воспалительный риск” у больных ИБС [1, 2, 3]. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о важной роли воспаления в прогрессировании атеросклеротических

изменений в сосудах, разрушении коллагенового покрытия атеромы и последующего тромбоза [1, 2, 4].

Имеются многочисленные данные о связи между уровнем в крови таких биомаркеров воспаления, как высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) и интерлейкины (ИЛ) 1 β , 6, 8, 18, фактор некроза опухоли, и риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Причем такая связь не зависит от концентрации холестерина в крови и других общепризнанных факторов риска [4, 5, 6, 7]. Однако убедительные доказательства влияния противовоспалительной терапии на сердечно-сосудистые исходы на сегодняшний день получены только для двух лекарственных препаратов – колхицина и канакиумаба [5, 8]. Цель настоящего обзора – представить анализ современной литературы о влиянии противовоспалительной терапии колхицином на прогноз пациентов с ИБС. Обзор выполнен с использованием баз данных PubMed и ClinicalTrials за период с 2007 по 2021 гг. Поиск проведен по ключевым словам «colchicine», «inflammation», «atherosclerosis», «coronary heart disease», «acute coronary syndrome».

Механизмы противовоспалительного действия колхицина

Колхицин – один из самых старых лекарственных препаратов, которые до сих пор применяются в медицине. Его получают из клубнелуковиц растения *Colchicum autumnale* – безвременника осеннего. Название «колхицин» связывают с древним и легендарным царством Колхида, где были широко распространены растения *Colchicum autumnale*. Впервые как средство от боли в суставах он был упомянут в папирусе Эберса, египетском медицинском манускрипте, около 1550г. до н.э. Как лекарство от подагры был описан древнегреческим врачом и фармакологом Педанием Диоскоридом (Pedanius Dioscurides) в «De Materia Medica» (I век). Активный ингредиент колхицина был выделен в начале 1800-х годов французскими химиками Пьером-Жозефом Пеллетье (Pierre Joseph Pelletier) и Жозефом Бьенеме Каванту (Joseph Bienaimé Caventou) [9].

Несмотря на многовековой опыт использования колхицина, точные механизмы его действия окончательно не установлены. В 1950-1960-х годах идентифицирована первичная клеточная мишень колхицина – микротрубочка, ключевая составляющая цитоскелета, выполняющая ряд клеточных функций: поддержание формы клетки, внутриклеточный транспорт, секрецию цитокинов, миграцию клеток, функционирование ионных каналов, деление клеток. Колхицин связывается с гетеродимерами альфа- и бета-тубулина – основного белка стенки микротрубочки – и изменяет его конформацию. Тем самым в низких дозах колхицин предотвращает дальнейший рост микротрубочек, а в высоких – способствует их деполимеризации [10].

Противовоспалительный эффект колхицина является следствием его влияния на тубулин и реализуется комбинацией нескольких механизмов: а) ингибции участвующих в воспалении гранулоцитов, б) вмешательства в качественную и количественную экспрессию селектинов – молекул клеточной адгезии – на эндотелиальных и воспалительных клетках, в) снижения агрегации тромбоцитов, стимулируемой воспалением, г) неспецифического подавления инфламмасом [9]. Колхицин вызывает дезинтеграцию микротрубочек нейтрофилов, тем самым подавляя их миграцию в зону воспаления. Препарат ухудшает хемотаксис, адгезию, мобилизацию нейтрофилов, высвобождение супероксида, а также экспрессию внеклеточных ловушек (сетей) нейтрофильных клеток. Кроме того, колхицин ингибирует P2X7 рецепторы нейтрофилов, что предотвращает перегруппировку их микротрубочек, экспрессию ИЛ-1 β и последующую адгезию нейтрофилов в очаге воспаления. Колхицин снижает экспрессию L-селектина нейтрофилами и модулирует экспрессию E-селектина на клеточной поверхности эндотелиальных клеток, тем самым уменьшая рекрутинг нейтрофилов. Кроме того, колхицин может вмешиваться в клеточное взаимодействие нейтрофилов и тромбоцитов, обеспечивая антитромботический эффект в зоне воспаления [11, 12, 13]. Было показано, что колхицин снижает максимальную агрегацию тромбоцитов даже после предшествующего ингибирования рецепторов циклооксигеназы-1 и P₂Y₁₂ ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом [14].

Посредством воздействия на тубулин колхицин тормозит сборку инфламмасомы NLRP3 (NODlike Receptor Protein 3). Инфламмасома NLRP3 представляет собой мультимерный цитозольный белковый комплекс, отвечающий за активацию воспалительного ответа (созревание и секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18). Активации инфламмасомы NLRP3 способствуют кристаллы холестерина в бляшке, избыточный внеклеточный захват нейтрофилов, гипоксия тканей и особенности кровотока в артериях [7]. Белки инфламмасомы в свою очередь активируют ИЛ-1 β – ключевой провоспалительный цитокин, вызывающий хроническую неадаптивную воспалительную реакцию в стенке сосуда и участвующий в механизмах развития атеросклеротической бляшки и ее дестабилизации. Подавление активности NLRP3 инфламмасомы колхицином приводит к снижению экспрессии ИЛ-1 β . В то же время колхицин ингибирует синтез ИЛ-18, который тесно связан с ИЛ-1 β . ИЛ-18 обнаруживается в атеросклеротических бляшках человека и способствует атерогенезу. Подавление экспрессии инфламмасомы NLRP3, по-видимому, имеет ключевое значение в реализации противовоспалительного действия колхицина. По мнению

некоторых исследователей, прямое ингибирование воспалительного пути, нацеленного на инфламмасому NLRP-3, потенциально может стать краеугольным камнем терапии атеросклероза [8].

