Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные

Алекберова З.С.[1], Насонов Е.Л.[1, 2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[1]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; **nasonov@irramn.ru**

Contact: Evgeny Nasonov; **nasonov@irramn.ru**

Поступила 10.02.2020

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ; immune-mediated inflammatory disease) относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека. Ведущими механизмами развития ИВЗ в широком смысле слова являются аутоиммунный и/или аутовоспалительный иммунопатологические процессы, для первого из которых характерно преобладание активации приобретенного, а для второго – врожденного иммунитета.
Для лечения ИВЗ применяется широкий спектр противовоспалительных лекарственных препаратов, доминирующим универсальным эффектом которых, независимо от их структуры и «молекулярных» мишеней, является подавление воспаления. Особое место занимает колхицин, представляющий собой алкалоидный экстракт из растения Colchicum autumnale (безвременник осенний), который применяется для лечения воспаления суставов более 2 тыс. лет и обладает уникальными, не до конца расшифрованными механизмами, определяющими его «противовоспалительный» и анальгетический эффект. Благодаря расшифровке «молекулярных» механизмов действия колхицина в отношении подавления аутовоспалительных механизмов иммунопатогенеза ИВЗ интерес к колхицину существенно возрос и способствовал расширению показаний для его применения в медицине.
Ключевые слова: колхицин; аутовоспалительные заболевания; подагра; семейная средиземноморская лихорадка; болезнь Бехчета; атеросклероз.
Для ссылки: Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):183-190.

PROSPECTS FOR USING COLCHICINE IN MEDICINE: NEW EVIDENCE

Alekberova Z.S.[1], Nasonov E.L.[1, 2]

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) belong to the most severe chronic human diseases. The leading mechanisms of the development of IMIDs are, in the broad sense of the word, autoimmune and/or autoinflammatory immunopathological processes, the former of which is characterized by the preponderance of activation of acquired immunity, and the latter is by that of innate immunity. A broad spectrum of anti-inflammatory drugs is used to treat IMIDs. Regardless of their structure and molecular targets, the dominant universal effect of the drugs is in suppressing inflammation. A special place is occupied by colchicine that is an alkaloid extracted from meadow saffron (Colchicum autumnale), which has been used to treat joint inflammation for more than 2 thousand years, and has unique, not fully deciphered mechanisms that determine its anti-inflammatory and analgesic effects. Owing to the deciphering of the molecular mechanisms of action of colchicine in suppressing the autoinflammatory mechanisms in the immunological pathogenesis of IMIDs, the interest in colchicine has substantially increased and contributed to the expansion of indications for its use in medicine.
Keywords: colchicine; autoinflammatory diseases; gout; Familial Mediterranean Fever; Behcet's disease; atherosclerosis.
For reference: Alekberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):183-190 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ; immune-mediated inflammatory disease), включающие более 200 нозологических форм, относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека [1]. Ведущими механизмами развития ИВЗ в широком смысле слова являются аутоиммунный [2] и аутовоспалительный [3] иммунопатологические процессы, для первого из которых характерно преобладание активации приобретенного, а для второго – врожденного иммунитета [4]. Следует подчеркнуть, что разделение ИВЗ на аутоиммунные и аутовоспалительные болезни весьма условно и относится в первую очередь к редко встречающимся моногенным формам этих патологических состояний, в то время как патогенез большинства широко распространенных полигенных ИВЗ ассоциируются как с аутоиммунными, так и с аутовоспалительными механизмами [4].

Для лечения ИВЗ применяется широкий спектр лекарственных препаратов, в том числе нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессивные препараты, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), химически синтезированные «таргетные» препараты, доминирующим универсальным эффектом которых, независимо от их структуры и «молекулярных» мишеней, является подавление воспаления [5–8].

Среди них особое место занимает колхицин, представляющий собой алкалоидный экстракт из растения Colchicum autumnale (безвременник осенний). Это природное лекарственное средство относится к числу наиболее «древних», применяется для лечения воспаления суставов более 2 тыс. лет [9] и обладает уникальными не до конца расшифрованными механизмами, определяющими его «антивоспалительный» и анальгетический эффект [10, 11].

