

Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке

Е.Л. Насонов^{1,2}, О.М. Драпкина³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России 101990, Российская Федерация, Москва, Петроверигский пер., 10

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2
³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky lane, 10

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@iramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@iramn.ru

Поступила 10.09.2024
Принята 17.09.2024

Напрасно пытаться посредством большего делать то, что может быть сделано посредством меньшего.
Уильям Оккам

Основными показаниями для лечения колхицином до недавнего времени были подагра, перикардит, семейная средиземноморская лихорадка и некоторые другие аутовоспалительные заболевания. Расширение показаний (репозиционирование) для применения колхицина в направлении профилактики сердечно-сосудистых осложнений следует рассматривать как одно из крупных событий медицины XXI века. Расшифровка роли воспаления как важнейшего механизма развития атеросклероза создало предпосылки для разработки концепции противовоспалительной терапии атеросклероза, в рамках которой важное место может занять терапия низкими дозами колхицина, дополняющая эффекты аспирина, статинов и антигипертензивной терапии. Анализ материалов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований колхицина свидетельствует о снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (на 31%) и у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда (на 23%), а также инфаркта миокарда (на 33%), инсульта, потребности в реваскуляризации миокарда и сердечно-сосудистой летальности. Применение колхицина в низкой дозе (0,5 мг/сут.) одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца. Можно полагать, что в перспективе колхицин займет важное место в профилактике и лечении сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклеротическим поражением сосудов.

Ключевые слова: колхицин, воспаление, атеросклероз, интерлейкин 1

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Драпкина ОМ. Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):445–464.

COLCHICINE: REPOSITIONING AN “ANCIENT” MEDICINE IN THE 21ST CENTURY

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Oksana M. Drapkina³

It is vain to do with more what can be done with less.
William Ockham

The main indications for colchicine treatment until recently were gout, pericarditis, familial Mediterranean fever and some other auto-inflammatory diseases. The expansion of indications (repositioning) for the use of colchicine in the direction of prevention of cardiovascular complications should be considered as one of the major events in medicine of the XXI century. Deciphering the role of inflammation as the most important mechanism for the development of atherosclerosis has created prerequisites for the development of the concept of anti-inflammatory therapy of atherosclerosis, in which low-dose colchicine therapy can take an important place, complementing the effects of aspirin, statins and antihypertensive therapy. The analysis of materials from randomized placebo-controlled studies of colchicine indicates a decrease in the frequency of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease (by 31%) and in patients who have recently suffered a myocardial infarction (by 23%), as well as myocardial infarction (by 33%), stroke, the need for myocardial revascularization and cardiovascular mortality. The use of colchicine in a low dose (0.5 mg/day) is approved by the U.S. Food and Drug Administration for the prevention of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease. It can be assumed that in the future colchicine will take an important place in the prevention and treatment of cardiovascular pathology associated with atherosclerotic vascular disease.

Key words: colchicine, inflammation, pericarditis, atherosclerosis, interleukin 1

For citation: Nasonov EL, Drapkina OM. Colchicine: Repositioning an “ancient” medicine in the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):445–464 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-445-464

1. Введение

XXI век без преувеличения можно назвать веком иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ), механизмы патогенеза которых связаны с аутоиммунитетом и/или аутовоспалением [1–3]. Распространенность в популяции и спектр ИВЗ неуклонно расширяются, а нозологический спектр простирается от ревматических болезней до сердечно-сосудистой

патологии, связанной с атеросклеротическим поражением сосудов, нарушений метаболизма (ожирение, сахарный диабет 2-го типа), болезней «старения», злокачественных новообразований, вирусных инфекций [4], включая COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [5]. Особенно большой прогресс достигнут в расшифровке роли воспаления в развитии атеросклероза сосудов [2], последствия которого (инфаркт миокарда, инсульт, нарушения ритма

сердца, сердечная недостаточность) относятся к числу ведущих причин сокращения продолжительности жизни населения нашей планеты.

Для лечения ИВЗ разработан и продолжает разрабатываться широкий спектр инновационных противовоспалительных препаратов [6, 7], в истории создания которых особое место занимает колхицин [8] — одно из наиболее древних «природных» лекарственных средств, применяющееся для лечения болей и воспаления суставов уже более 2 тысяч лет [9]. Колхицин представляет собой алкалоидный экстракт из растения *Colchicum autumnale* (безвременник осенний). Его активный компонент был изолирован в 1820 г. французскими химиками P.J. Pelletier и J.B. Caventon. В 1833 г. P.L. Geiger предложил термин колхицин (colchicine) от названия Колхиды (Colchis), древней легендарной страны на берегу Черного моря, где особенно часто росли цветы, содержащие колхицин.

В течение последних лет большой интерес привлекло применение колхицина при лечении и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы — перикардита и кардиоваскулярных осложнений, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов (инфаркт миокарда, инсульт и др.), [10, 11].

2. Фармакологическая характеристика колхицина

По химической структуре колхицин представляет собой N-((7S)-5,6,7,9-tetrahydro-1,2,3,10-tetramethoxy-9-oxobenzo(a)heptalen-7-yl)acetamide), является небольшой липофильной молекулой, состоящей из трех колец (А, В и С). Кольца А (trimethoxyphenyl) и С (methoxytropone) участвуют в связывании с тубулином, а кольцо В — в поддержании стабильной структуры молекулы. При приеме в стандартной дозе колхицин быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), пик концентрации в плазме достигается через 1 ч после приема [12, 13]. Однако пиковая концентрация колхицина при приеме высокой дозы достигается позже — через 1,8 ч (1,8 мг) и через 4,5 ч (4,8 мг), что свидетельствует о насыщении транспортеров колхицина в кишечнике. При пероральном приеме биодоступность колхицина составляет 50%, объем распределения 5–8 л/кг, 40% связывается с альбумином. Субстратом для колхицина является Р-гликопротеин (Р-рр, Р-glucoprotein) — белок множественной лекарственной устойчивости 1, локализованный в клетках кишечника, почек, печени, участвующий в выведении колхицина из организма и предотвращении токсичности. Колхицин также метаболизирует путем метилирования с участием цитохрома Р4503А4. Большая часть препарата выводится в нативной форме или метаболитов в кишечнике, 10–20% — за счет почечной экскреции. При однократном приеме в дозе 1 мг период полувыведения колхицина в норме составляет 4,4 ч, но увеличивается до 26–31 ч при приеме нескольких доз препарата (0,6 мг 3 раза в день), что обусловлено энтеропеченочной циркуляцией. У пожилых людей с нарушением функции почек и печени или при приеме очень высокой дозы период полувыведения колхицина увеличивается. Из-за внутриклеточной аккумуляции (главным образом в нейтрофилах) сывороточная концентрация колхицина не связана с его противовоспалительной активностью. Эффективная «стационарная» (steady-state) концентрация колхицина в плазме составляет 0,5–3 мкг/л, причем токсический эффект развивается при концентрации

около 3 мкг/л. У здоровых людей прием колхицина в дозе 0,5 мг 2 раза в день позволяет поддерживать его стационарную концентрацию при умеренной почечной недостаточности. В связи с участием Р-рр и СYP3A4 в метаболизме колхицина последний проявляет лекарственные взаимодействия со многими лекарственными препаратами, ингибирующими Р-рр (и в меньшей степени — СYP3A4), что приводит к повышению его концентрации в плазме. К этим препаратам относятся дилтиазем, верапамил, амиодарон, сартаны, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин, циклоспорин и другие [11, 13].

3. Механизм действия колхицина

Механизмы, определяющие «антивоспалительные» эффекты колхицина, до конца не расшифрованы и являются предметом интенсивных исследований [14, 15]. Основная точка приложения колхицина — структурный белок микротрубочек тубулин, рассматривающийся как важнейший компонент цитоскелета. Связывание колхицина с α/β -субъединицами тубулина приводит к блокированию сборки и полимеризации микротрубочек, что в свою очередь вызывает многообразные коллатеральные клеточные эффекты: нарушение функциональной активности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток — митоза, миграции, деления, фагоцитоза, внутриклеточного транспорта, функции ионных каналов, синтеза цитокинов, хемокинов и экспрессии молекул адгезии. Полагают, что наиболее важным последствием нарушения полимеризации микротрубочек, индуцированного колхицином, в клетках иммунной системы 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 (ИЛ) 1 β и ИЛ-18 из неактивных предшественников — про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18, соответственно [16]. Следует напомнить, что ИЛ-1 β относится к числу наиболее важных «провоспалительных» цитокинов, регулирующих реакции врожденного иммунитета, синтез других «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8), вызывает многочисленные метаболические, деструктивные и системные (лихорадка, депрессия и др.) эффекты [17]. Неконтролируемая активация NLRP3-инфламмасомы, приводящая к гиперпродукции ИЛ-1, с одной стороны, лежит в основе наследственных аутовоспалительных заболеваний и синдромов, связанных с мутациями гена *NLRP3*, а с другой — может быть индуцирована различными эндогенными и экзогенными стимулами (инфекции, кристаллы мочевой кислоты, холестерина и др.) и таким образом участвовать в патогенезе приобретенных аутовоспалительных заболеваний [17–19]. К последним относятся подагра [20], другие артриты и широкий спектр патологических состояний, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы [21], в том числе перикардит [22–24], атеротромбоз [21, 25, 26], сердечная недостаточность [27], нарушения ритма сердца [28], а также гипervоспалительные синдромы, осложняющие течение COVID-19 [5, 29].

Данные, свидетельствующие о многообразии потенциальных механизмов действия колхицина в отношении развития воспаления и атеросклероза, суммированы в таблице 1.