Исследования эффективности колхицина при хронической ИБС

До настоящего времени клиническое применение колхицина как противовоспалительного средства ограничивалось приступами подагры, семейной средиземноморской лихорадкой, синдромом Бехчета и перикардитом. В последние 10 лет закончились принципиального значения наблюдательные и рандомизированные клинические исследования (РКИ) по изучению эффективности и безопасности колхицина при вторичной профилактике коронарного атеросклероза. Идея применять колхицин у пациентов с ИБС основана на хорошо известной роли, которую воспаление играет в хронической и острой фазах заболевания [4, 15]. Изучалось влияние колхицина на уровни биомаркеров системного воспаления у больных ИБС. Так, в 2007г. М. Nidorf et al. установили, что у пациентов со стабильной ИБС и повышенным уровнем вч-СРБ (n=44) колхицин в дозе 0,5 мг два раза в день в течение 30 дней лечения снижал уровень вч-СРБ в среднем на 2,8 мг/л или более чем на 60 % [16]. Среди 138 пациентов с хроническим коронарным синдромом и вч-СРБ \geq 2 мг/л прием колхицина в дозе 0,5 мг/сут. в течение 30 дней приводил к снижению сывороточной концентрации вч-СРБ в среднем на 40 %, ИЛ-6 – на 16 % [17]. В открытом субисследовании LoDoCo2, включавшем 174 пациента с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе более 6 месяцев, оценивался уровень различных биомаркеров исходно и через 30 дней приема колхицина. Пациенты с вч-СРБ более 10 мг/л не включались в анализ. Было продемонстрировано, что 30-дневное лечение колхицином снижало не только уровень связанных с NLRP3 инфламмасомой цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, но также приводило к снижению экспрессии 11 белков, не связанных с инфламмасомой, таких как миелобластин, карциноэмбриональная антиген-связанная молекула клеточной адгезии 8, азуроцидин и миелопероксидаза. Кроме того, была выявлена повышенная экспрессия 23 биомаркеров с мощными антиатеросклеротическими эффектами, такими как фактор роста фибробластов и белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста [18].

Влияние колхицина на прогноз пациентов со стабильной ИБС изучалось в нескольких когортных испытаниях. Одним из первых было ретроспективное наблюдательное исследование, где было показано, что у пациентов с подагрой, получавших колхицин (n=501), относительный риск сердечно-сосудистых событий снизился на 49 % (отношение шансов (ОШ)

0,51, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,30–0,88), общей смертности – на 73 % (ОШ 0,27, 95 % ДИ 0,17–0,43), по сравнению с лицами, не получавшими колхицин [19]. В 2013г. закончено первое РКИ с колхицином LoDoCo (Low-Dose Colchicine), которое включало 532 пациента со стабильной ИБС. Диагноз ИБС был подтвержден ангиографически. Все больные были клинически стабильны не менее, чем 6 месяцев, 95 % получали высокие дозы статинов, 93 % – аспирин и/или клопидогрел. 282 пациентам назначался колхицин 0,5 мг в день, контрольная группа представлена 250 пациентами. Конечные точки (комбинация острого коронарного синдрома (ОКС), остановки сердца вне стационара, некардиоэмболического ишемического инсульта) были заслеплены для наблюдателей (PROBE дизайн). При лечении в среднем в течение 3 лет наблюдалось значительное снижение риска развития комбинированной конечной точки (5,3 % против 16 %; ОШ 0,33, 95 % ДИ 0,18–0,59; p <0,001). Отмечалось снижение частоты ИМ, не связанного со стентированием (1,4 % против 5,6 %; ОШ 0,25, 95 % ДИ 0,08–0,76; p=0,014), нестабильной стенокардии, не связанной со стентированием (1,8 % против 6,4 %; ОШ 0,27, 95 % ДИ 0,1–0,75; p=0,011). Не было различий частоты ОКС, связанного со стентированием (1,4 и 1,6 %). В этом исследовании была выдвинута гипотеза, что эффект колхицина обусловлен его способностью подавлять воспаление и предотвращать дестабилизацию бляшки. Однако исходный уровень вч-СРБ не оценивался [20].

В 2020г. были опубликованы результаты исследования LoDoCo2. В этом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 5522 пациента с хронической ИБС из Австралии и Нидерландов (85 % мужчин) были рандомизированы в группы колхицина по 0,5 мг в день и плацебо. ОКС в анамнезе был у 84,1 % больных в группе колхицина и 84,6 % – в группе плацебо, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в анамнезе у 76 и 75,3 % пациентов, коронарное шунтирование у 11,5 и 14,2 %, соответственно. Пациенты были стабильными не менее 6 месяцев, 94 % больных получали статины, 19 % – эзетимиб. Первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смерти, спонтанного ИМ, ишемического инсульта или реваскуляризации. При медиане наблюдения 29 месяцев колхицин снизил относительный риск развития первичной конечной точки на 31 % (95 % ДИ 0,57–0,83; p <0,001) без существенных побочных эффектов. Отмечалось снижение риска ИМ или реваскуляризации на 33 % (95 % ДИ 0,55–0,83; p <0,001), сердечно-сосудистой смерти или ИМ на 29 % (95 % ДИ 0,55–0,92; p=0,01), реваскуляризации на 25 % (95 % ДИ 0,60–0,94; p=0,01), ИМ на 30 % (95 % ДИ 0,53–0,93; p=0,01). Однако имелась отчетливая тен-

денция к увеличению смертности от несердечно-сосудистых причин в группе колхицина (0,7 против 0,5 случаев на 100 пациенто/лет; ОШ 1,51, 95 % ДИ 0,99-2,31). Как и в пилотном исследовании LoDoCo, преимущества колхицина проявились вскоре после начала терапии и продолжали накапливаться в ходе исследования. В основной когорте LoDoCo2 исходный уровень вч-СРБ и других показателей активности воспаления также не определялся [21].