Механизмы действия и токсичность

Основной механизм действия колхицина определяется его способностью связываться с α/β-субъединицами белка тубулина, что приводит к блокированию сборки и полимеризации микротрубочек – ключевых компонентов цитоскелета. Это, в свою очередь, вызывает многочисленные нарушения функциональной активности в первую очередь миелоидных и эндотелиальных клеток: митоза, миграции, деления, фагоцитоза, внутриклеточного транспорта, функции ионных каналов, синтеза цитокинов, хемокинов и экспрессии молекул адгезии [10, 11]. На клеточном уровне колхицин ингибирует хемотаксис нейтрофилов, их адгезию, мобилизацию и рекрутирование в зону воспаления, синтез супероксидных радикалов и др. Важным последствием нарушения полимеризации микротрубочек является подавление активации фермента каспазы-1 – компонента NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3, или Nod-like receptor protein 3) инфламмасомы, которая регулирует образование интерлейкина 1β (ИЛ1β) из неактивного предшественника – про-ИЛ1β [12]. Следует напомнить, что ИЛ1β относится к числу наиболее важных «провоспалительных» цитокинов, регулирующих реакции врожденного иммунитета, в том числе синтез других «провоспалительных» медиаторов (ИЛ6, ИЛ8), активацию «иммунных» клеток, обладает многочисленными метаболическими и деструктивными эффектами [13–15]. Неконтролируемая активация NLRP3-инфламмасомы, с одной стороны, лежит в основе так называемых наследственных аутовоспалительных заболеваний и синдромов, связанных с мутациями генов *NLRPR3* (и других инфламмасом), а с другой – может быть индуцирована кристаллами моноурата натрия (МУН) или холестерина (ХС), вызывающими развитие воспаления соответственно при подагрическом артрите и атеросклеротическом поражении сосудов. Хотя *in vitro* колхицин ингибирует активацию NLRP3-инфламмасомы только в «супратерапевтической» концентрации, его высокая аккумуляция в нейтрофилах достаточна для реализации этого механизма действия препарата при приеме его в стандартной терапевтической дозе.

К недостаткам колхицина как терапевтического препарата следует отнести узкое «терапевтическое окно»: устойчивое состояние препарата в плазме достигается при концентрации 0,5–3,0 нг/мл, а токсические эффекты – 3 нг/мл [16]. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) являются боль в животе, тошнота и рвота, которые развиваются более чем у 20% пациентов. В терапевтических дозах колхицин может вызывать тяжелые гематологические реакции (миелосупрессия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, панцитопения, апластическая анемия), рабдомиолиз, миопатию, невропатию. Симптомы «колхициновой» токсичности развиваются отсроченно, в пределах 12 ч после приема препарата, что необходимо иметь в виду при мониторинге безопасности терапии. Колхицин следует назначать с осторожностью (в меньшей дозе) пациентам с лейкопенией, печеночной и почечной недостаточностью, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), больным пожилого возраста. Противопоказаниями для назначения колхицина являются беременность, кормление грудью, выраженное нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин), гемодиализ. Элиминация колхицина из организма осуществляется с участием Р-гликопротеина, который экспрессируется на мембране гепатоцинов (билиарная экскреция), проксимальных канальцев почек (почечная экскреция), клеток кишечника (кишечная экскреция). Р-гликопротеин кодируется геном *MDR1* (multidrug resistance gene 1), и некоторые его полиморфизмы ассоциируются с увеличением экспрессии Р-гликопротеина и снижением сывороточной концентрации колхицина. Значимое количество колхицина метаболизируется с помощью печеночного цитохрома Р450 (изофермент CYP3A4) или посредством клубочковой фильтрации. Поэтому сочетанное применение колхицина и препаратов, ингибирующих CYP3A4 или конкурирующих с ним (кларитромицин, блокаторы кальциевых каналов, циклоспорин и многие другие), может приводить к накоплению колхицина в организме и к усилению его токсичности. Учитывая возможность применения колхицина в кардиологии для снижения риска кардиоваскулярных осложнений, особое значение могут иметь нежелательные взаимодействия колхицина и некоторых статинов, в первую очередь аторвастатина и симвастатина (используют в качестве субстрата CYP3A4), проявляющиеся развитием миопатии и рабдомиолиза. Поэтому у пациентов, получающих лечение колхицином, предпочтительнее использовать правастатин и розувастатин.

Применение колхицина в ревматологии

Подагра и другие микрокристаллические артриты

Подагра – самая частая форма артрита у мужчин, связана с отложением кристаллов МУН у лиц с гиперурикемией и ассоциируется с развитием тяжелых коморбидных заболеваний [17]. Классическое клиническое проявление подагры – спонтанно возникающие приступы моноартрита, обычно I плюснефалангового сустава, реже – олигоартрит. В настоящее время подагра классифицируется как «приобретенное аутовоспалительное заболевание», развитие воспаления при котором связано со способностью кристаллов МУН индуцировать NLRP3-инфламмасома-зависимую гиперпродукцию ИЛ1β [18].