Таблица 1. Предполагаемые противовоспалительные механизмы действия колхицина

Авторы	Механизмы
Полимеризация тубулина	
Taylor E.W. [30]	Подавление полимеризации тубулина, ведущее к нарушению структуры цитоскелета, митоза, внутриклеточного транспорта, экзоцитоза и фагоцитоза
Активация инфламмасомы	
Martinon F. et al. [31]	Подавление активации NLRP3-инфламмасомы в THP1-клетках, индуцированное кристаллами МУН
Robertson S. et al. [32]	Ингибция каспазы 3 и синтеза ИЛ-1 β периферическим моноцитами у пациентов с ОКС
Misawa T. et al. [33]	Подавление внутриклеточного транспорта ACS, предотвращающего ко-локализацию NLRP3, ACS и каспазы 1 в J1774-макрофагах
Marques-da-Silva C. et al. [34]	Ингибция формирования мембранных пор, связанных с P2X7-рецептором, снижение образования ROS и ИЛ-1 β в АТФ-стимулированных перитонеальных макрофагах
Синтез и уровень медиаторов воспаления	
Opstal T.S.J. et al. [35]	Снижение сывороточного уровня ИЛ-18 ($p=0,02$), ИЛ-1 рецепторного антагониста ($p=0,006$), ИЛ-6 ($p=0,009$), гликопротеина VI ($p<0,001$), CD40 лиганда ($p<0,001$), про-ИЛ-16 ($p=0,002$), CCL17 ($p=0,007$), миелобластина ($p<0,001$), молекулы адгезии, связанной с CEA ($p<0,001$), азуоцидина ($p<0,001$), миелопероксидазы ($p<0,001$), поверхностного рецептора урокиназы – активатора плазминогена ($p<0,001$)
Suryono S. et al. [36]	Снижение уровня ММП-9, NOX-2, ТФР- β 1 у пациентов со стабильным ИМ
Demidowich A.P. et al. [37]	Снижение уровня СРБ, ИЛ-6, резистина, рецептора оЛНП, фосфодиэстеразы 5А у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом
Silvis M.J.M. et al. [38]	Снижение уровня NLRP3-инфламмасомы (внеклеточные везикулы), концентрации СРБ и ИЛ-6 у пациентов с ИБС (LoDoCo2)
Martínez G.L. et al. [39]	Снижение концентрации ИЛ-6 ($p=0,032$), ИЛ-18 ($p=0,032$), ИЛ- β 1 ($p=0,028$) в коронарном синусе, сосудах аорты и вен (транскоронарный градиент) у пациентов с ОКС
Нейтрофилы	
Cronstein B.N. et al. [40]	Подавление хемотаксиса и экспрессии молекул адгезии на нейтрофилах
Vaidya K. et al. [41]	Снижение образование NETs у пациентов после ангиопластики
Tan Y. et al. [42]	Отмена микрососудистой обструкции после повреждения миокарда за счет ингибции пролиферации костномозговых нейтрофилов, связанного с модуляцией сигнального пути S100A8/A9 (кальпротектин)
Тромбоциты	
Cimmino G. et al. [43]	Подавление агрегации тромбоцитов за счет подавления LIM-киназы 1
Shah B. et al. [44]	Подавление агрегации тромбоцитов (а также моноцитов и нейтрофилов) и уровня мембранных маркеров тромбоцитов (P-селектин, активированный гликопротеин IIb/IIIa)
Cirillo P. et al. [45]	Подавление агрегации тромбоцитов, индуцированное TRAP, у пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию и с резистентностью к клопидогрелу
Другие механизмы	
Abideen Z.U. et al. [46]	Подавление образования кристаллов ХС, изменение их морфологии в сторону растворения
Schwarz N. et al. [47]	Подавление захвата кристаллов ХС макрофагами, подавление активации NLRP3-инфламмасомы, синтеза ИЛ-1 β и ИЛ-18, образования пенистых клеток, стабилизация атеросклеротической бляшки
Zuriaga MA. et al. [48]	Предотвращение развития атеросклероза у мышей с клональным гемопоэзом, связанным с соматической мутацией гена TET2
Meyer-Lindemann U. et al. [49]	Мыши (Арое–/– на высокохолестериновой диете) с ранним атеросклерозом: уменьшение выраженности воспаления и размера атеросклеротической бляшки, снижение экспрессии молекул адгезии и рецептора для хемоаттрактанта на лейкоцитах
Weng J.H. et al. [50]	Активация фактора транскрипции NRF2 в гепатоцитах, приводящая к синтезу «антивоспалительных» гепатокинов (GDF15)

Примечание: NLRP3 – nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3; МУН – моноурат натрия; ИЛ – интерлейкин; ОКС – острый коронарный синдром; ACS – adaptor molecule apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; ROS – активные формы кислорода (reactive oxygen species); АТФ – аденозинтрифосфат; CCL17 – CC chemokine ligand 17; CEA – carcinoembryonic antigen; ММП – матриксная металлопротеиназа; NOX-2 – NADPH-oxidase; ТФР β 1 – трансформирующий фактор роста β 1; ИМ – инфаркт миокарда; СРБ – С-реактивный белок; оЛНП – окисленный липопротеин низкой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца; LoDoCo – Low Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease; NETs – neutrophil extracellular traps; TRAP – thrombin receptor-activating peptide; ХС – холестерин; ГМК – гладкомышечная клетка; NRF2 – nuclear factor erythroid 2-related factor 2; TET2 – Ten-Eleven-Translocation-2

Среди недавно идентифицированных точек приложения колхицина особое внимание привлекает селективная индукция синтеза антивоспалительных гепатокинов, приводящая к блокированию активации и рекрутирования миелоидных клеток в зону воспаления [50], а также предотвращение развития атеросклероза, ассоциирующегося с клональным гемопоэзом, связанным с соматической мутацией гена TET2 [48].

Таким образом, колхицин в физиологических концентрациях обладает широким спектром антивоспалительных и антиатерогенных эффектов, подавляющее большинство из которых продемонстрированы в экспериментальных исследованиях, проведенных на клеточных культурах (*in vitro*) или на моделях атеросклеротического поражения сосудов.

4. Воспалительные ревматические болезни

4.1. Подагра и другие микрокристаллические артриты

Подагра — самая частая форма артрита у мужчин, связанная с отложением в тканях кристаллов моноурата натрия (МУН), образующихся у пациентов с гиперурикемией [51]. В настоящее время подагра классифицируется как «приобретенное аутовоспалительное заболевание», развитие воспаления при котором связано с образованием кристаллов МУН, индуцирующих активацию NLRP3-инфламмосомы и синтез ИЛ-1 β [52, 53].

Эффективность колхицина при остром подагрическом артрите подтверждена в серии рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) [54]. Применение колхицина для лечения острого приступа подагрического артрита и профилактики обострений артрита, нередко развивающегося на фоне антигиперурикемической терапии (аллопуринол, фебуксостат), включено в рекомендации ACR (American College of Rheumatology) [55, 56], EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [57, 58] и APP (Ассоциация ревматологов России) [59].

Другим показанием для назначения колхицина является болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК), связанная с отложением кристаллов основных фосфатов кальция (ОФК) [60–62], которые, как и кристаллы МУН, обладают способностью активировать NLRP3-инфламмосому.

4.2. Остеоартрит

Колхицин не относится к числу лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения остеоартрита (ОА) [63–65]. Результаты клинических исследований и их метаанализы не подтверждают эффективность колхицина для лечения ОА [66, 67]. Тем не менее, исследования в этом направлении целесообразно продолжить в аспекте выделения «воспалительного» (ИЛ-1-зависимого?) фенотипа данного патогенетически гетерогенного заболевания [68, 69]. Например, кристаллы ОФК и МУН часто выявляются в хрящевой ткани у пациентов с ОА, и их обнаружение ассоциируется с синтезом ИЛ-1 β и тяжестью ОА [70–72]. Кроме того, по данным исследования LoDoCo2 (Low Dose Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease), длительный прием колхицина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) ассоциируется с умеренным снижением потребности в протезировании коленного и тазобедренного суставов (отношение рисков (HR, hazard ratio) — 0,69; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,51–0,95) [73].

4.3. Семейная средиземноморская лихорадка

Семейная средиземноморская лихорадка (FMF, familial Mediterranean fever) — наиболее частое аутосомно-рецессивное аутовоспалительное заболевание, связанное с биаллельной мутацией гена *MEFV* (MEditerranean FeVer), кодирующего компонент инфламмосомы — пирин, приводящей к гиперпродукции ИЛ-1 β [74, 75]. 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 [76, 77]. Примечательно, что эффективность колхицина обладает 70,2%-м положительным и 37,5%-м отрицательным предиктивными

значениями для диагностики FMF, что позволяет заподозрить его у пациентов без характерных мутаций гена *MEFV* [78]. У 5% пациентов с FMF имеет место резистентность к терапии колхицином, а у 20–40% — недостаточный клинический эффект. Предикторами резистентности к колхицину являются возраст, начало симптомов (<3 лет), высокая частота обострений до постановки диагноза, носительство мутации *MEFV* в экзоне 1 [79].

При недостаточной эффективности или плохой переносимости колхицина рекомендуется применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов ИЛ-1 (анакина, канакинумаб), позволяющих преодолеть резистентность к терапии и повысить приверженность к лечению пациентов с FMF [80].

4.4. Периодическая лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом

Периодическая лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом (PFAPA, periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) — аутовоспалительный синдром, является наиболее частой причиной рецидивирующей лихорадки у детей [81]. Предполагается, что схожесть патогенетических механизмов PFAPA и FMF [82] определяет эффективность профилактического приема колхицина при PFAPA [83].

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

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на половых органах, поражением глаз, суставов, ЖКТ, центральной нервной системы и других органов [84, 85], по спектру клинических проявлений и иммунологических нарушений напоминающий аутовоспалительную патологию [86]. Согласно рекомендациям EULAR [87–89], колхицин может использоваться для профилактики рецидивов кожно-слизистой патологии, в первую очередь узловатой эритемы и язв гени-талит. В серии исследований отмечены положительные результаты применения колхицина при идиопатическом рецидивирующем афтозном стоматите [90].

Имеются данные об эффективности колхицина при широком спектре «аутовоспалительных» ИВЗ, протекающих с преимущественным поражением кожи, в том числе при буллезном эпидермолизе, синдроме Sweet (нейтрофильный дерматоз), хронической крапивнице, пурпуре Шенлейна — Геноха, рецидивирующем полихондрите [91], а также при недифференцированном аутовоспалительном синдроме [92, 93].

5. Кардиология

5.1. Перикардит

Перикардит — клинический синдром, характеризующийся воспалением и утолщением перикарда, относится к числу распространенных форм заболеваний сердечно-сосудистой системы [94, 95] и при сопутствующем воспалении миокарда определяется как «миоперикардит». Обычно острый перикардит характеризуется доброкачественным течением. Однако у 15–30% пациентов после первого эпизода и более чем у 40% пациентов, перенесших повторное обострение, может развиваться идиопатический рецидивирующий

перикардит, характеризующийся неблагоприятным прогнозом, связанным с риском развития тампонады сердца и констриктивного перикардита. Патогенез перикардита связан с аутовоспалительными механизмами, в первую очередь с активацией NLRP3-инфламмосомы и гиперпродукцией ИЛ-1 β [22–24].

Примечательно, что именно перикардит был первым сердечно-сосудистым заболеванием, при котором была продемонстрирована эффективность колхицина (Rodríguez de la Serna A, 1987 год) [96]. Данные, касающиеся эффективности колхицина при перикардите, суммированы в таблице 2.