Итак, в испытаниях LoDoCo и LoDoCo2 впервые были получены впечатляющие результаты, которые доказали возможность снижения риска сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смертность и повторные ИМ, у пациентов с хроническим коронарным синдромом с помощью низкой дозы колхицина.

Исследования эффективности колхицина при остром коронарном синдроме

Наличие активированных нейтрофилов в бляшках играет ключевую роль в их дестабилизации и формировании атеротромбоза. Развитие ИМ вызывает интенсивную воспалительную реакцию, включающую секрецию провоспалительных медиаторов и миграцию нейтрофилов в зону некроза. Этим объясняется появление гипотезы о способности колхицина за счет подавления хемотаксиса и активности нейтрофилов, торможения экспрессии провоспалительных цитокинов стабилизировать бляшку, ограничить провоспалительный ответ при ИМ, и тем самым улучшить его прогноз.

В ряде клинических работ оценивались возможности колхицина по стабилизации атеромы и снижению провоспалительного ответа при остром ИМ. G.J. Martinez et al. продемонстрировали быстрое и значительное снижение локальной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-18 и ИЛ-6 в миокарде 40 пациентов с ОКС через 6–24 часа после приема нагрузочной дозы колхицина 1,5 мг [22]. Изучено влияние колхицина на морфологию бляшки у больных с ОКС, которая оценивалась при компьютерной томографической коронароангиографии. В исследование было включено 80 пациентов с недавним (менее месяца) ОКС. Половина из них имели ИМ (преобладал ИМ без подъема сегмента ST), половина – нестабильную стенокардию. 40 пациентов получали 0,5 мг колхицина в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией, 40 – только оптимальную медикаментозную терапию. Средняя продолжительность наблюдения составила 12,6 месяца. Оценивалось изменение объема бляшек с низким ослаблением – маркера нестабильности бляшек при компьютерной томографической коронароангиографии и надежного предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Вторичными конечными точками были изменения

других коронарных показателей и изменения вч-СРБ. Терапия колхицином значительно снизила объем бляшек с низким ослаблением (в среднем на 15,9 мм³ (или на 40,9 %) против 6,6 мм³ (17,0 %)); $p=0,008$) и вч-СРБ (в среднем на 1,10 мг/л (37,3 %) против 0,38 мг/л (14,6 %); $p<0,001$) по сравнению с контролем. Уменьшение общего объема атеромы (в среднем на 42,3 мм³ против 26,4 мм³; $p=0,28$) и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (в среднем на 0,44 ммоль/л против 0,49 ммоль/л; $p=0,21$) были сопоставимы в обеих группах. По результатам линейного регрессионного анализа была выявлена значимая линейная связь ($p<0,001$) и положительная корреляция ($r=+0,58$) между изменением объема бляшек с низким ослаблением и вч-СРБ [23].

В нескольких исследованиях не выявлено снижения вч-СРБ под воздействием колхицина у больных с ОКС. В небольшом открытом проспективном контролируемом исследовании COLIN (2017) оценивалось влияние колхицина в дозе 1 мг в сутки на уровень вч-СРБ у больных с ИМ с подъемом сегмента ST. Группа лечения колхицином составила 23 пациента, контрольная группа – 21. Различий в пиковых значениях вч-СРБ в группах колхицина и контроля не обнаружено (29,0 мг/л против 21,9 мг/л, соответственно; $p=0,36$). Авторы предполагают, что причинами недостаточного эффекта препарата явились большее число больных с поражением передней нисходящей артерии, большая площадь поражения миокарда, большая частота трансмурального ИМ в группе колхицина, позднее применение колхицина (в первый день, но после реперфузии), отсутствие нагрузочной дозы [24, 25].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании LoDoCo-MI (2019) оценивалось влияние низкой дозы колхицина (0,5 мг в день) в группе из 119 больных с ИМ и контрольной группе из 118 пациентов. Больные включались в исследование в первые 7 дней после ИМ 1 типа. Уровни вч-СРБ и ИЛ-6 определялись исходно и через 30 дней. Высокий вч-СРБ (более 2 мг/л) сохранялся у 44 % больных основной и у 50 % больных контрольной группы ($p=0,35$). Не выявлено различий медианы вч-СРБ и ИЛ-6 через 30 дней лечения и абсолютного и относительного снижения уровня вч-СРБ и ИЛ-6. Частота повторных госпитализаций была значительно ниже у пациентов, получавших колхицин, но причины госпитализаций были разнообразными, и большинство из них были вызваны событиями, которые не связаны с терапией. Таким образом, нельзя исключать случайный характер наблюдаемых различий. Данное исследование было одноцентровым и небольшим по объему, его мощность оказалась недостаточной для оценки влияния на сердечно-сосудистые события. Отсутствие влия-

ния на уровень вч-СРБ и ИЛ-6 возможно обусловлено низкой дозой колхицина, которая была эффективна у больных со стабильной ИБС, но может быть недостаточной при остром ИМ [26].