Механизмы действия колхицина при подагре суммированы в обзоре [19]. К ним относятся:

- подавление активации NLRP3-инфламмасомы в ответ на микрокристаллы МУН;
- подавление экспрессии ядерного фактора каппа В (NF-κB; nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells) – универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла;
- снижение плотности рецепторов фактора некроза опухоли α (ФНОα) на мембране макрофагов и эндотелиальных клеток (ЭК);
- снижение экспрессии молекулы адгезии L-селектина на мембране нейтрофилов;
- нарушение распределения Е-селектина на мембране ЭК;
- ингибиция синтеза супероксидных анионов;
- подавление дегрануляции тучных клеток;
- увеличение синтеза трансформирующего фактора роста β (ТФРβ).

Эффективность колхицина при остром подагрическом артрите подтверждена в серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [20, 21]. Согласно международным рекомендациям: Американской коллегии

ревматологов (The American College of Rheumatology, ACR) [22] и Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism, EULAR) [23] – и рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР) [24], рекомендованная для лечения острого приступа подагры насыщающая доза колхицина составляет 1,2 (ACR) или 1,0 мг (EULAR), а поддерживающая доза – 0,6 и 0,5 мг через 1 ч соответственно. Колхицин следует назначать как можно раньше: не позднее чем через 36 ч (ACR) или 12 ч (EULAR) после развития острого артрита.

В серии исследований продемонстрирована эффективность колхицина в отношении профилактики обострения подагрического артрита, нередко развивающегося после начала антигиперурикемической терапии аллопуринолом и фебуксостатом (селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы) [25–29]. Согласно международным и отечественным рекомендациям, колхицин следует назначать в дозе 0,5–1,0 мг в течение 6 мес после начала антигиперурикемической терапии [23, 30].

Другим вариантом «микрокристаллического» артрита, при котором используется колхицин, является болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, связанная с отложением кристаллов основных фосфатов кальция [31], которые, как и кристаллы МУН, обладают способностью активировать NLRP3-инфламмасому. Согласно рекомендациям EULAR (мнение экспертов), колхицин следует использовать в дозе 0,5 мг 2–4 раза в день при остром артрите и по 0,5–1 мг в день для профилактики обострений [32, 33].

Остеоартрит

Колхицин не относится к числу лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения остеоартрита (ОА) [34–36]. В то же время кристаллы основных фосфатов кальция, в первую очередь кристаллы гидроксиапатита, очень часто выявляются в хрящевой ткани у пациентов с ОА, и их обнаружение ассоциируется с гиперэкспрессией ИЛ1β, коррелирующей с тяжестью ОА [37–39]. Хотя в нескольких РКИ лечение пациентов с ОА колхицином, а также селективными ингибиторами ИЛ1 не продемонстрировало более высокой эффективности по сравнению с плацебо (ПЛ) [40, 41], исследования в этом направлении целесообразно продолжить в аспекте выделения «воспалительного» (ИЛ1-зависимого?) фенотипа этого гетерогенного заболевания [42].

Семейная средиземноморская лихорадка (Familial Meiterranean Fever, FMF)

FMF – наиболее частое аутосомно-рецессивное аутовоспалительное заболевание, связанное с биаллельной мутацией гена *MEFV* (*ME*diterranean *F*e*V*er), кодирующего компонент инфламмасомы – пирин, которая приводит к гиперпродукции ИЛ1β [43]. Напомним, что FMF клинически проявляется рецидивирующей лихорадкой, серозитом, артритом и нередко осложняется развитием системного амилоидоза, ведущего к почечной недостаточности. Высокая эффективность колхицина (85–90%) в отношении предотвращения рецидивов лихорадки и серозита при FMF продемонстрирована в серии исследований, суммированных в обзорах [44, 45]. Лечение колхицином предотвращает развитие амилоидоза и прогрессирование почечной недостаточности при FMF и у пациентов после трансплантации почек. Согласно рекомендациям EULAR, оптимальная доза колхицина при FMF составляет для взрослых 1–1,5 мг/сут, максимальная доза – 3 мг/сут [46]. Прием высоких доз колхицина, вероятно, целесообразен у пациентов с частым рецидивированием заболевания, признаками субклинического воспаления (например, со стойким увеличением сывороточного амилоидного белка А на фоне нормальной концентрации С-реактивного белка – СРБ) и риском развития амилоидоза. Имеются данные о сходной эффективности и переносимости колхицина, применяемого в режиме однократного или двукратного приема в течение дня. Примечательно, что положительное предиктивное значение эффективности колхицина для диагностики FMF составляет 70,2%, а отрицательное – 37,5% [47], что позволяет заподозрить его у пациентов без характерных мутаций гена *MEFV*. Однако отсутствие этих мутаций ассоциируется со снижением эффективности терапии колхицином.