Таблица 2. Эффективность колхицина при перикардите

Авторы	Характеристика исследования	Результаты
Перикардит		
Imazio M. et al. [97]	Проспективное рандомизированное открытое исследование (COPE); острый перикардит ($n=120$); длительность 3 мес.	Рецидивы: КОЛ – 10,7% Контроль – 32,3% ($p=0,004$; NNT=5) Персистирование симптомов: КОЛ – 12% Контроль – 37% ($p<0,01$)
Imazio M. et al. [98]	Проспективное рандомизированное открытое исследование (CORE); первый эпизод перикардита ($n=84$); длительность 6 мес.	Рецидивы: КОЛ + АСП – 24,0% Контроль (АСП) – 50,6% ($p=0,02$; NNT=4) Персистирование симптомов: КОЛ – 10% Контроль – 31% ($p=0,03$)
Imazio M. et al. [99]	Многоцентровое РПКИ (CORP); первый эпизод перикардита ($n=120$)	Рецидивы: КОЛ – 24,0% ПЛ – 55% ($p<0,01$) Персистирование симптомов: КОЛ – 23% Контроль – 53% ($p<0,01$)
Imazio M. et al. [100]	Многоцентровое РПКИ (CORP-2); рецидивирующий перикардит ($n=240$); длительность 18 мес.	Рецидивы: КОЛ – 22% ПЛ – 45% ($p<0,01$; NNT=6)
Imazio M. et al. [101]	Многоцентровое РПКИ (ICAP); острый перикардит ($n=240$); длительность 18 мес.	Рецидивы: КОЛ – 16,7% ПЛ – 37,3% ($p<0,00$; NNT=4) Персистирование симптомов: КОЛ – 19% ПЛ – 40% ($p<0,01$)
Sambola A. et al. [102]	Рандомизированное открытое исследование; острый перикардит ($n=110$); длительность 3 мес.	Рецидивы: КОЛ – 8% ПЛ – 13% ($p=n/d$)
Постперикардиотомный синдром		
Finkelstein Y. et al. [103]	Рандомизированное открытое исследование ($n=163$); длительность 3 мес.	Развитие ППС: КОЛ – 11% Контроль – 22% ($p=0,135$)
Imazio M. et al. [104]	Многоцентровое РПКИ (COPPS) ($n=360$); длительность 3 мес.	Развитие ППС: КОЛ – 9% Контроль – 21% ($p<0,01$)
Imazio M. et al. [105]	Многоцентровое РПКИ (COPPS-2) ($n=360$); длительность 1 мес.	Развитие ППС: КОЛ – 19% ПЛ – 29% ($p<0,01$)
Meurin P. et al. [106]	Многоцентровое РПКИ ($n=197$); длительность 2 нед.	Объем выпота (0–4 мм шкала) КОЛ – $1,1\pm 1,2$ мм ПЛ – $1,3\pm 1,3$ мм Поздняя тампонада: КОЛ – 7% ПЛ – 6% ($p=n/d$)
Pan T. et al. [107]	Открытое плацебо-контролируемое исследование ($n=132$)	Лечение КОЛ ассоциировалось со снижением постоперационных маркеров повреждения миокарда (сердечный тропонин, тропонин 1, МБ-фракция КФК) и концентрации ИЛ-6
Миоперикардит		
Collini V. et al. [108]	Ретроспективное когортное исследование ($n=175$)	Рецидивирование: КОЛ – 19,2% Контроль – 43,8% ($p=0,001$)

Примечание: COPE – Colchicine for Acute Pericarditis; КОЛ – колхицин; NNT – number needed to treat; CORE – Colchicine for Recurrent Pericarditis; АСП – аспирин; РПКИ – рандомизированное плацебо контролируемое исследование; CORP – Colchicine for Recurrent Pericarditis; ПЛ – плацебо; CORP-2 – Efficacy and Safety of Colchicine for Treatment of Multiple Recurrences of Pericarditis; ICAP – Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis; н/д – нет данных; ППС – постперикардиотомный синдром; COPPS – Colchicine for the Prevention of the Post-Pericardiotomy Syndrome; КФК – креатинфосфокиназа

Полученные данные свидетельствуют об эффективности колхицина у пациентов с первым [97, 100] и повторными [98, 99, 101] обострениями перикардита. Фактически только в одном исследовании были получены отрицательные результаты [102], которые могут быть связаны с его низкой «статистической мощностью» [10]. Как и при FMF, при так называемом «колхицин-резистентном» перикардите препаратами выбора являются ингибиторы ИЛ-1, в первую очередь анакинра, рилонацепт и отечественный препарат гофликицепт (Р-ФАРМ, Россия) [24].

Постперикардиотомный синдром (ППС) рассматривается как воспалительная патология, связанная с повреждением перикарда во время хирургических вмешательств, сходная с синдромом Дреслера [109, 110]. По данным метаанализа (10 РПКИ; $n=1991$) [111], применение колхицина ассоциировалось со снижением на 20,1% частоты рецидивов перикардита (относительный риск (ОР) – 0,5; NNT (number needed to treat) – 5). Кроме того, отмечено снижение частоты повторной госпитализации (NNT=22) и рецидивирования симптомов перикардита (через 72 ч) на 24,1% (NNT=56). Колхицин не эффективен при «невоспалительном» постоперационном перикардальном выпоте [106]. Прерывание лечения, связанное с нежелательными реакциями (НР), имело место у 6,7–20% пациентов.

Обсуждается применение колхицина при перикардите у детей, однако специальных исследований до сих пор не проводилось [112, 113].

Колхицин (в комбинации с аспирином или нестероидными противовоспалительными препаратами) включен в рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC, European Society of Cardiology) по лечению перикардита в качестве препарата «первой линии» (уровень доказательности 1А), при ППС (уровень доказательности В) и синдроме Дреслера (уровень доказательности С) [94].

5.2. Ишемическая болезнь сердца и острый коронарный синдром

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хроническая воспалительная патология сосудов, связанная с активацией врожденного и приобретенного иммунитета и характеризующаяся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток [2, 114, 115]. Субклиническое

(low-grade) воспаление играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса и определяет развитие кардиоваскулярных катастроф и летальности [116, 117]. Среди многочисленных медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе атеросклероза, особое внимание привлекает ИЛ-1 β , роль которого развития атеросклероза определяется многими механизмами: «прокоагулянтная» активность; усиление адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию; пролиферация сосудистых гладкомышечных клеток; образование NETs (neutrophil extracellular traps); активация клонального гемопоэза с неопределенным потенциалом и др.

Результаты РПКИ CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study), продемонстрировавшие снижение частоты кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения канакинумабом (моноклональные антитела к ИЛ-1 β), явились важнейшим подтверждением роли воспаления в целом и ИЛ-1 β в частности в патогенезе атеросклероза [118, 119]. По данным этого и многих других исследований, у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов увеличение базальной концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и ИЛ-6, отражающих развитие субклинического (low-grade) воспаления, ассоциируется с риском рецидивирования кардиоваскулярных осложнений [120–123]. Нормализация концентрации этих биомаркеров воспаления рассматривается как косвенное подтверждение потенциальной эффективности противовоспалительной терапии атеросклероза в целом и колхицина в частности и подтверждено в серии метаанализов [124–126].

Эффективность профилактического приема колхицина в отношении снижения риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов со стабильной ИБС и острым коронарным синдромом (ОКС) продемонстрирована во многих исследованиях (табл. 3). В зависимости от их конкретных целей основными «первичными конечными точками» были MACEs (major adverse cardiovascular events), ОКС, остановки сердца, ишемический инсульт, потребность в операциях по реваскуляризации миокарда и госпитализации. Длительность наблюдения за пациентами варьировала от 12 мес. до 3 лет и более. Поддерживающая доза колхицина в подавляющем большинстве исследований составляла 0,5 мг 1 раз в день или 0,5 мг 2 раза в день.

Таблица 3. Эффективность колхицина при заболеваниях, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов

Исследования	Характеристика	Результаты	Нежелательные реакции
Стабильная ишемическая болезнь сердца			
Nidorf S.M. et al. [127]	Проспективное рандомизированное открытое (LoDoCo) ($n=523$); длительность 3 года	Развитие ОКС: КОЛ – 5,3% Контроль – 16% ($p<0,001$; NNT=11; HR=0,33 [95% ДИ: 0,18–0,50])	Поражение ЖКТ – 2,5% Миалгии – 0,9% Миозит – 1 случай
Nidorf S.M. et al. [128]	Проспективное РПКИ (LoDoCo2) ($n=5522$); длительность 28,6 мес.	Кардиоваскулярные осложнения: КОЛ – 6,8% ПЛ – 9,6% ($p<0,001$; HR=0,69 [95% ДИ: 0,57–0,83])	Летальность, не связанная с ССЗ – 1,9% Миалгии – 21,2% Поражение ЖКТ – 15,4%
Острый коронарный синдром			
Tong D.C. et al. [129]	Проспективное РПКИ (COPS) ($n=795$); длительность 12 мес.	Кардиоваскулярные осложнения: КОЛ – 6,1% ПЛ – 9,5% ($p=0,09$)	Общая летальность: КОЛ – 8% ПЛ – 1% ($p=0,017$) Летальность, не связанная с ССЗ: КОЛ – 5% ПЛ – 0% ($p=0,024$)