В исследовании COLCHICINE-PCI (2020) изучалось влияние острого перорального введения 1,8 мг колхицина перед плановым или экстренным ЧКВ на связанное с процедурой повреждение миокарда у 400 пациентов (206 больных в группе колхицина, 194 – плацебо). ЧКВ в связи с ОКС проводилось у 50 % больных в группе колхицина и у 49 % – в группе плацебо. ИЛ-6 и ИЛ-1 β оценивались через 1, 6–8, 22–24 часа после процедуры, вч-СРБ – до процедуры и через 22–24 часов после нее. Тропонин I определялся перед процедурой, через 6–8 и через 22–24 часа после нее. Среди 400 пациентов, перенесших ЧКВ, предварительное введение колхицина уменьшило степень прироста вч-СРБ после ЧКВ и ИЛ-6 через 24 часа после процедуры, по сравнению с плацебо, но не оказало влияния на уровень тропонина I [27].

Влияние колхицина на частоту развития твердых конечных точек у больных ОКС изучалось в единичных РКИ. COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial, 2019) было единственным достаточно мощным исследованием для оценки клинических эффектов колхицина после ОКС. В это исследование было включено 4755 пациентов с недавним (менее месяца) ИМ, 2366 получали колхицин в дозе 0,5 мг в день, 2379 рандомизированы в группу плацебо. Длительность наблюдения составила 4 года.

У пациентов, получавших колхицин, было отмечено снижение частоты сердечно-сосудистых событий (сочетания сердечно-сосудистой смерти, реанимации при остановке сердца, ИМ, инсульта или срочных госпитализаций по поводу стенокардии с реваскуляризацией) на 23 % (5,5 % против 7,1 %; относительный риск (ОР) 0,77, 95 % ДИ 0,61–0,96). Результат был в основном обусловлен снижением частоты инсульта и срочной реваскуляризацией при стенокардии без влияния на сердечно-сосудистую смертность (ОР 0,84, 95 % ДИ 0,46–1,52) или рецидивирующий ИМ (ОР 0,91, 95 % ДИ 0,68–1,21). Значения вч-СРБ были измерены только у 4,4 % включенных в исследование пациентов [28]. Отсутствие контроля маркеров воспаления не позволяет оценить, насколько влияние колхицина на конечные точки обусловлено его противовоспалительным действием [29].

Анализ результатов исследования COLCOT также показал, что эффективность терапии колхицином, по-видимому, зависит от времени между моментом развития ОКС и началом лечения. В группе пациентов, у которых лечение колхицином было начато в течение первых 3 дней после острого коронарного события, продемонстрировано снижение риска комби-

нированной первичной конечной точки на 48 % (95 % ДИ 0,32–0,84; $p=0,007$) в отличие от группы больных, лечение которых начиналось в течение 4–7 дней (ОР 0,96, 95 % ДИ 0,53–1,75; $p=0,896$) или после 8 дней (ОР 0,82, 95 % ДИ 0,61–1,11; $p=0,2$) [30].

В исследовании COPS (2020) 795 пациентов с ОКС были рандомизированы в группу колхицина (0,5 мг два раза в день в течение первого месяца, затем 0,5 мг ежедневно в течение 11 месяцев), либо в группу плацебо. Комбинированной конечной точкой была совокупность смертей от всех причин, сердечно-сосудистых смертей, ОКС, экстренной реваскуляризации и инсульта. В течение 12 месяцев наблюдения в группе колхицина произошло 24 события, по сравнению с 38 событиями в группе плацебо ($p=0,09$). Однако, в отличие от исследований LoDoCo2 и COLCOT, здесь наблюдалась тенденция к более высокому уровню смертности от всех причин в группе колхицина (8 против 1; $p=0,047$), в основном из-за большего числа смертей, не связанных с сердечно-сосудистыми причинами (5 против 0). При этом 4 из 5 смертей связаны с сепсисом [31]. Отсутствие статистически значимого влияния лечения на первичную конечную точку через 12 месяцев наблюдения в отличие от исследования COLCOT, вероятно связано с недостаточной статистической мощностью исследования COPS, о чем свидетельствует частота первичной конечной точки, которая составляла 62 события [29].

По данным вышеупомянутого испытания COLCHICINE-PCI, в группах пациентов, рандомизированных на прием колхицина и плацебо перед плановым или экстренным ЧКВ, не было выявлено различий в частоте 30-дневных больших сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный ИМ, экстренная реваскуляризация) (11,7 и 12,9 %) несмотря на снижение степени прироста вч-СРБ и ИЛ-6 под влиянием колхицина [27].

Таким образом, результаты исследований эффективности колхицина при ОКС оказались неоднозначными. Способность колхицина снижать уровень провоспалительных биомаркеров проявляется при увеличении длительности исследования. В одном РКИ на фоне приема колхицина после перенесенного ОКС было достигнуто снижение риска комбинированной конечной точки за счет отдельных нефатальных ее компонентов. Влияния на сердечно-сосудистую смертность не выявлено.

Результаты систематических обзоров и метаанализов эффективности колхицина при ИБС

Результаты клинических испытаний колхицина при стабильной ИБС и после ОКС были суммированы в нескольких систематических обзорах и метаанализах. В систематическом обзоре А.Н. McKnight, включающем 9 рандомизированных исследований,

оценивалось применение колхицина в популяции с ОКС. Колхицин не снижал уровень вч-СРБ в 5 из них. Колхицин снижал частоту больших сердечно-сосудистых событий при приеме в дозе 0,5 мг ежедневно в течение 22,6 месяцев (исследование COLCOT), но не снижал их в исследованиях продолжительностью 30 дней или менее, даже при более высоких дозах 1 мг в день [32].