При недостаточной эффективности или плохой переносимости колхицина рекомендуется применение ГИБП, в первую очередь ингибиторов ИЛ1 (анакинра, канакинумаб) [43–45], позволяющих преодолеть резистентность к терапии и повысить приверженность лечению пациентов с FMF.

Периодическая лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical Adenitis, PFAPA)

PFAPA – аутовоспалительный синдром, характеризующийся рецидивирующей лихорадкой, афтозным стоматитом, фарингитом и шейным аденитом, – является наиболее частой причиной рецидивирующей лихорадки у детей [48, 49]. Его патогенез связывают с активацией врожденного иммунитета и, вероятно, Th1-типа иммунного ответа. Схожесть патогенетических механизмов PFAPA и FMF [50], вероятно, определяет эффективность профилактического приема колхицина при PFAPA [51–53].

Болезнь Бехчета и другие заболевания, протекающие с преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на половых органах, поражением глаз, суставов, ЖКТ, ЦНС и других органов [54–56], по спектру клинических проявлений и иммунологических нарушений напоминающий аутовоспалительную патологию [57]. Определенная эффективность колхицина в отношении поражения кожи, слизистых оболочек (генитальные язвы, узловатая эритема, псевдофолликулит) и суставов при ББ продемонстрирована во многих исследованиях и их метаанализе [58]. Согласно рекомендациям EULAR [59, 60] и АРР [24], колхицин может использоваться для профилактики рецидивов кожно-слизистой патологии, в первую очередь узловатой эритемы и язв гениталий. Пациентам с недостаточной эффективностью колхицина рекомендуется назначать другие препараты, такие как азатиоприн, ингибиторы ФНОα и ингибиторы фосфодиэстеразы 4 (апремиласт) [59]. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ингибиторов ИЛ1 (анакинра, канакинумаб) в отношении офтальмологических проявлений заболевания, таких как увеит [61].

В серии исследований отмечены положительные результаты применения колхицина при идиопатическом рецидивирующем афтозном стоматите [62, 63].

Имеются данные об эффективности колхицина при широком спектре ИВЗ, протекающих с преимущественным поражением кожи [64, 65], в том числе буллезном эпидермолизе, синдроме Sweet (нейтрофильный дерматоз), хронической крапивнице, пурпуре Шенлейна–Геноха, рецидивирующем полихондрите, а также недифференцированном аутовоспалительном синдроме, проявляющемся рецидивами лихорадки, миалгии и артралгии [66].

Применение колхицина в кардиологии

В последние годы большой интерес вызывает применение колхицина в лечении и профилактике широкого спектра заболеваний сердечно-сосудистой системы – идиопатического рецидивирующего перикардита, постперикардиотомного синдрома (ППС), фибрилляции предсердий и кардиоваскулярных осложнений (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт), связанных с атеросклеротическим поражением сосудов [67–69].

Перикардит

Острый рецидивирующий перикардит и ППС – частые заболевания перикарда, которые могут приводить к угрожающим жизни осложнениям: констриктивному перикардиту и тампонаде сердца [70]. Развитие этой патологии связывают со сложным взаимодействием инфекции, аутоиммунных и аутовоспалительных механизмов [71].

По данным РКИ [72–80] и их метаанализа [81], лечение колхицином пациентов с острым (COPEImazio, ICAPImazio), рецидивирующим перикардитом (COREImazio, CORPUmazio, CORPImazio 2) и ППС (COPPSImazio, COPPSImazio 2) ассоциируется со снижением частоты рецидивов перикардита [отношение шансов (ОШ) 0,57; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,44–0,74], частоты повторной госпитализации и длительности симптомов в течение 72 ч (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,18–0,60 и ОШ 0,43; 95% ДИ 0,34–0,54 соответственно). Значение NNT (Number Needed to Treat) в отношении предотвращения рецидивов перикардита колеблется от 3 до 5, ППС – 10. Примечательно, что позднее назначение колхицина (⩾7 дней) не предотвращает развитие ППС. В настоящее время колхицин включен как препарат «первого ряда» в рекомендации Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS) по лечению болезней перикарда, в первую очередь у пациентов с признаками активного воспаления: повышение концентрации СРБ, утолщение перикарда (>3 мм) по данным магнитно-резонансной томографии с контрастированием гадолинием [82–84].

Постоперационная фибрилляция предсердий

Постоперационная фибрилляция предсердий – частое осложнение кардиоторакальной хирургии, развивающееся у 15–50% пациентов и патогенетически связанное с воспалением [85, 86]. В серии исследований и их метаанализе продемонстрирована эффективность колхицина при данной патологии и посткатетерной аблации при фибрилляции предсердий [87].