Исследования	Характеристика	Результаты	Нежелательные реакции
Mewton N. et al. [130]	РПКИ, фаза II ($n=194$)	Размер ИМ по данным МРТ: КОЛ – 26 (16–44) g ПЛ – 28,5 (14–40) g ($p=0,87$)	Тромбоз ЛЖ: КОЛ – 22,2% ПЛ – 7,4% ($p=0,017$) Летальность, не связанная с ССЗ: КОЛ – 34,4% ПЛ – 10,1% ($p=0,0001$)
Острый инфаркт миокарда			
Tardif J.C. et al. [131]	РПКИ (COLCOT) ($n=4745$); длительность 22,6 мес.	Кардиоваскулярные осложнения: КОЛ – 5,5% ПЛ – 7,1% ($p=0,02$; HR=0,77 [95% ДИ: 0,61–0,96])	Пневмония: КОЛ – 0,9% ПЛ – 0,4% ($p=0,03$)
Рестеноз после коронарной ангиопластики			
O'Keefe J.H.Jr. et al. [132]	РПКИ ($n=130$); длительность 6 мес.	КОЛ – 46% ПЛ – 45%	ЖКТ-симптомы – 28%
Deftereos S. et al. [133]	РПКИ ($n=196$): СД2; длительность 6 мес.	КОЛ – 16% ПЛ – 33% ($p=0,00$; OR=0,38 [95% ДИ: 0,18–0,79]) Рестеноз (УЗИ): КОЛ – 24% ПЛ – 43% ($p=0,006$; OR=0,42 [95% ДИ: 0,22–0,81])	ЖКТ-симптомы: КОЛ – 16% ПЛ – 7% ($p=0,058$)
Shah B. et al. [134]	РПКИ (COLCHICINE-PCI) ($n=400$)	Постоперационные повреждения миокарда: КОЛ – 57,3% ПЛ – 64,2% ($p=0,19$)	ЖКТ-симптомы: КОЛ – 9,3% ПЛ – 3,2% ($p=0,001$)
Cole J. et al. [135]	РПКИ (COPE-PCI) ($n=75$): ИМ без подъема сегмента ST, стабильная стенокардия	«Малое» повреждение миокарда: КОЛ – 58% ПЛ – 85% ($p=0,01$) «Большое» повреждение миокарда: КОЛ – 31% ПЛ – 54% ($p=0,04$)	Нет данных
Мерцательная аритмия			
Imazio M. et al. [136]	РПКИ (COPPS) ($n=336$): любые операции на сердце; длительность 1 мес.	КОЛ – 12% ПЛ – 22% ($p=0,021$; RRR=0,45 [95% ДИ: 0,34–0,94])	ЖКТ-симптомы – 9,5%
Imazio M. et al. [137]	РПКИ (COPPS-2) ($n=360$): любые операции на сердце	КОЛ – 33,9% ПЛ – 41,7% Абсолютное различие – 7,8%	ЖКТ-симптомы – 14,4%
Sarzaeem M. et al. [138]	РПКИ: коронарное шунтирование ($n=216$); длительность 6 мес.	КОЛ – 14,8% ПЛ – 30,6% ($p=0,006$)	Нет данных
Zarpelon C.S. et al. [139]	Проспективное открытое ($n=140$): коронарное шунтирование	КОЛ – 7,04% Контроль – 13,03% ($p=0,271$; RRR=0,46 [95% ДИ: 0,53–0,81])	Нет данных
Tabbalat R.A. et al. [140]	Проспективное открытое плацебо-контролируемое ($n=152$): коронарное шунтирование	КОЛ – 16% ПЛ – 18,3% ($p=0,88$; OR=0,88 [95% ДИ: 0,37–1,99])	ЖКТ-симптомы – 2,4%
Deftereos S. et al. [141]	РПКИ ($n=161$): изоляция легочной вены; длительность 3 мес.	КОЛ – 16% ПЛ – 33,5% ($p=0,01$; OR=0,38 [95% ДИ: 0,18–0,80])	ЖКТ-симптомы – 8,6%
Deftereos S. et al. [142]	РПКИ ($n=223$): изоляция легочной вены; длительность 3 мес.	КОЛ – 31,1% ПЛ – 49,5% ($p=0,01$; RRR=0,37 [95% ДИ: 0,26–0,81])	ЖКТ-симптомы – 9,7%
Conen D. et al. [143]	РПКИ (COP-AF) ($n=3209$): пациенты после торакальных хирургических операций	Мерцательная аритмия: КОЛ – 6,4% ПЛ – 7,5% ($p=0,22$) Повреждение миокарда: КОЛ – 18,3% ПЛ – 20,3% ($p=0,16$)	Сепсис и инфекции: КОЛ – 6,4% ПЛ – 5,2% ЖКТ-симптомы: КОЛ – 8,3% ПЛ – 2,4%
Shvartz V. et al. [144]	РПКИ (COCs) ($n=267$)	КОЛ – 18,6% ПЛ – 30,7% ($p=0,029$; OR=0,515 [95% ДИ: 0,0281–0,0943])	ЖКТ-симптомы: КОЛ – 7% ПЛ – 1,6% ($p=0,028$) Диарея: КОЛ – 25,7% ПЛ – 11,8% ($p=0,005$)

Инсульт, не связанный с кардиоэмболией

Kelly P. et al. [145]	Проспективное рандомизированное открытое контролируемое исследование (CONVINCE) ($n=3154$)	КОЛ – 9,9% Контроль – 11,7% ($p=0,12$; HR=0,84 [95% ДИ: 0,68–1,05]) КОЛ против ПЛ: снижение концентрации СРБ (28-й день, 1, 2 и 3 года) ($p<0,05$ во всех случаях)	Частота НЛР сходна в сравниваемых группах
Li J. et al. [146]	РПКИ (CHANCE-3) ($n=8343$)	КОЛ – 6,3% ПЛ – 6,5% ($p=0,79$)	КОЛ – 2,2% ПЛ – 2,1% ($p=0,83$)

Примечание: LoDoCo – Low-Dose Colchicine; OKC – острый коронарный синдром; КОЛ – колхицин; NNT – number needed to treat; HR – отношение рисков (hazard ratio); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; РПКИ – рандомизированное плацебо контролируемое исследование; ПЛ – плацебо; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; COPS – Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome; ИМ – инфаркт миокарда; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЛЖ – левый желудочек; COLCOT – Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ОР – отношение шансов (odds ratio); УЗИ – ультразвуковое исследование COLCHICINE-PCI – Colchicine in Patients after Percutaneous Coronary Intervention; COPE-PCI – Colchicine to Prevent Periprocedural Myocardial Injury in Percutaneous Coronary Intervention; COPPS – Colchicine for the Prevention of the Post-Pericardiotomy Syndrome; RRR – снижение относительного риска (relative risk reduction); ОР – относительный риск; COP-A – Colchicine for Prevention of Perioperative Atrial Fibrillation; COCS – Colchicine in Cardiac Surgery; CONVINCE – Colchicine for the Prevention of Vascular Recurrent Events in Non-Cardioembolic Stroke; СРБ – С-реактивный белок; CHANCE-3 – Colchicine in High-Risk Patients with Acute Minor-to-Moderate Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

В открытое пилотное исследование LoDoCo (Low-Dose Colchicine) [127] вошли пациенты ($n=532$) с клинически стабильной (в течение 6 мес. до включения в исследование) ИБС, подтвержденной при коронарной ангиографии. В течение 3 лет наблюдения в группе пациентов, получавших колхицин, частота ОКС, госпитализаций и ишемического инсульта (не связанного с тромбозом) составила 5,3% и была статистически значимо ниже, чем в группе контроля – 16% ($p<0,001$).

В последующее многоцентровое двойное слепое РПКИ LoDoCo2 [128] было включено 5522 пациента с ИБС, подавляющее большинство из которых (94%) получали лечение статинами и оптимальную профилактическую терапию, согласно международным рекомендациям по ведению пациентов с ИБС. Лечение колхицином ассоциировалось со снижением риска комбинированных «первичных конечных точек» (в течение в среднем 29 мес.), включая кардиоваскулярную летальность, инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт и потребность в реваскуляризации миокарда на 31% по сравнению с плацебо (6,8% в группе колхицина против 9,6% в группе плацебо; $p<0,0001$), в первую очередь за счет снижения частоты ИМ и реваскуляризации миокарда. В целом статистически значимые различия в риске летальности в сравниваемых группах не отмечены. Тем не менее, в группе пациентов, получавших колхицин, имело место умеренное увеличение частоты летальных исходов, не связанных с кардиоваскулярной патологией (53 события в группе колхицина и 35 событий в группе плацебо); частота злокачественных новообразований, инфекций (пневмонии) и поражения ЖКТ была сходной и ассоциировались с возрастом старше 65 лет [147]. Эффективность колхицина не зависела от наличия ИБС в анамнезе, продолжительности ИБС [148] и сахарного диабета 2-го типа (СД2) [149]. Хотя частота впервые возникшего СД2 в группе пациентов, получавших колхицин и плацебо, не отличалась (1,5% и 2,2% соответственно; $p=0,10$), запланировано РПКИ CADENCE (The Canadian Study of Arterial Inflammation in Patients with Diabetes and Recent Vascular Events, Evaluation of Colchicine Effectiveness), целью которого является оценка влияния терапии колхицином на динамику биомаркеров воспаления (вчСРБ, ИЛ-6), поражение сонных артерий и аорты с использованием позитронной эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) у пациентов с СД2 [150].

Данные о снижении риска кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения колхицином у пациентов со стабильной ИБС и материалы экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что ингибирование активации NLRP3-инфламмосомы колхицином ассоциируется с подавлением реперфузионных повреждений, связанных с ИМ, и размера зоны ИМ [151], послужили основанием для изучения эффектов колхицина у пациентов с ОКС. По данным пилотного исследования, у пациентов с ИМ с elevацией сегмента ST ($n=151$) лечение колхицином (в течение первых 12 часов) приводит к уменьшению размеров ИМ (по данным магнитно-резонансной томографии с гадолинием) [152]. Однако, по данным РПКИ LoDoCo-MI (Low-Dose Colchicine After Myocardial Infarction), в которое были включены 237 пациентов с острым ИМ, на фоне приема колхицина (0,5 мг в день) не отмечено снижения концентрации вчСРБ по сравнению с плацебо [153]. По данным РПКИ COPS (Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome) [129] ($n=795$), через 12 мес. частота летальных исходов (все случаи), ОКС, незапланированной реваскуляризации миокарда и инсульта у пациентов, получавших колхицин, не отличалась от таковой у пациентов, получавших плацебо ($p=0,09$). Поскольку только у 62 пациентов развились кардиоваскулярные осложнения, авторы полагают, что отрицательные результаты связаны в первую очередь с недостаточным числом пациентов, включенных в РПКИ COPS, по сравнению с COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) и LoDoCo2.

В РПКИ COLCOT вошло 4745 пациентов, получавших колхицин или плацебо в течение 30 дней (в среднем 14 дней) после острого ИМ [131], подавляющее большинство из которых получали оптимальную антиатеросклеротическую терапию, включая статины. Длительность наблюдения составила 23 мес. В группе колхицина отмечено статистически значимое снижение частоты кардиоваскулярных осложнений (летальность, остановка сердца, ИМ, инсульт, госпитализации, связанные с необходимостью реваскуляризации) на 23% ($p=0,02$). Значения HR составили для кардиоваскулярной летальности 0,84 [95% ДИ: 0,46–1,52], для требующей реанимации остановки сердца – 0,83 [95% ДИ: 0,25–2,73], для ИМ – 0,91 [95% ДИ: 0,68–1,21], для инсульта – 0,26 [95% ДИ: 0,10–0,70], для urgentной госпитализации с целью реваскуляризации миокарда – 0,50 [95% ДИ: 0,31–0,81]. НР были минимальными,

за исключением увеличения частоты пневмонии в группе колхицина по сравнению с плацебо (0,9% и 0,4% соответственно; $p=0,03$)

Эффективность колхицина в отношении профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС была подтверждена в серии метаанализов [154–156]. В метаанализ Т. Chen и соавт. [154] вошло 14 исследований, включавших 13 235 пациентов с ИБС ($n=2$), ОКС ($n=5$), хирургическими операциями на сердце, среди которых 6654 пациента получали колхицин, а 6581 пациент составил группу контроля. В группе колхицина отмечено снижение встречаемости MACEs (отношение шансов (OR, odds ratio) – 0,65 [95% ДИ: 0,54–0,77]; $p<0,01$), новых эпизодов ОКС (OR=0,68 [95% ДИ: 0,57–0,81]; $p<0,01$), потребности в реваскуляризации миокарда (OR=0,65 [95% ДИ: 0,53–0,78]; $p<0,01$), инсульта (OR=0,51 [95% ДИ: 0,32–0,82]; $p<0,01$). Различий в отношении фибрилляции предсердий (OR=0,84 [95% ДИ: 0,68–1,04]; $p=0,11$), общей летальности (OR=1,06 [95% ДИ: 0,83–1,35]; $p=0,83$), кардиоваскулярной летальности (OR=0,77 [95% ДИ: 0,52–1,15]; $p=0,21$) не отмечено. Однако в группе колхицина отмечено увеличение частоты летальности, не связанной с кардиоваскулярной патологией (OR=1,44 [95% ДИ: 1,04–2,01]; $p=0,03$). Хотя частота гастроэнтерологических НР в группе колхицина была выше, чем в контроле (OR=2,08 [95% ДИ: 1,39–3,12]; $p<0,01$), симптомы быстро исчезали при временном прерывании лечения колхицином и хорошо переносились большинством пациентов. Лечение колхицином не сопровождалось увеличением частоты инфекционных осложнений (OR=1,42 [95% ДИ: 0,82–2,46]; $p=0,22$), пневмонии (OR=1,55 [95% ДИ: 0,58–4,18]; $p=0,39$), злокачественных новообразований (OR=0,98 [95% ДИ: 0,79–1,22]; $p=0,88$) и кровотечений (OR=1,14 [95% ДИ: 0,41–3,14]; $p=0,80$). По данным другого метаанализа [156], в которое вошло 8 исследований ($n=5872$), у пациентов с острым ИМ применение колхицина (доза 0,5 мг/день) приводило к статистически значимому снижению частоты тяжелых кардиоваскулярных осложнений (OR=0,56 [95% ДИ: 0,48–0,67]) с постепенным нарастанием эффективности при приеме колхицина ≥ 1 года и снижением концентрации вЧСРБ и нейтрофилов.