С. Diaz-Arocutira et al. провели мета-анализ РКИ колхицина у больных ИМ. В четырех из них, включавших 5821 пациента, колхицин не снижал риск сердечно-сосудистой смертности (0,79 и 0,86 %; ОР 0,91, 95 % ДИ 0,52–1,61; $p=0,64$) или рецидива ИМ (3,31 и 3,84 %; ОР 0,87, 95 % ДИ 0,62–1,22; $p=0,28$) по сравнению с контрольной группой. Колхицин существенно не снижал риск смертности от всех причин (пять РКИ; $n=5972$; 1,74 против 1,54 %; ОР 1,06, 95 % ДИ 0,61–1,85; $p=0,78$), риск инсульта (два РКИ; $n=5,540$; 0,25 против 0,90 %; ОР 0,28, 95 % ДИ 0,07–1,09; $p=0,05$), срочной коронарной реваскуляризации (два РКИ; $n=5540$; 1,0 против 2,23 %; ОР 0,46, 95 % ДИ 0,02–8,89; $p=0,19$), по сравнению с контрольной группой. Анализ подгрупп по дозе колхицина (0,5 против 1 мг/сут), времени наблюдения (менее одного года против года и более) и продолжительности лечения (не более 30 дней по сравнению с более длительным сроком) не показали различий с основными результатами [33].

В другом, наиболее крупном, мета-анализе были объединены 5 РКИ (включая COLCOT, COPS, LoDoCo и LoDoCo2) при стабильной ИБС и при ИМ, в которых приняли участие 11816 пациентов. Первичная конечная точка наблюдалась у 578 пациентов. Колхицин снижал риск развития первичной комбинированной конечной точки на 25 % (ОР 0,75, 95 % ДИ 0,61–0,92; $p=0,005$), ИМ на 22 % (ОР 0,78, 95 % ДИ 0,64–0,94; $p=0,01$), инсульта на 46 % (ОР 0,54, 95 % ДИ 0,34–0,86; $p=0,009$) и реваскуляризации коронарных сосудов на 23 % (ОР 0,77, 95 % ДИ 0,66–0,90; $p<0,001$). Не найдено различий в смертности от всех причин (ОР 1,08, 95 % ДИ 0,71–1,62; $p=0,73$) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,82, 95 % ДИ 0,55–1,23; $p=0,34$) [34].

Итак, метаанализ объединенной когорты пациентов с хронической и острой ИБС продемонстрировал отсутствие влияния колхицина на общую и сердечно-сосудистую смертность и его высокую эффективность в снижении риска нефатальных повторных ишемических событий. С учетом различий результатов исследований колхицина при стабильной ИБС и при ОКС можно предположить, что противовоспалительный эффект колхицина после разрыва бляшки при ОКС оказывается недостаточным для предотвращения неблагоприятных исходов, по сравнению с его влиянием на прогрессирование и дестабилизацию бляшки при стабильной ИБС.

Фармакокинетика, побочные эффекты и исследования безопасности колхицина

Колхицин всасывается в тощей и подвздошной кишке. Биодоступность – 45 %. Концентрация колхицина в нейтрофилах достигает максимума в течение 48 часов, поэтому для полного развития острых биологических эффектов требуется 24–48 часов. Период полувыведения колхицина составляет 27–31 час. Колхицин частично метаболизируется в печени путем деацетилирования и выводится почками (20–40 %) и с желчью (60–80 %). Фармакокинетику колхицина определяют его метаболизм в печени при участии CYP3A4 и выведение в кишечнике, печени, почках и гематоэнцефалическом барьере с помощью гликопротеина Р [9].

Среди побочных действий колхицина клиническое значение могут иметь желудочно-кишечные расстройства, миопатия, межлекарственные взаимодействия. Механизм, посредством которого колхицин вызывает диарею и другие желудочно-кишечные симптомы, точно не известен, но может быть связан с увеличением синтеза простагландинов, секреции кишечника и моторики желудочно-кишечного тракта. В мета-анализ S. Stewart et al. было включено 8659 пациентов, 4225 получали колхицин по различным показаниям, 3956 плацебо и 411 другой препарат. Отмечалось увеличение частоты диареи (17,9 против 13,1 % в группах сравнения; ОР 2,4, 95 % ДИ 1,6–3,7). Любые гастроинтестинальные события отмечались у 17,6 % в группе колхицина и 13,1 % в группе сравнения (ОР 1,7, 95 % ДИ 1,3–2,3). Симптомы были легкими, кратковременными и обратимыми при снижении дозы [35]. Риск госпитализации по поводу желудочно-кишечных расстройств при приеме колхицина не увеличивался (ОР 1,13; 95 % ДИ 0,81–1,56; $p=0,47$) [34].

Очень важное значение для пациентов с ИБС имеет безопасность одновременного применения колхицина и статинов. Оба препарата могут вызывать миопатию. Риск увеличения миотоксичности при их комбинации обусловлен участием CYP3A4 и гликопротеина Р в метаболизме обоих препаратов. Однако обзор, опубликованный Американской ассоциацией сердца, не вызвал беспокойства по поводу совместного применения колхицина и статинов у пациентов без прогрессирующего заболевания почек [36]. Это согласуется с данными мета-анализа крупных плацебо-контролируемых исследований, в которых участвовали 7136 пациентов, получавших терапию статинами в умеренных и высоких дозах, которые показали низкую частоту миотоксичности (менее 1 %), которая ничем не отличалась от 7052 пациентов, принимавших плацебо. Миалгии на сочетанной терапии колхицином и статином наблюдались у 21 против 18 % пациентов из группы плацебо (ОР 1,16; 95 % ДИ

1,02–1,32, $p=0,03$) [37]. Наиболее обоснованной с точки зрения безопасности признана комбинация колхицина с розувастатином. Может быть рассмотрена комбинация с аторвастатином [36].