Атеросклеротическое поражение сосудов

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов, связанное с «патологической» активацией врожденного и приобретенного иммунитета, характеризующееся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток. Субклиническое (low grade) воспаление играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса и определяет развитие кардиоваскулярных катастроф и летальности [88, 89]. Среди многочисленных медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе атеросклероза, особое внимание привлекает ИЛ1β, роль которого в развитии атеросклероза определяется многими механизмами: «прокоагулянтная» активность, усиление адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию, роста сосудистых гладкомышечных клеток и др. [90]. При рассмотрении молекулярных механизмов развития воспаления в качестве факторов атерогенеза привлекают внимание данные о способности кристаллов ХС и других «проатерогенных» факторов (нейтрофильные внеклеточные ловушки, гипоксия, ацидоз, нарушение кровотока в участках сосудов, подверженных атеросклерозу, – atherophone) индуцировать синтез ИЛ1β за счет активации сборки NLRP3-инфламмасомы.

Эффективность колхицина в отношении подавления воспалительного компонента патогенеза атеросклероза и стимулирования «заживления» атеросклеротической бляшки гипотетически может быть связана со следующими основными механизмами [69]:

- снижение экспрессии ИЛ1β макрофагами и синтеза «провоспалительных» цитокинов, включая ФНОα, ИЛ6, ИЛ8;
- подавление экспрессии L-селектина;
- подавление синтеза протеолитических ферментов (матриксные металлопротеиназы и супероксидные радикалы) лейкоцитами;
- ослабление взаимодействия лейкоцитов и тромбоцитов, инициирующее развитие атеротромбоза;
- стимуляция экспрессии «антивоспалительных» медиаторов (ИЛ10, ТФРβ);
- подавление пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов, остеоцитов, ведущих к утолщению, деформации и кальцификации сосудистой стенки;
- усиления образования «антивоспалительных» М2-макрофагов и подавления «провоспалительных» М1-макрофагов.

Эффективность профилактического приема колхицина в отношении снижения риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [91] и острым коронарным синдромом, включая ИМ, продемонстрирована во многих исследованиях [92, 93]. По данным РКИ **LoDoCo** (**Lo**w-**Do**se **Co**lchicine trial), у пациентов со стабильной ИБС прием колхицина (0,5 мг/сут) в сочетании со стандартной терапией приводит к снижению частоты кардиоваскулярных катастроф [94]. В других недавних исследованиях было показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом терапия колхицином приводит к уменьшению объема коронарных бляшек (маркер нестабильности бляшки и предиктор кардиоваскулярных осложнений) [95], а также размера зоны ИМ [96]. Особый интерес вызывают результаты

РКИ **COLCOT** (**CoL**chicine **C**ardiovascular **O**u**T**comes Trial) [97], в которое было включено 4755 пациентов, перенесших ИМ (в течение 30 дней); из них 2366 пациентов получали колхицин (0,5 мг/сут) и 2379 – ПЛ. Первичными конечными точками исследования были кардиоваскулярная летальность, остановка сердца, ИМ, инсульт, срочная госпитализация, потребовавшая коронарной реваскуляризации. Частота кардиоваскулярных осложнений (первичная конечная точка) в группе пациентов, получавших колхицин (5,5%), была достоверно ниже, чем в группе ПЛ (7,1%) [отношение рисков (ОР) 0,77; p=0,02]. Отмечено также снижение риска кардиоваскулярной летальности (ОР 0,84), инсульта (ОР 0,26) и потребности в коронарной реваскуляризации (ОР 0,50). Частота развития диареи в сравниваемых группах достоверно не различалась (9,7% против 8,9%; p=0,35), однако пневмония чаще имела место у пациентов в группе колхицина (0,9%), чем у получавших ПЛ (0,4%; p=0,03). По мнению авторов, снижение частоты кардиоваскулярных осложнений у пациентов, перенесших ИМ, на фоне лечения колхицином в целом выражено к той же степени, как и на фоне лечения моноклональными антителами к ИЛ1β – канакинумабом – в РКИ **CANTOS** (**CAN**akinumab Anti-inflammatory **Thr**O**mbosis** **S**tudy), в которое были включены пациенты с ИБС [98]. Однако, по данным пилотного РКИ LoDoCo-MI, у пациентов, перенесших острый ИМ, существенного противовоспалительного эффекта (снижение концентрации СРБ) на фоне лечения колхицином по сравнению с ПЛ не отмечено [99].