5.3. Рестеноз после ангиопластики коронарных артерий

Изучается эффективность колхицина в отношении воспаления у пациентов, перенесших чрескожные оперативные вмешательства на коронарных артериях. Имеются данные о том, что проведение этих вмешательств ассоциируется с быстрым (в течение 1 ч) увеличением концентрации сывороточных воспалительных биомаркеров [157, 158] и активацией NLRP3-инфламасомы, (экспрессия генов *NLRP3*, *PYCARD*, *CASP1* и *IL1B*, каспазы 3, увеличение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-18) [159]. По данным РПКИ COLCHICINE-PCI (Colchicine in Patients after Percutaneous Coronary Intervention) [134], лечение колхицином не влияло на динамику биомаркеров повреждения миокарда ($p=0,19$), но ассоциировалось с менее выраженным увеличением концентрации ИЛ-6 ($p=0,02$) и вЧСРБ ($p=0,001$), чем в группе плацебо через 24 ч после оперативного вмешательства. В РПКИ COPE-PCI (Colchicine to Prevent Periprocedural Myocardial Injury in Percutaneous Coronary Intervention) [135] было установлено, что у пациентов

с ИМ без подъема сегмента ST и со стабильной стенокардией лечение колхицином приводило к статистически значимому снижению концентрации тропонина, ИЛ-1 β ($p=0,01$), ИЛ-6 ($p=0,02$), ИЛ-10 ($p=0,01$), интерферона γ ($p=0,01$), фактора некроза опухоли α ($p=0,02$) и числа лейкоцитов ($p=0,04$). Однако в процессе проспективного наблюдения (3,3 года) частота кардиоваскулярных осложнений в группах пациентов, получавших колхицин (32,5%) и плацебо (34,9%), не различалась [160].

5.4. Мерцательная аритмия

Профилактический эффект колхицина в отношении развития мерцательной аритмии (МА) после операций на сердце, абляции/изоляции легочной артерии и ИБС продемонстрирован во многих исследованиях и подтвержден их метаанализами [161–163]. По данным Х. Wang и соавт. [163], которые проанализировали результаты 12 исследований ($n=2297$), на фоне лечения колхицином отмечено статистически значимое снижение частоты постоперационной МА после кардиоваскулярной хирургии (OR=0,62 [95% ДИ: 0,49–0,78]; $p<0,0001$) и абляции легочной вены (OR=0,43 [95% ДИ: 0,30–0,62]; $p<0,0001$). Лечение колхицином в этой популяции пациентов ассоциировалось с риском развития НР (OR=2,81; 95% ДИ: 1,96–4,03; $p<0,00001$). Наиболее впечатляющие результаты получены в отношении снижения частоты постоперационной МА в исследованиях COPPS (Colchicine for the Prevention of the Post-Pericardiotomy Syndrome) [136] и COCS (Colchicine in Cardiac Surgery) [144], хотя данные других исследований были нейтральными или отрицательными [143]. У пациентов с ИБС антиаритмический эффект колхицина отсутствовал (HR=0,86 [95% ДИ: 0,69–1,06]; $p=0,16$) [161], что соответствует материалам субанализа материалов РПКИ COLCOT и LoDoCo2.

5.5. Инсульт

Роль воспаления и возможности противовоспалительной терапии инсульта широко обсуждаются в литературе [164]. Результаты РПКИ COLCOT и метаанализов позволяют обсуждать профилактический эффект колхицина в отношении риска инсульта [165–167]. Снижение риска инсульта на фоне приема колхицина отмечено у пациентов с СД2 (в сочетании с подагрой и без нее) [168]. Хотя, по данным недавно проведенных РПКИ, лечение колхицином не приводило к снижению частоты инсульта [145, 146], обращают на себя внимание их вероятные ограничения. Например, в РПКИ CHANCE-3 (Colchicine in High-Risk Patients with Acute Minor-to-Moderate Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack) были включены только пациенты с увеличением концентрации вЧСРБ, что, учитывая временную динамику, потенциально могло привести к позднему назначению терапии колхицином, а продолжительность терапии колхицином была относительно короткой.

5.6. Сердечная недостаточность

Представляют интерес исследования, касающиеся эффективности колхицина у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), развитие которой связывают с хроническим воспалением, в том числе ассоциирующимся

с активацией NLRP3-инфламмасы [169]. Хотя данные РПКИ не подтвердили эффективность терапии колхицином в отношении улучшения класса по NYHA (New York Heart Association) (у 14% — в группе колхицина, у 11% — в группе плацебо; $p=0,365$), у пациентов, получавших колхицин, отмечено статистически значимое снижение концентрации вЧСРБ ($-5,1$ мг/л) и ИЛ-6 ($-4,8$ пг/мл) ($p<0,001$ в обоих случаях) [170]. Представляет интерес запланированное в России РПКИ, касающиеся влияния терапии колхицином на биомаркеры, отражающие развитие воспаления и фиброза у пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, включая вЧСРБ и sST2 (soluble suppression of tumorigenicity 2), диастолическую дисфункцию желудочков, объемные характеристики левого предсердия [171]. В другом РПКИ COLpEF (Effects of COLchicine on inflammation, myocardial damage and microvascular dysfunction in heart failure with Preserved Ejection Fraction) планируется изучить эффекты терапии колхицином в отношении динамики уровня вЧСРБ, NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), тропонина, коронарного резерва с использованием ПЭТ-КТ и оценки функционального класса СН (по NYHA) [172]. Кроме того, по данным экспериментальных исследований, колхицин, подавляя активацию NLRP3-инфламмасы за счет индукции экспрессии SIRT2 (Sirtuin), замедляет развитие индуцированной доксорубицином дилатационной кардиомиопатии у мышей [173].

5.7. Аневризма брюшной аорты

Аневризма брюшной аорты (АБА) — хроническое воспалительное заболевание сосудистой стенки, связанное с активацией NLRP3-инфламмасы [174]. По данным экспериментальных исследований, колхицин тормозит развитие аневризмы за счет подавления активации NLRP3-инфламмасы [175, 176], что может являться основанием для проведения клинических исследований колхицина в отношении профилактики и лечения АБА.

5.8. Воспалительные заболевания

По данным ретроспективного анализа пациентов с подагрой [177, 178] и FMF [179], длительный профилактический прием колхицина приводит к снижению частоты ИБС. Например, у пациентов с подагрой ($n=1002$) на фоне приема колхицина отмечено снижение риска кардиоваскулярных осложнений (ИМ, инсульт, транзиторные ишемические атаки) на 49% и летальности — на 79% [180]. Однако, по данным метаанализа, включавшего 4 наблюдательных исследования ($n=10026$), у пациентов с подагрой, получавших терапию колхицином, риск ИМ ($OR=0,71$ [95% ДИ: 0,36–1,39]), потребности в оперативном лечении у пациентов, получавших терапию колхицином и не получавших лечение этим препаратом, была сходной [181], но прием колхицина ассоциировался со снижением риска общей летальности ($OR=0,58$ [95% ДИ: 0,43–0,79]). В недавнем проспективном исследовании, в которое вошло 1638 пациентов с подагрой (355 — с ИБС), прием колхицина ассоциировался со снижением кумулятивной частоты кардиоваскулярных осложнений ($p=0,01$) [182]. По нашим предварительным данным, лечение колхицином ассоциируется со снижением риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов с БДПК [183].

6. Коронавирусная болезнь 2019

Прогресс в изучении роли иммунологических нарушений в развитии COVID-19 [5, 184] привлек внимание к применению противовоспалительных препаратов [185], в том числе колхицина [186, 187]. По данным метаанализа 8 исследований (16 488 пациентов, среди которых 8146 получали лечение колхицином, а 8146 составили группу контроля), лечение колхицином ассоциируется со значительным снижением летальности ($OR=0,35$ [95% ДИ: 0,15–0,79]), потребности в терапии кислородом ($OR=0,07$ [95% ДИ: 0,02–0,27]; $p=0,000024$), но не влияет потребность в госпитализации, искусственной вентиляции легких и на время пребывания в стационаре [188]. Среди пациентов с подтвержденным использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики COVID-19 лечение колхицином ассоциировалось со снижением риска госпитализации ($OR=0,75$ [95% ДИ: 0,57–0,99]; $p=0,042$). Однако в последующем эффективность колхицина в отношении улучшения прогноза у пациентов с COVID-19 не подтвердилась [189–191], хотя обращалось внимание на то, что среди пациентов с COVID-19 колхицин более эффективен у мужчин и у пациентов с СД2 [190]. Колхицин не снижает частоту повреждения миокарда у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [192]. Поэтому в настоящее время колхицин не включен в рекомендации по лечению COVID-19 [185].

Тем не менее, учитывая фундаментальную роль активации NLRP3-инфламмасы в развитии иммунотромбоза при COVID-19 [193], вопрос о перспективах применения колхицина у пациентов с COVID-19, особенно с пост-COVID-19-синдромом, и у имеющих коморбидную патологию остается открытым. Очевидно, что назначение колхицина оправдано у пациентов с перикардитом, являющимся нередким осложнением COVID-19 [194]. По данным когортного исследования пациентов с ПЦР-положительной инфекцией SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ($n=13435$) и пациентов без признаков инфекции ($n=26870$), в группе SARS-CoV-2-позитивных пациентов в течение года наблюдения отмечено нарастание риска кардиоваскулярных осложнений, включая нарушение ритма сердца ($OR=2,35$), ишемического инсульта ($OR=2,17$), ИБС ($OR=1,78$), СН ($OR=1,97$) [195], а по данным других авторов — миокардита [196] и инсульта [197]. В целом развитие пост-COVID-19-синдрома ассоциируется со стойким увеличением концентрации СРБ, ИЛ-6 и других биомаркеров воспаления [198–200]. Профилактический прием колхицина снижает риск обострения подагрического артрита (на 47%) на фоне вакцинации против COVID-19 [201]. Имеются данные о снижении частоты кардиоваскулярной патологии (осложнения атеросклероза, перикардит, эндокардит, миокардит, кардиомиопатия, сердечная аритмия, сердечная недостаточность) на фоне лечения колхицином у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, связанными с вирусной инфекцией, в том числе с COVID-19 [202]. Все это вместе взятое обосновывает целесообразность применения колхицина при пост-COVID-19-синдроме для профилактики кардиоваскулярных осложнений, патогенетически связанных с иммунными механизмами COVID-19 [203].