Другие нежелательные явления, такие как гепатотоксичность, гематологические (нейтропения), кожные проявления, кровотечения или несердечно-сосудистая смерть, не увеличивались при лечении колхицином в низких дозах [35, 37]. Мета-анализ, опубликованный A.T.L. Fiolet et al. в 2021г., не выявил увеличения риска госпитализации по поводу инфекции в целом (ОР 1,08, 95 % ДИ 0,78–1,51; $p=0,636$) или госпитализации в связи с пневмонией (ОР 1,67, 95 % ДИ 0,58–4,77; $p=0,339$). Не было различий в частоте развития злокачественных новообразований (ОР 0,987, 95 % ДИ 0,80–1,21; $p=0,861$) [34]. Таким образом, в метаанализах не подтвердились опасения в отношении увеличения несердечно-сосудистой смертности под воздействием колхицина, возникшие в ходе испытаний LoDoCo2 и COPS. Прекращение приема колхицина было зарегистрировано у 4,8 против 3,4 % пациентов (ОР 1,54, 95 % ДИ 1,20–1,99, $p<0,001$) [37]. Опыт применения колхицина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями подтверждает, что серьезные побочные эффекты встречаются редко, когда терапия назначается в низких дозах, не назначается одновременно с несколькими селективными препаратами и применяется с осторожностью у пациентов с заболеваниями печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) или заболеваниями почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин) [11].

Перспективы и нерешенные вопросы применения колхицина в клинической практике

Достоверность и убедительность полученных за последние годы доказательств эффективности колхицина при ИБС позволили придать им уровень клинической рекомендации. В недавно опубликованных Рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021г. Европейское общество кардиологов впервые рекомендует рассмотреть колхицин для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, или сахарного диабета с тяжелым поражением органов-мишеней, если другие факторы риска недостаточно контролируются или если при оптимальной терапии возникают повторные сердечно-сосудистые события (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности А). В соответствии с данными рекомендациями разумно обсуждать назначение колхицина на втором шаге профилактических мероприятий при сохранении высокого остаточного сердечно-сосудистого риска в дополнение к гиполипидемической, антигипертензивной, антитромботической (в том числе двойной) терапии и мерам по изменению образа жизни. Однако в данных рекомендациях целе-

сообразность назначения колхицина никак не связана с критериями и выраженностью системного воспаления [38]. С клинической точки зрения полезность низких доз колхицина у пациентов с ИБС повышается из-за отсутствия его влияния на риск кровотечений, артериальное давление, интервал QT, аритмии и низкий риск побочных эффектов (при одновременном применении с обычно назначаемыми препаратами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов без прогрессирующих заболеваний почек или печени) [11]. Немаловажно, что применение колхицина экономически более эффективно, чем использование канакинумаба [39].

Однако, несмотря на имеющиеся доказательства возможности назначения колхицина больным ИБС, по мнению N. Arnold [6], необходимо получить ответы на ряд вопросов. Остается неясным, насколько превентивное действие связано с противовоспалительным эффектом препарата. Следует ли применять противовоспалительную терапию всем пациентам или только тем, у кого имеется резидуальный воспалительный риск? Окончательно не установлено, какие биомаркеры лучше всего использовать для выявления лиц с высоким воспалительным риском. Другие вопросы связаны с режимом противовоспалительного лечения, таким как время начала и продолжительность терапии. Приведет ли терапия колхицином к улучшению сердечно-сосудистых исходов в краткосрочной перспективе или влияние этого подхода полностью раскроет его потенциал в долгосрочной перспективе? Неизвестно, как долго продолжать противовоспалительное лечение.

В ближайшие 3–5 лет ожидается окончание трех РКИ с колхицином, включающих суммарно более 9000 человек. По результатам испытаний будет получена дополнительная информация об эффективности, долгосрочной безопасности и переносимости колхицина в дозе 0,5 мг в день в когортах пациентов после стентирования (CLEAR SYNERGY), после ОКС (COLCARDIO) и с недавним некардиоэмболическим инсультом (CONVINCE). Дизайн исследования COLCARDIO впервые в качестве критерия включения предусматривает уровень вч-СРБ более 2,0 мг/л, что позволит установить показания для назначения колхицина с позиции остаточного воспалительного риска [40, 41, 42].

Заключение

Результаты клинических испытаний колхицина у пациентов с ИБС позволяют предполагать, что колхицин, оказывая локальный и системный противовоспалительный эффект, способен замедлять прогрессирование атеросклероза путем ограничения роста бляшек, снижения риска нестабильности атеромы и рестеноза стента коронарной артерии. Это создает

основу для использования препарата во вторичной профилактике ИБС (прежде всего, хронической) у больных с остаточным воспалительным риском. Получены доказательства безопасности и удовлетворительной переносимости препарата при длительном применении в малых дозах. Требуется дальнейшее исследование с целью определения критериев остаточного воспалительного риска и уточнения показаний к назначению колхицина при ИБС.