В настоящее время запланировано несколько РКИ, в том числе **LoDoCo-II**, **COACS** (**CO**lchicine for **A**cute **C**oronary **S**yndrome), **Clear-Synergy** (CoLchicine and Spiroronolactone in patients with STEM/SYNERGY Stent Regisrtry) и **CONVINCE** (Colchicine for Prevention of Vascular Inflammation in Non-cardio Embolic Stroke), в которых планируется оценить протективное действие колхицина в отношении кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений пациентов со стабильной ИБС и острым коронарным синдромом [100, 101].

Представляют интерес материалы наблюдательных исследований, касающихся длительного применения колхицина при подагре, для которого характерно увеличение риска кардиоваскулярных осложнений [102–105]. Установлено, что прием колхицина ассоциируется со снижением частоты кардиоваскулярных катастроф у этой категории пациентов [106, 107]. Интересно, что, по данным РКИ CANTOS, применение канакинумаба у пациентов с ИБС приводит к снижению частоты не только кардиоваскулярных осложнений, но и атак подагрического артрита, независимо от динамики уровня мочевой кислоты в сыворотке [107]. Эти данные убедительно подтверждают существование патогенетической связи между ИЛ1-зависимым воспалением, индуцированным кристаллами МУН при подагрическом артрите и кристаллами ХС при атеросклеротическом поражении сосудов.

В целом, можно констатировать, что благодаря расшифровке (хотя и не исчерпывающей) потенциальных «молекулярных» механизмов регуляции аутовоспаления при ИВЗ, интерес к колхицину существенно возрос и способствовал расширению показаний для его применения в медицине. В то же время узкое «терапевтическое окно», возможность развития тяжелых НЛР и потенциально смертельных осложнений при передозировке препарата [108], большое число нежелательных лекарственных взаимодействий, низкая эффективность или отсутствие эффекта при широком круге моногенных и полигенных аутовоспалительных заболеваний [109] стимулировали разработку инновационных противовоспалительных препаратов, селективно блокирующих инфламмасома-зависимый синтез ИЛ1β и других медиаторов воспаления [8, 110].

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kuek A, Hazleman BL, Ostor AJ. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J*. 2007;83(978):251-60. doi: 10.1136/pgmj.2006.052688
2. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18(7):716-24. doi: 10.1038/ni.3731
3. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(8):832-42. doi: 10.1038/ni.3777
4. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3:1242-8. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
5. Kahlenberg JM, Kang I. Clinicopathologic significance of inflammasome activation in autoimmune diseases. *Arthritis Rheum*. 2019 Sep 28. doi: 10.1002/art.41127
6. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
7. Насонов ЕЛ. Новые направления фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):98-107. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000406 [Nasonov EL. New directions of pharmacotherapy of immune-inflammatory rheumatic diseases. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):98-107. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000406 (In Russ.)].
8. Hernandez-Santana YE, Giannoudaki E, Leon G, et al. Current perspectives on the interleukin-1 family as targets for inflammatory disease. *Eur J Immunol*. 2019;49(9):1306-20. doi: 10.1002/eji.201848056
9. Roubille F, Kritikou E, Busseuil D, et al. Colchicine: an old wine in a new bottle? *Antiinflam Antiallerg Agents Med Chem*. 2013;12:14-23. doi: 10.2174/1871523011312010004
10. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine – update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:341-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013

11. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, et al. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action. *Curr Pharm Des.* 2018;24(6):659-63. doi: 10.2174/138161282466618012
12. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:407-20. doi: 10.1038/nri.2016.58
13. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:633-52. doi: 10.1038/nrd3800
14. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(10):612-32. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
15. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):60-77. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60-77. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77 (In Russ.)].
16. Stack J, Ryan J, McCarthy G. Colchicine: New Insight to an old drug. *Am J Ther.* 2015;22(5):e151-157. doi: 10.1097/01.mjt.0000433937.07244.e1
17. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):69. doi: 10.1038/s41572-019-0115-y
18. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev.* 2010;233(1):218-32. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00860.x
19. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther.* 2014;36(10):1465-79. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.017
20. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, et al. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med.* 1987;17:301-4. doi: 10.1111/j.1445-5994.1987.tb01232.x
21. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1060-8. doi: 10.1002/art.27327
22. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1447-61. doi: 10.1002/acr.21773
23. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
24. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.)].
25. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:2429-32.
26. Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, et al. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum.* 1974;17:609-14. doi: 10.1002/art.1780170517
27. Karimzadeh H, Nazari J, Mottaghi P, Kabiri P. Different duration of Colchicine for preventing recurrence of gouty arthritis. *J Res Med Sci.* 2006;11:104-7.
28. Roddy E, Mallen CD; CONTACT trial authors. Naproxen or low-dose colchicine for gout flares in primary care? Response to: 'Open-label randomised pragmatic trial (CONTACT) comparing naproxen and low-dose colchicine for the treatment of gout flares in primary care' by Parperis et al. *Ann Rheum Dis.* 2019 Dec 4. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216671
29. Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther.* 2010;32:2386-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008
30. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):600-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609 [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):600-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609 (In Russ.)].
31. McCarthy GM, Dunne A. Calcium crystal deposition diseases – beyond gout. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(10):592-602. doi: 10.1038/s41584-018-0078-5
32. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:571-5. doi: 10.1136/ard.2010.139360
33. Владимиров СА, Елисеев МС. Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(6):746-52. doi: 10.14412/1995-4484-2018-746-752 [Vladimirov SA, Eliseev MS. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(6):746-52. doi: 10.14412/1995-4484-2018-746-752 (In Russ.)].
34. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheum.* 2020;72(2):220-33. doi: 10.1002/art.41142
35. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019 Dec 19;11:1759720X19893800. doi: 10.1177/1759720X19893800
36. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
37. Conway R, McCarthy GM. Calcium-containing crystals and osteoarthritis: an unhealthy alliance. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(3):13. doi: 10.1007/s11926-018-0721-9
38. Frallonardo P, Ramonda R, Peruzzo L, et al. Basic calcium phosphate and pyrophosphate crystals in early and late osteoarthritis: relationship with clinical indices and inflammation. *Clin Rheumatol.* 2018;37(10):2847-53. doi: 10.1007/s10067-018-4166-3
39. McAllister MJ, Chemaly M, Eakin AJ, et al. NLRP3 as a potentially novel biomarker for the management of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(5):612-9. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.901
40. Ghouri A, Conaghan PG. Treating osteoarthritis pain: recent approaches using pharmacological therapies. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 120(5):124-9.
41. Vincent TL. IL-1 in osteoarthritis: time for a critical review of the literature. *F1000Res.* 2019 Jun 21;8. doi: 10.12688/f1000research.18831.1
42. Mobasheri A, van Spil WE, Budd E, et al. Molecular taxonomy of osteoarthritis for patient stratification, disease management and drug development: biochemical markers associated with emerging clinical phenotypes and molecular endotypes. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(1):80-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000567
43. Ezen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Front Immunol.* 2017;8:253. doi: 10.3389/fimmu.2017.00253
44. Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, et al. Novel therapeutics for the treatment of familial Mediterranean fever: from colchicine to biologics. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(1):89-97. doi: 10.1038/clpt.2013.148

45. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):224. doi: 10.1186/s13023-019-1201-7
46. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690
47. Ozaltin F, Bilginer Y, Gü lhan B, et al. Diagnostic validity of colchicine in patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2014;33(7):969-74. doi: 10.1007/s10067-014-2598-y
48. Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):482-6. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.021
49. Manthiram K, Lapidus S, Edwards KC. Unraveling the pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis through genetic, immunologic, and microbiologic discoveries: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):493-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000418
50. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. *Rheumatol Int*. 2019;39(1):29-36. doi: 10.1007/s00296-018-4105-2
51. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):471-4. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.005
52. Dusser P, Hengten V, Neven B, Kone-Paut I. Is colchicine an effective treatment in Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine*. 2016;83(4):406-11. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.08.017
53. Gaggiano C, Rigante D, Sota J, et al. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. *Clin Rheumatol*. 2019;38(1):11-7. doi: 10.1007/s10067-018-4361-2
54. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behcet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:107-19. doi: 10.1038/nrrheum.2018.3
55. Алекберова ЗС. Болезнь Великого шелкового пути: от преданий в XXI век. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):5-8. doi: 10.14412/1995-4484-2015-1-4 [Alekberova ZS. Silk Road disease: From legends to the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):5-8. doi: 10.14412/1995-4484-2015-1-4 (In Russ.)].
56. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):52-8. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1202
Alekberova ZS. Behcet's disease (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):52-8. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1202 (In Russ.)].
57. Gul A. Pathogenesis of Behcet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):413-8. doi: 10.1007/s00281-015-0502-8. Epub 2015 Jun 12.
58. Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behcet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):752-62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.008
59. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018 ;77(6):808-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
60. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):133-41. doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141 [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):133-41. doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141 (In Russ.)].
61. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behcet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):191-7. doi: 10.1007/s10067-016-3506-4
62. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, et al. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:1365-9.
63. Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, et al. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Invest Med*. 2010;33:E189-95. doi: 10.25011/cim.v33i3.13725
64. Robinson KP, Chan JJ. Colchicine in dermatology: A review. *J Dermatol*. 2018;59(4):278-85. doi: 10.1111/ajd.12795
65. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, et al. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):350-6. doi: 10.1111/bjd.15896
66. Kuemmerle-Descner JB, Schock AL, Nansmann S, Benseler SM. Colchicine: an effective treatment option for unclassified autoinflammatory disease in children. *Ann Rheum Dis*. 2018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7473
67. Deftereos S, Giannopoulos G, Papoutsidakis N, et al. Colchicine and the heart: pushing the envelope. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(20):1817-25. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.726
68. Martinez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 2018 Feb;269:262-71. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027
69. Nidorf SM, Thompson PL. Why colchicine should be considered for secondary prevention of atherosclerosis: an overview. *Clin Ther*. 2019;41(1):41-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.11.016
70. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. European Society of C 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the task force for the diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318
71. Cantarini L, Lopalco G, Selmi C, et al. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):90-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.005
72. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9936):2232-7. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62709-9
73. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1016-23. doi: 10.1001/jama.2014.11026
74. Izadi Amoli A, Bozorgi A, HajHossein Talasaz A, et al. Efficacy of colchicine versus placebo for the treatment of pericardial effusion after open-heart surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2015;170(6):1195-201. doi: 10.1016/j.ahj.2015.09.020
75. Finkelstein Y, Shemesh J, Mahlab K, et al. Colchicine for the prevention of postpericardiotomy syndrome. *Herz*. 2002;27(8):791-4. doi: 10.1007/s00059-002-2376-5
76. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COlchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(17):1987-91. doi: 10.1001/archinte.165.17.1987
77. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COlchicine for acute PEricarditis (COPE) trial. *Circulation*. 2005;112(13):2012-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542738