7. Обсуждение

Расширение показаний (репозиционирование) для применения колхицина в направлении профилактики кардиоваскулярных осложнений следует рассматривать как одно из крупных событий медицины XXI века. История колхицина в определенной степени напоминает историю ацетилсалициловой кислоты (аспирин), которая, как и колхицин, является «природным» продуктом (присутствует в коре ивы). Оба препарата известны с античных времен (упоминаются в египетских папирусах и записях Гиппократов), уменьшают боль и воспаление суставов. Благодаря открытию фермента циклооксигеназы (ЦОГ) был расшифрован фундаментальный механизм антитромботической активности аспирина (ингибитор ЦОГ-1), что послужило основой для формирования нового направления в кардиологии – профилактики тромбозов (иммунотромбоза) при атеросклеротическом поражении сосудов [204]. Расшифровка роли тромбозов как важнейшего механизма развития атеросклероза и его осложнений создала предпосылки для разработки концепции противовоспалительной терапии [205]. В рамках этой концепции, с точки зрения как клинических, так и фармакоэкономических [206] перспектив, важное место может занять терапия низкими дозами колхицина (0,5 мг 1 или 2 раза в сут), дополняющая эффекты аспирина, статинов и антигипертензивных препаратов. Суммарный анализ материалов основных РПКИ свидетельствует о снижении (на 31%) частоты кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС (HR=0,69 [95% ДИ: 0,57–0,83]; $p<0,001$), в том числе перенесших ИМ (на 23%) (HR=0,77 [95% ДИ: 0,61–0,96]; $p=0,02$). По данным мета-анализа, применение низких доз колхицина ассоциируется со значительным снижением (на 33%) частоты ИМ, ишемического инсульта (HR=0,54 [95% ДИ: 0,34–0,86]), потребности в реваскуляризации и кардиоваскулярной летальности (HR=0,67 [95% ДИ: 0,55–0,82]) [166]. Непрямое сравнение результатов РПКИ колхицина и других

препаратов с различными механизмами действия (гиполипидемических и противовоспалительных), использовавшихся (в дополнение к терапии статинами) для профилактики кардиоваскулярных катастроф, подтверждает положение о высокой эффективности терапии колхицином (табл. 4).

Положительный профилактический эффект колхицина не зависел от наличия ИБС в анамнезе и сроков развития ОКС (в течение 6–12 мес., 24 мес. – 7 лет или более 7 лет до начала терапии) [147]. Влияние на общую летальность в целом было нейтральным (HR=1,08 [95% ДИ: 0,71–1,62]), а тенденция к ее умеренному увеличению не была связана с какими-либо специфическими причинами или HR [147].

Эти данные свидетельствуют о том, что подавляющее большинство пациентов с ИБС могут быть потенциальными кандидатами для назначения колхицина в низких дозах [210, 211]. Предполагается, что у пациентов с «резидуальным воспалительным риском» (увеличением концентрации вЧСРБ >2 мг/л при нормальном уровне липидов) эффективность терапии колхицином может быть выше, чем у пациентов с нормальной концентрацией вЧСРБ [212, 213]. В частности, у пациентов, вошедших в РПКИ COLCOT и LoDoCo2, средняя концентрация вЧСРБ была умеренно повышена (3,5 мг/л и 4,5 мг/л соответственно). Профилактическое назначение колхицина не показано у пациентов с ИВЗ (например, с ревматоидным артритом), получающих терапию другими противовоспалительными препаратами, снижающими риск кардиоваскулярных осложнений [214, 215] и семейной гиперхолестеринемией [213]. Представляется обоснованным применение колхицина у пациентов с пост-COVID-19-синдромом, а также, вероятно, с подагрой и ОА, однако показания к терапии и ее потенциальная эффективность требуют дальнейших исследований.

Общие показания для назначения колхицина суммированы в таблице 5.

Таблица 4. Снижение риска кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения различными препаратами в сочетании с статинами по данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований

Исследование	Характеристика исследований	Результаты	Относительное уменьшение риска MACE [207]
IMPROVE-IT [207]	Острый коронарный синдром ($n=18144$)	Статины + эзетимид – 32,7% Статины – 34,7% (HR=0,936; [95% ДИ: 0,89–0,99]; $p=0,016$)	5%
FOURIER [208]	Ишемическая болезнь сердца ($n=27564$)	Эволокумаб – 9,8% ПЛ – 11,3% (HR=0,85 [95% ДИ: 0,79–0,92]; $p<0,001$)	15%
ODYSSEY [209]	Острый коронарный синдром ($n=18924$)	Алирокумаб – 9,5% ПЛ – 11,1% (HR=0,85 [95% ДИ: 0,78–0,93]; $p<0,001$)	16%
CANTOS [118]	Ишемическая болезнь сердца (после ИМ) ($n=10061$)	Канакинумаб (HR=0,86 [95% ДИ: 0,75–0,99]; $p=0,031$)	15–17%
COLCOT [131]	Ишемическая болезнь сердца (после ИМ) ($n=4745$)	КОЛ – 5,5% ПЛ – 7,1% (HR=0,77 [95% ДИ: 0,61–0,96]; $p=0,02$)	23%
LoDoCo2 [128]	Ишемическая болезнь сердца ($n=5522$)	КОЛ – 6,8% ПЛ – 9,6% (HR=0,69 [95% ДИ: 0,57–0,83]; $p<0,001$)	33%

Примечание: MACE – major adverse cardiovascular event; IMPROVE-IT – The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; HR – отношение рисков (hazard ratio); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ПЛ – плацебо; FOURIER – Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk; ODYSSEY – Evaluation of Cardiovascular Outcomes after an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab; CANTOS – Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study; IR – incidence rate; COLCOT – Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial; КОЛ – колхицин; LoDoCo2 – Low Dose Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease

Таблица 5. Показания для назначения колхицина [13, 216, 217]

Заболевания	Показания	Дозы	Длительность терапии
Подагра	Лечение	1,0 мг, затем по 0,5 мг (через 1 ч)	6 мес. и более
	Профилактика обострения на фоне уратснижающей терапии	0,5 мг 1 раз в сутки	
Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция	Острый артрит	1,0 мг, затем по 0,5 мг (через 1 ч)	Длительно
	Профилактика артрита	0,5/0,6 мг/сут.	
Острый и рецидивирующий перикардит	Лечение	0,5–1,0 мг/сут.	Длительно
Семейная средиземноморская лихорадка и другие аутовоспалительные синдромы	Лечение	До 2,4 мг/сут. (для взрослых)	Длительно
Болезнь Бехчета	Лечение	0,5 мг/сут	Длительно
Фибрилляция предсердий	Профилактика и лечение	0,5 мг 2 раза в сутки	Длительно
Ишемическая болезнь сердца		0,5 мг 1 или 2 раза в сутки	Длительно

Длительное применение колхицина в низкой дозе у пациентов с нормальной функцией почек и печени и при сочетании с использованием лекарственных препаратов характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью; негативного влияния на функцию почек и печени, развитие когнитивных расстройств, кровотечений, нарушение заживления ран, фертильность, развитие осложнений во время беременности, развитие злокачественных новообразований, сепсиса, цитопений и миелотоксичности не наблюдается [13, 218, 219]. При инициации терапии нередко возникает умеренно выраженная диарея. Получены данные о том, что прием колхицина ассоциируется со снижением риска злокачественных новообразований, в том числе колоректального рака [220]. Ранее сходный эффект в отношении снижения риска колоректального рака был обнаружен на фоне приема аспирина [221]. Как уже отмечалось, следует избегать применения колхицина в сочетании с ингибиторами P-gp/CYP2A4 (кларитромицин, кетоконазол, флюконазол, циклоспорин, ритонавир и др.). Противопоказаниями для назначения колхицина являются нарушение функции почек (снижение скорости клубочковой фильтрации <45 мл/мин), печени (увеличение уровней аспарагиновой и аланиновой трансфераз более 3 верхних границ нормы) [218].

В отношении безопасности применения колхицина в реальной клинической практике особое внимание следует обратить на узкий терапевтический индекс колхицина, что определяет возможность развития фатального отравления при приеме высокой дозы препарата (>0,5 мг/кг) [13]. Это свидетельствует о необходимости строгого рецептур-

ного учета назначения колхицина и проведения специальных образовательных программ для врачей и пациентов.

Поскольку только снижение концентрации ХС-ЛПНП не позволяет устранить риск кардиоваскулярных осложнений [222], комбинированная гиполипидемическая, антикоагулянтная и противовоспалительная терапия, обладая синергическими антиатеросклеротическими и антитромботическими эффектами, в XXI веке должна занять ведущее место в профилактике и лечении атеросклероза [211, 223]. В настоящее время колхицин рекомендован Европейской ассоциацией кардиологов [224] и Министерством здравоохранения Канады [225] для вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений, особенно в группах высокого риска.

Окажется ли колхицин «новым аспирином», мы узнаем в ближайшем будущем.