Литература

- Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *European Heart Journal*. 2016;(37):1720-1722. DOI:10.1093/eurheart/ehj024
- Fiolet ATL, Opstal TSJ, Silvis MJM, Cornel JH, Mosterd A. Targeting residual inflammatory risk in coronary disease: to catch a monkey by its tail. *Netherlands Heart Journal*. 2021. DOI: 10.1007/s12471-021-01605-3 [Epub ahead of print]
- Peikert A, Kaier K, Merz J, Manhart L, Schäfer I, Hilgendorf I, Hehn Ph, Wolf D, Willecke F, Sheng X, Clemens A, Zehender M, Mühlen CvZ, Bode C, Zirlik A, Stachon P. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(3):315–323. DOI: 10.1007/s00392-019-01511-0
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis no longer a theory. *Clinical Chemistry*. 2021;67(1):131–142. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa275
- Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, Koenig W, Shimokawa H, Everett BM, Glynn RJ. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *European Heart Journal*. 2018;(39):3499–3507. DOI: 1093/eurheart/ehj310
- Arnold N, Lechner K, Waldeyer C, Shapiro MD, Koenig W. Inflammation and Cardiovascular Disease: The Future. *European Cardiology Review*. 2021;(16):e20. DOI: 10.15420/ocr.2020.50
- Liaqat A, Asad M, Shoukat F, Khan A-U. A Spotlight on the Underlying Activation Mechanisms of the NLRP3 Inflammasome and its Role in Atherosclerosis: A Review. *Inflammation*. 2020;(6):2011–2020. DOI: 10.1007/s10753-020-01290-1
- Imazio M, Andreis A, Brucato A, Adler Y, De Ferrari GM. Colchicine for acute and chronic coronary syndromes. *Heart*. 2020;(106):1555–1560. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317108
- Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *European Heart Journal*. 2021;(4):2745–2760. DOI:10.1093/eurheartj/ehab221
- Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine—Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015;45(3):341–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013
- Vaidya K, Tucker B, Kurup R, Khandkar C, Pandzic E, Barraclough J, Machet J, Misra A, Kavurma M, Martinez G, Rye KA, Cochran BJ, Patel S. Colchicine inhibits neutrophil extracellular trap formation in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(1):e018993. DOI: 10.1161/JAHA.120.018993
- Martínez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 2018;(269):262–271. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027
- Shah B, Allen N, Harchandani B, Pillinger M, Katz S, Sedlis SP, Echagarruga C, Krasnokutsky SS, Morina P, Singh P, Karotkin L, Berger JS. Effect of colchicine on platelet-platelet and platelet-leukocyte interactions: a pilot study in healthy subjects. *Inflammation*. 2016;(39):182–191. DOI: 10.1007/s10753-015-0237-7
- Cirillo P, Tagliatela V, Pellegrino G, Morello A, Conte S, Di Serafino L, Cimmino G. Effects of colchicine on platelet aggregation in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;(50):468–472. DOI: 10.1007/s11239-020-02121-8
- Nidorf SM. Embracing colchicine as a new cornerstone therapy for coronary disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.10.012 [Epub ahead of print]
- Nidorf SM, Thompson PL. Effect of colchicine (0.5 mg twice daily) on high-sensitivity C-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(6):805–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.039
- Fiolet ATL, Silvis MJM, Opstal TSJ, Bax WA, van der Horst FAL, Mosterd A, de Kleijn D, Cornel JH. Short-term effect of low-dose colchicine on inflammatory biomarkers, lipids, blood count and renal function in chronic coronary artery disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *PLoS ONE*. 2020;15(8):e0237665. DOI: 1371/journal.pone.0237665
- Opstal TSJ, Hoogeveen RM, Fiolet ATL, Silvis MJM, The SHK, Bax WA, de Kleijn D, Mosterd A, Stroes ESG, Cornel JH. Colchicine Attenuates Inflammation Beyond the Inflammasome in Chronic Coronary Artery Disease. A LoDoCo2 Proteomic Substudy. *Circulation*. 2020;142(20):1996–1998. DOI: 1161/CIRCULATIONAHA.120.050560
- Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, Zak A, Kim SC. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events

and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(9):1674–1677 DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207984

20. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:404–410. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.027

21. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, Latchem D, Hoogslag P, Jerzewski A, Nierop P, Whelan A, Hendriks R, Swart H, Schaap J, Kuijper AFM, van Hessen MWJ, Saklani P, Tan I, Thompson AG, Morton A, Judkins C, Bax WA, Dirksen M, Alings M, Hankey GJ, Budgeon CA, Tijssen JGP, Cornel JH, Thompson PL; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *The New England Journal of Medicine*. 2020;(383):1838–1847. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372

22. Martinez GJ, Robertson S, Barraclough J, Xia Q, Mallat Z, Bursill C, Celermajer DS, Patel S. Colchicine Acutely Suppresses Local Cardiac Production of Inflammatory Cytokines in Patients With an Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American Heart Association*. 2015;(4):e002128. DOI: 10.1161/JAHA.115.002128

23. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, Ng B, McCormack S, Sullivan DR, David S, Celermajer DS, Patel S. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: a CT coronary angiography study. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*. 2018;(11):305–316. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.08.013

24. Akodad M, Sicard P, Fauconnier J, Roubille F. Colchicine and myocardial infarction: A review. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2020;(113):652–659. DOI: 10.1016/j.acvd.2020.04.007

25. Akodad M, Lattuca B, Nagot N, Georgescu V, Buisson M, Cristol JP, Leclercq F, Macia J-C, Gervasoni R, Cung T-T, Cade S, Cransac F, Labour J, Dupuy A-M, Roubille F. COLIN trial: value of colchicine in the treatment of patients with acute myocardial infarction and inflammatory response. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2017;(110):395–402. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.10.004

26. Hennessy T, Soh L, Bowman M, Kurup R, Schultz C, Patel S, Hillis GS. The low dose colchicine after myocardial infarction (LoDoCo-MI) study: a pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2019;(215):62–69. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.06.003