78. Imazio M, Trinchero R, Brucato A, et al. COlchicine for the prevention of the post-pericardiotomy syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2749-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehq319
79. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):409-14. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00359
80. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Investigators I. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1522-8. doi: 10.1056/NEJMoa1208536
81. Lutschinger LL, Rigopoulos AG, Schlattmann P, et al. Meta-analysis for the value of colchicine for the therapy of pericarditis and of postpericardiotomy syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):207. doi: 10.1186/s12872-019-1190-4
82. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J*. 2013;34:1186-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs372
83. Feng D, Glockner J, Kim K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging pericardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after antiinflammatory medical therapy: a pilot study. *Circulation* 2011;124:1830-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026070
84. Syed FF, Schaff HV, Oh JK. Constrictive pericarditis – a curable diastolic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:530-44. doi: 10.1038/nrcardio.2014.100
85. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:63-6. doi: 10.1038/s41577-018-0098-z
86. Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:733-44. doi: 10.1038/s41577-018-0065-8
87. Deftereos SG, Vrachatis DA, Angelidis C, et al. The role of colchicine in treating postoperative and post-catheter ablation atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2019;41(1):21-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.08.008
88. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129-38. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
89. Насонов ЕЛ. Попкова ТВ. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):4-12. [Nasonov EL. Popkova TV. Atherosclerosis: prospects for anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(5):4-12 (In Russ.)].
90. Libby PJ. A interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond. *J Amer Coll Cardiol*. 2017;70(18):2278-89. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028
91. Fiolet ATL, Nidorf SM, Mosterd A, Cornel JH. Colchicine in stable coronary artery disease. *Clin Ther*. 2019;41(1):30-40. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.09.011
92. Vaidya K, Martinez G, Patel S. The role of colchicine in acute coronary syndromes. *Clin Ther*. 2019;41(1):11-20. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.07.023
93. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. In: Hemkens LG, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016.
94. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
95. Vaidya K, Arnott C, Martinez GJ, et al. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovascular Imaging* 2017 Oct 14. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.013
96. Deftereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Circulation*. 2015;132:1395-403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611
97. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388
98. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
99. Hennessy T, Soh L, Bowman M, et al. The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCo-MI) study: A pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2019;215:62-9. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.003
100. Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, et al; LoDoCo2 Investigators. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: The LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2019;218:46-56. doi: 10.1016/j.ahj.2019.09.011
101. Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, et al. Inflammation as a therapeutic target in atherosclerosis. *J Clin Med*. 2019;8(8). doi: 10.3390/jcm8081109
102. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1162-4. doi: 10.1136/ard.2009.122770
103. Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(12):2251-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket293
104. Kuo CF, Yu KH, See LC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):111-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes169
105. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012;39:1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533
106. Solomon DH, Liu C-C, Kuo I-H, et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1674-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
107. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Relationship of interleukin-1β blockade with incident gout and serum uric acid levels: Exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):535-42. doi: 10.7326/M18-1167
108. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(5):407-14. doi: 10.3109/15563650.2010.495348
109. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546
110. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):477-89. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0

Алекберова З.С. *https://orcid.org/0000-0002-6619-718X*
Насонов Е.Л. *https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*