27. Shah B, Pillinger M, Zhong H, Cronstein B, Xia Y, Lorin JD, Smilowitz NR, Feit F, Ratnapala N, Keller NM,

Katz SD. Effects of acute colchicine administration prior to percutaneous coronary intervention: COLCHICINE-PCI randomized trial. *Cardiovascular Interventions*. 2020;(13):e008717. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008717

28. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, Lo'pez-Sendo'n J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Gre'goire JC, Lavoie MA, Dube' MP, Rhainds D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2019;(381):2497–2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388

29. Banach M, Penson PE. Colchicine and Cardiovascular Outcomes: a Critical Appraisal of Recent Studies. *Current Atherosclerosis Reports*. 2021;(23):32. DOI: 10.1007/s11883-021-00932-5

30. Bouabdallaoui N, Tardif J-C, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni AP, Diaz R, Berry C, Koenig W, Lopez-Sendon J, Gamra H, Kiwan GS, Blondeau L, Orfanos A, Ibrahim R, Gre'goire JC, Dube' M-P, Samuel M, Morel O, Lim P, Bertrand OF, Kouz S, Guertin M-C, L'Allier PL, Roubille F. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *European Heart Journal*. 2020;(41):4092–4099. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa659

31. Tong DC, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, Adams H, Sriamereswaran R, Htun NM, Wilson W, Stub D, van Gaal W, Howes L, Collins N, Yong A, Bhindi R, Whitbourn R, Lee A, Hengel C, Asrress K, Freeman M, Amerena J, Wilson A, Layland J. Colchicine in patients with acute coronary syndrome: the Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;(142):1890–1900. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050771

32. McKnight AH, Katzenberger DR, Britnell SR. Colchicine in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review. *Annals of Pharmacotherapy*. 2021;55(2):187–197. DOI: 10.1177/1060028020942144

33. Diaz-Arocutipa C, Benites-Meza JK, Chambergó-Michilot D, Barboza JJ, Pasupuleti V, Bueno H, Sambola A, Hernandez AV. Efficacy and Safety of Colchicine in Post-acute Myocardial Infarction Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;(8):676771. DOI: 10.3389/fcvm.2021.676771

34. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, Kelly P, Tong DC, Layland J, Nidorf SM, Thompson PL, Budgeon C, Tijssen JGP, Cornel JH; on behalf of the Colchicine Cardiovascular Trialists Collaboration. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic

review and meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*. 2021;42(28):2765–2775. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab115

35. Stewart S, Yang KCK, Atkins K, Dalbeth N, Robinson PC. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Research and Therapy*. 2020;22(1):28. DOI: 10.1186/s13075-020-2120-7

36. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;(134):e468–e495. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000456

37. Andreis A, Imazio M, Avondo S, Casula M, Paneva E, Piroli F, De Ferrari GM. Adverse events of colchicine for cardiovascular diseases: a comprehensive meta-analysis of 14 188 patients from 21 randomized controlled trials. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md.)* 2021;22(8):637–644. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001157

38. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, Benetos A, Biffi A, Boavida J-M, Capodanno D, Cosyns B, Carolyn Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Simona Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannan C, Williams B; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227– DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484

39. Samuel M, Tardif JC, Khairy P, Roubille F, Waters DD, Grégoire JC, Pinto FJ, Maggioni AP, Diaz R, Berry C, Koenig W, Ostadal P, Lopez-Sendon J, Gamra H, Kiwan GS, Dubé M-P, Provencher M, Orfanos A, Blondeau L, Kouz S, L'Allier PL, Ibrahim R, Bouabdallaoui N, Mitchell D, Guertin M-C, Leloir J. Cost-effectiveness of low-dose colchicine after myocardial infarction in the colchicine cardiovascular outcomes trial (COLCOT). *European Heart Journal*.

Quality of Care and Clinical Outcomes. 202;7(5):486–495. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaa045

40. ClinicalTrials.gov. Colchicine and Spironolactone in Patients With MI / SYNERGY Stent Registry (CLEAR SYNERGY). 2020. Accessed October 3, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03048825>

41. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. ACTRN12616000400460. The effect of Colchicine on Cardiovascular Outcomes in Acute Coronary Syndrome Study (The COLCARDIO-ACS Study). 2020. Accessed October 3, 2021. <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=370284>

42. Kelly P, Weimar C, Lemmens R, Murphy S, Purroy F, Arsovska A, Bornstein NM, Czlonkowska A, Fischer U, Fonseca AC, Forbes J, Hill MD, Jatuzis D, Kórv J, Kruuse C, Mikulik R, J Nederkoorn P, O'Donnell M, Sandercock P, Tanne D, Tsivgoulis G, Walsh C, Williams D, Zedde M, Price CI. Colchicine for prevention of vascular inflammation in Non-CardioEmbolic stroke (CONVINCE) – study protocol for a randomised controlled trial. *European Stroke Journal*. 2021;6(2):222–228. DOI: 10.1177/2396987320972566

Сведения об авторах

Енисеева Елена Сергеевна, к.м.н., доцент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный-100; Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; тел.: +79148881245; e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

Протасов Константин Викторович, д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный-100; тел.: +79148834554; e-mail: protasov_k@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6516-3180>

Author information

Elena S. Eniseeva, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Address: 100, Jubilejnyj microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049; Irkutsk State Medical University; Address: 1, Krasnogo Vosstania Str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +79148881245; e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

Konstantin V. Protasov, Dr.Med.Sci., Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Address: 100, Jubilejnyj microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +79148834554; e-mail: protasov_k@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6516-3180>

Дата поступления 04.10.2021

Дата рецензирования 05.11.2021

Принята к печати 11.11.2021

Received 04 October 2021

Revision Received 05 November 2021

Accepted 11 November 2021