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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4): 397–420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397–420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420

2. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524–533. doi: 10.1038/s41586-021-03392-8

3. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0

4. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2100–2132. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2

5. Насонов ЕЛ. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):32–54. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia =*

- Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):32-54 [In Russ.]]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-32-54
6. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):262-279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):262-279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279
 7. Fugger L, Jensen LT, Rossjohn J. Challenges, progress, and prospects of developing therapies to treat autoimmune diseases. *Cell*. 2020;181(1):63-80. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.007
 8. Roubille F, Kritikou E, Busseuil D, Barrere-Lemaire S, Tardif JC. Colchicine: An old wine in a new bottle? *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2013;12(1):14-23. doi: 10.2174/1871523011312010004
 9. Hartung EF. History of the use of colchicum and related medications in gout; with suggestions for further research. *Ann Rheum Dis*. 1954;13(3):190-200. doi: 10.1136/ard.13.3.190
 10. Imazio M, Agrimi C, Cescon L, Panzoli G, Collini V, Sinagra G. Colchicine for the treatment of the spectrum of cardiovascular diseases: Current evidence and ongoing perspectives. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2024;25(9):653-663. doi: 10.2459/JCM.0000000000001647
 11. Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Giotaki SG, et al. Colchicine in cardiovascular disease: In-depth review. *Circulation*. 2022;145(1):61-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056171
 12. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou AR, Zacharoulis A, Kolokathis F, et al. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action. *Curr Pharm Des*. 2018;24(6):659-663. doi: 10.2174/138161282466618012
 13. Stamp LK, Horsley C, Te Karu L, Dalbeth N, Barclay M. Colchicine: The good, the bad, the ugly and how to minimize the risks. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(4):936-944. doi: 10.1093/rheumatology/kead625
 14. Stack J, Ryan J, McCarthy G. Colchicine: New insights to an old drug. *Am J Ther*. 2015;22(5):e151-e157. doi: 10.1097/01.mjt.0000433937.07244.e1
 15. Zhang FS, He QZ, Qin CH, Little PJ, Weng JP, Xu SW. Therapeutic potential of colchicine in cardiovascular medicine: A pharmacological review. *Acta Pharmacol Sin*. 2022;43(9):2173-2190. doi: 10.1038/s41401-021-00835-w
 16. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: Mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(7):407-420. doi: 10.1038/nri.2016.58
 17. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(10):612-632. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
 18. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
 19. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: Biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):448-463. doi: 10.1038/s41584-022-00797-1
 20. Klück V, Liu R, Joosten LAB. The role of interleukin-1 family members in hyperuricemia and gout. *Joint Bone Spine*. 2021;88(2):105092. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105092
 21. Toldo S, Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(4):219-237. doi: 10.1038/s41569-023-00946-3
 22. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A, Mezzaroma E, Carbone S, Narayan P, et al. The role of NLRP3 inflammasome in pericarditis: Potential for therapeutic approaches. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(2):137-150. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.11.016
 23. Vecchié A, Del Buono MG, Chiabrando GJ, Dentali F, Abbate A, Bonaventura A. Interleukin-1 and the NLRP3 inflammasome in pericardial disease. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(11):157. doi: 10.1007/s11886-021-01589-x
 24. Насонов ЕЛ, Сукмарова ЗН, Полкова ТВ, Белов БС. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакинра). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):47-61. [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):47-61 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-47-61
 25. Potere N, Abbate A, Kanthi Y, Carrier M, Toldo S, Porreca E, et al. Inflammasome signaling, thromboinflammation, and venous thromboembolism. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;8(9):1245-1261. doi: 10.1016/j.jacbs.2023.03.017
 26. Del Buono MG, Bonaventura A, Vecchié A, Moroni F, Golino M, Bressi E, et al. Pathogenic pathways and therapeutic targets of inflammation in heart diseases: A focus on interleukin-1. *Eur J Clin Invest*. 2024;54(2):e14110. doi: 10.1111/eci.14110
 27. Reina-Couto M, Pereira-Terra P, Quelhas-Santos J, Silva-Pereira C, Albino-Teixeira A, Sousa T. Inflammation in human heart failure: Major mediators and therapeutic targets. *Front Physiol*. 2021;12:746494. doi: 10.3389/fphys.2021.746494
 28. Dobrev D, Heijman J, Hiram R, Li N, Nattel S. Inflammatory signalling in atrial cardiomyocytes: A novel unifying principle in atrial fibrillation pathophysiology. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(3):145-167. doi: 10.1038/s41569-022-00759-w
 29. Vora SM, Lieberman J, Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(11):694-703. doi: 10.1038/s41577-021-00588-x
 30. Taylor EW. The mechanism of colchicine inhibition of mitosis I. Kinetics of inhibition and the binding of H³-colchicine. *J Cell Biol*. 1965;25(1 Suppl):145-160. doi: 10.1083/jcb.25.1.145
 31. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-241. doi: 10.1038/nature04516
 32. Robertson S, Martínez GJ, Payet CA, Barraclough JY, Celermajer DS, Bursill C, et al. Colchicine therapy in acute coronary syndrome patients acts on caspase-1 to suppress NLRP3 inflammasome monocyte activation. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(14):1237-1246. doi: 10.1042/CS20160090
 33. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;14(5):454-460. doi: 10.1038/ni.2550
 34. Marques-da-Silva C, Chaves MM, Castro NG, Coutinho-Silva R, Guimaraes MZ. Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X₂ and P2X₇ receptor-expressing cells: Implications for its therapeutic action. *Br J Pharmacol*. 2011;163(5):912-926. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01254.x
 35. Opstal TSJ, Hoogeveen RM, Fiolet ATL, Silvis MJM, The SHK, Bax WA, et al. Colchicine Attenuates inflammation beyond the inflammasome in chronic coronary artery disease: A LoDo-Co2 proteomic substudy. *Circulation*. 2020;142(20):1996-1998. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050560
 36. Suryono S, Rohman MS, Widjajanto E, Prayitnaningsih S, Wihastuti TA, Oktaviono YH. Effect of colchicine in reducing MMP-9, NOX2, and TGF- β 1 after myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):449. doi: 10.1186/s12872-023-03464-9
 37. Demidowich AP, Levine JA, Apps R, Cheung FK, Chen J, Fantoni G; CHI Consortium, et al. Colchicine's effects on metabolic and inflammatory molecules in adults with obesity and metabolic syndrome: Results from a pilot randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(8):1793-1799. doi: 10.1038/s41366-020-0598-3
 38. Silvis MJM, Fiolet ATL, Opstal TSJ, Dekker M, Suquillanda D, Zivkovic M, et al. Colchicine reduces extracellular vesicle NLRP3 inflammasome protein levels in chronic coronary disease:

- A LoDoCo2 biomarker substudy. *Atherosclerosis*. 2021;334:93-100. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.005
39. Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, Xia Q, Mallat Z, Bursill C, et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002128. doi: 10.1161/JAHA.115.002128
 40. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*. 1995;96(2):994-1002. doi: 10.1172/JCI118147
 41. Vaidya K, Tucker B, Kurup R, Khandkar C, Pandzic E, Barraclough J, et al. Colchicine inhibits neutrophil extracellular trap formation in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(1):e018993. doi: 10.1161/JAHA.120.018993
 42. Tan Y, Bao X, Li Y, Song G, Lu H, Sun X, et al. Colchicine attenuates microvascular obstruction after myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the proliferation of neutrophil in bone marrow. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023 Dec 8. doi: 10.1007/s10557-023-07528-y
 43. Cimmino G, Tarallo R, Conte S, Morello A, Pellegrino G, Loffredo FS, et al. Colchicine reduces platelet aggregation by modulating cytoskeleton rearrangement via inhibition of cofilin and LIM domain kinase 1. *Vascul Pharmacol*. 2018;111:62-70. doi: 10.1016/j.vph.2018.09.004
 44. Shah B, Allen N, Harchandani B, Pillinger M, Katz S, Sedlis SP, et al. Erratum to: Effect of colchicine on platelet-platelet and platelet-leukocyte interactions: A pilot study in healthy subjects. *Inflammation*. 2016;39(1):501. doi: 10.1007/s10753-015-0266-2
 45. Cirillo P, Tagliatela V, Pellegrino G, Morello A, Conte S, Di Serafino L, et al. Effects of colchicine on platelet aggregation in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):468-472. doi: 10.1007/s11239-020-02121-8
 46. Abideen ZU, Pathak DR, Sabanci R, Manu M, Abela GS. The effect of colchicine on cholesterol crystal formation, expansion and morphology: A potential mechanism in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1345521. doi: 10.3389/fcvm.2024.1345521
 47. Schwarz N, Fernando S, Chen YC, Salazaras T, Rao SR, Liyanage S, et al. Colchicine exerts anti-atherosclerotic and -plaque-stabilizing effects targeting foam cell formation. *FASEB J*. 2023;37(4):e22846. doi: 10.1096/fj.202201469R
 48. Zuriaga MA, Yu Z, Matesanz N, Truong B, Asensio-Lopez MC, Uddin MM, et al. Colchicine prevents accelerated atherosclerosis development in TET2-mutant clonal hematopoiesis. *Eur Heart J*. 2023;4(Suppl 2):ehad655.3264. doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.3264
 49. Meyer-Lindemann U, Mauersberger C, Schmidt AC, Moggio A, Hinterdobler J, Li X, et al. Colchicine impacts leukocyte trafficking in atherosclerosis and reduces vascular inflammation. *Front Immunol*. 2022;13:898690. doi: 10.3389/fimmu.2022.898690
 50. Weng JH, Koch PD, Luan HH, Tu HC, Shimada K, Ngan I, et al. Colchicine acts selectively in the liver to induce hepatokines that inhibit myeloid cell activation. *Nat Metab*. 2021;3(4):513-522. doi: 10.1038/s42255-021-00366-y
 51. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez-Ruiz F, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):69. doi: 10.1038/s41572-019-0115-y
 52. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev*. 2010;233(1):218-232. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00860.x
 53. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther*. 2014;36(10):1465-1479. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.017
 54. McKenzie BJ, Wechalekar MD, Johnston RV, Schlesinger N, Buchbinder R. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD006190. doi: 10.1002/14651858.CD006190.pub3
 55. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al.; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1447-1461. doi: 10.1002/acr.21773
 56. Елисеєв МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):129-133. [Eliseev MS. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):129-133 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-129-133
 57. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
 58. Елисеєв МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):600-609. [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):600-609 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609
 59. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Clinical guidelines*. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
 60. 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
 61. Владимиров СА, Елисеєв МС. Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):746-752. [Vladimirov SA, Eliseev MS. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):746-752 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-746-752
 62. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):571-575. doi: 10.1136/ard.2010.139360
 63. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142
 64. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, Avasthi S, Bannuru RR, Chevalier X, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19893800. doi: 10.1177/1759720X19893800
 65. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSIS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
 66. Singh A, Molina-Garcia P, Hussain S, Paul A, Das SK, Leung YY, et al. Efficacy and safety of colchicine for the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Clin Rheumatol*. 2023;42(3):889-902. doi: 10.1007/s10067-022-06402-w
 67. Davis CR, Ruediger CD, Dyer KA, Lester S, Graf SW, Kroon FPB, et al. Colchicine is not effective for reducing osteoarthritic hand pain compared to placebo: A randomised, placebo-controlled trial (COLAH). *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(2):208-214. doi: 10.1016/j.joca.2020.11.002
 68. Vincent TL. IL-1 in osteoarthritis: Time for a critical review of the literature. *F1000Res*. 2019;8. pii: F1000 Faculty Rev-934. doi: 10.12688/f1000research.18831.1
 69. Mobasheri A, van Spil WE, Budd E, Uzielienė I, Bernotienė E, Bay-Jensen AC, 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):80-89. doi: 10.1097/BOR.0000000000000567
70. 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
 71. Frallonardo P, Ramonda R, Peruzzo L, Scanu A, Galozzi P, Tauro 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):2847-2853. doi: 10.1007/s10067-018-4166-3
 72. McAllister MJ, Chemaly M, Eakin AJ, Gibson DS, McGilligan VE. NLRP3 as a potentially novel biomarker for the management of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(5):612-619. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.901
 73. Heijman MWJ, Fiolet ATL, Mosterd A, Tijssen JGP, van den Bemt BJF, Schut A, et al. Association of low-dose colchicine with incidence of knee and hip replacements: Exploratory analyses from a randomized, controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med*. 2023;176(6):737-742. doi: 10.7326/M23-0289
 74. Özen 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
 75. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R, et al. An update on familial Mediterranean fever. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9584. doi: 10.3390/ijms24119584
 76. Yin X, Tian F, Wu B, Xu T. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD010893. doi: 10.1002/14651858.CD010893
 77. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690
 78. Ozaltin F, Bilginer Y, Gülhan B, Bajin I, Erdogan O, Hayran M, et al. Diagnostic validity of colchicine in patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2014;33(7):969-674. doi: 10.1007/s10067-014-2598-y
 79. Batu ED, Şener S, Arslanoglu Aydin E, Aliyev E, Bagrul İ, Türkmen Ş, et al. A score for predicting colchicine resistance at the time of diagnosis in familial Mediterranean fever: Data from the TURPAID registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(3):791-797. doi: 10.1093/rheumatology/kead242
 80. Kilic B, Guler Y, Azman FN, Bostanci E, Ugurlu S. Efficacy and safety of anti-interleukin-1 treatment in familial Mediterranean fever patients: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(4):925-935. doi: 10.1093/rheumatology/kead514
 81. 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):471-474. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.005
 82. 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
 83. Gaggiano C, Rigante D, Sota J, Grosso S, Cantarini L. 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):11-17. doi: 10.1007/s10067-018-4361-2
 84. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: A contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):119. doi: 10.1038/nrrheum.2018.3
 85. Алекберова ЗС. Болезнь Великого шелкового пути: от преданий в XXI век. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):5-8. [Alekbérova ZS. Silk road disease: From legends to the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):5-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-1-4
 86. Gul A. Pathogenesis of Behçet's disease: Autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):413-418. doi: 10.1007/s00281-015-0502-8
 87. Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):752-762. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.008
 88. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
 89. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева Р.Г. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):133-141. [Lisitsyna TA, Alekbérova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):133-141 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141
 90. Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, Delavarian Z, Momen-Beitollahi J, Khalilzadeh O, et al. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Invest Med*. 2010;33(3):E189-E195. doi: 10.25011/cim.v33i3.13725
 91. Dastoli S, Nisticò SP, Morrone P, Patruno C, Leo A, Citraro R, et al. Colchicine in managing skin conditions: A systematic review. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):294. doi: 10.3390/pharmaceutics14020294
 92. Welzel T, Wildermuth AL, Deschner N, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Colchicine – an effective treatment for children with a clinical diagnosis of autoinflammatory diseases without pathogenic gene variants. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):142. doi: 10.1186/s12969-021-00588-0
 93. Kuemmerle-Deschner JB, Schock AL, Hansmann S, Benseler S. Colchicine: An effective treatment option for unclassified autoinflammatory diseases in children. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(Suppl 9):2277.
 94. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al.; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318
 95. Арутюнов ГП, Палеев ФН, Тарловская ЕИ, Моисеева ОМ, Арутюнов АГ, Козиолова НА, и др. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):101. [Arutyunov GP, Paleev FN, Tarlovskaya EI, Moiseeva OM, Arutyunov AG, Kozioleva NA, et al. Pericarditis. Clinical Guidelines 2022. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5398 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5398
 96. Rodríguez de la Serna A, Guindo Soldevila J, Martí Claramunt V, Bayés de Luna A. Colchicine for recurrent pericarditis. *Lancet*. 1987;2(8574):1517. doi: 10.1016/s0140-6736(87)92641-9
 97. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demicheli B, Pomari F, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: Results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation*. 2005;112(13):2012-2016. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542738
 98. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, 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):1987-1991. doi: 10.1001/archinte.165.17.1987
 99. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, et al.; CORP (COLchicine for Recurrent Pericarditis) Investigators. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):409-414. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00359

100. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, et al.; ICAP Investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1522-1528. doi: 10.1056/NEJMoa1208536
101. Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, 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):2232-2237. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62709-9
102. Sambola A, Roca Luque I, Mercé J, Alguersuari J, Francisco-Pascual J, García-Dorado D, et al. Colchicine administered in the first episode of acute idiopathic pericarditis: A randomized multicenter open-label study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(9):709-716. doi: 10.1016/j.rec.2018.11.016
103. Finkelstein Y, Shemesh J, Mahlab K, Abramov D, Bar-El Y, Sagie A, et al. Colchicine for the prevention of postpericardiotomy syndrome. *Herz*. 2002;27(8):791-794. doi: 10.1007/s00059-002-2376-5
104. Imazio M, Trincherio R, Brucato A, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al.; COPPS Investigators. COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2749-2754. doi: 10.1093/eurheartj/ehq319
105. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, et al.; COPPS-2 Investigators. Colchicine for prevention of post-pericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: The COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1016-1023. doi: 10.1001/jama.2014.11026
106. Meurin P, Lelay-Kubas S, Pierre B, Pereira H, Pavy B, Iliou MC, et al.; French Society of Cardiology. Colchicine for postoperative pericardial effusion: A multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Heart*. 2015;101(21):1711-1716. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307827
107. Pan T, Jiang CY, Zhang H, Han XK, Zhang HT, Jiang XY, et al. The low-dose colchicine in patients after non-CABG cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Crit Care*. 2023;27(1):49. doi: 10.1186/s13054-023-04341-9
108. Collini V, De Martino M, Andreis A, De Biasio M, Gaspard F, Paneva E, et al. Efficacy and safety of colchicine for the treatment of myopericarditis. *Heart*. 2024;110(10):735-739. doi: 10.1136/heartjnl-2023-323484
109. van Osch D, Nathoe HM, Jacob KA, Doevendans PA, van Dijk D, Suyker WJ, et al. Determinants of the postpericardiotomy syndrome: A systematic review. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(6):456-467. doi: 10.1111/eci.12764
110. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Spodick DH, Adler Y. Post-pericardiotomy syndrome: A proposal for diagnostic criteria. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14(5):351-353. doi: 10.2459/JCM.0b013e328353807d
111. Lutschinger LL, Rigopoulos AG, Schlattmann P, Matiakakis M, Sedding D, Schulze PC, 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
112. Alsabri M, Elsayed SM, Elsnhory AB, Abouelmagd K, Ayyad M, Alqeeq BF, et al. Efficacy and safety of colchicine in pediatric pericarditis: A systematic review and future directions. *Pediatr Cardiol*. 2024 Jul 30. doi: 10.1007/s00246-024-03606-6
113. Somani N, Breur H. The efficacy of corticosteroids, NSAIDs, and colchicine in the treatment of pediatric postoperative pericardial effusion. *Pediatr Cardiol*. 2022;43(2):279-289. doi: 10.1007/s00246-022-02820-4
114. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-1143. doi: 10.1161/hc0902.104353
115. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2071-2081. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043
116. Libby PJ. An interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: Biological basis of CANTOS and beyond. *J Amer Coll Cardiol*. 2017;70(18):2278-2289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028
117. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145-156. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.306656
118. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
119. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):4-12. [Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: Perspectives of anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890514-12
120. Gager GM, Biesinger B, Hofer F, Winter MP, Hengstenberg C, Jilma B, et al. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. *Vascul Pharmacol*. 2020;135:106806. doi: 10.1016/j.vph.2020.106806
121. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728-1746. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
122. Khan MS, Talha KM, Maqsood MH, Rymer JA, Borlaug BA, Docherty KF, et al. Interleukin-6 and cardiovascular events in healthy adults: MESA. *JACC Adv*. 2024;3(8):101063. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101063
123. McCarthy CP, McEvoy JW, Januzzi JL Jr. Biomarkers in stable coronary artery disease. *Am Heart J*. 2018;196:82-96. doi: 10.1016/j.ahj.2017.10.016
124. Pan Z, Cheng J, Yang W, Chen L, Wang J. Effect of colchicine on inflammatory markers in patients with coronary artery disease: A meta-analysis of clinical trials. *Eur J Pharmacol*. 2022;927:175068. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175068
125. Alam M, Kontopantelis E, Mamas MA, Savinova OV, Jhaveri A, Siddiqui E, et al. Meta-analysis of the effect of colchicine on C-reactive protein in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Coron Artery Dis*. 2023;34(3):210-215. doi: 10.1097/MCA.0000000000001220
126. Sun M, Dubé MP, Hennessy T, Schultz CJ, Barhdadi A, Rhainds D, et al. Low-dose colchicine and high-sensitivity C-reactive protein after myocardial infarction: A combined analysis using individual patient data from the COLCOT and LoDoCo-MI studies. *Int J Cardiol*. 2022;363:20-22. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.028
127. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404-410. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
128. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-1847. doi: 10.1056/NEJMoa2021372
129. Tong DC, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, Adams H, et al. Colchicine in patients with acute coronary syndrome: The Australian COPS randomized clinical trial. *Circulation*. 2020;142(20):1890-1900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050771
130. Mewton N, Roubille F, Bresson D, Prieur C, Bouleti C, Bochaton T, et al. Effect of colchicine on myocardial injury in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2021;144(11):859-869. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056177
131. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388
132. O'Keefe JH Jr, McCallister BD, Bateman TM, Kuhnlein DL, Ligon RW, Hartzler GO. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1597-1600. doi: 10.1016/0735-1097(92)90624-v

133. Devereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, Panagopoulou V, et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1679-1685. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.055
134. Shah B, Pillinger M, Zhong H, Cronstein B, Xia Y, Lorin JD, et al. Effects of acute colchicine administration prior to percutaneous coronary intervention: COLCHICINE-PCI randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(4):e008717. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008717
135. Cole J, Htun N, Lew R, Freilich M, Quinn S, Layland J. Colchicine to Prevent Periprocedural Myocardial Injury in Percutaneous Coronary Intervention: The COPE-PCI pilot trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14(5):e009992. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009992
136. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al.; COPPS Investigators. Colchicine reduces post-operative atrial fibrillation: Results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation*. 2011;124(21):2290-2295. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153
137. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, et al.; COPPS-2 Investigators. Colchicine for prevention of post-pericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1016-1023. doi: 10.1001/jama.2014.11026
138. Sarzaem M, Shayan N, Bagheri J, Jebelli M, Mandegar M. Low dose colchicine in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft: A double blind clinical trial. *Tehran Univ Med J*. 2014;72:147-154.
139. Zarpelon CS, Netto MC, Jorge JC, Fabris CC, Desengrini D, Jardim Mda S, et al. Colchicine to reduce atrial fibrillation in the postoperative period of myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):4-9. doi: 10.5935/abc.20160082
140. Tabbalat RA, Alhaddad I, Hammoudeh A, Khader YS, Khalaf HA, Obaidat M, et al. Effect of Low-dose Colchicine on the Incidence of Atrial Fibrillation in Open Heart Surgery Patients: END-AF low dose trial. *J Int Med Res*. 2020;48(7):300060520939832. doi: 10.1177/0300060520939832
141. Devereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, Panagopoulou V, Kaoukis A, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: A randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1790-1796. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.031
142. Devereos S, Giannopoulos G, Efremidis M, Kossyvakis C, Katsivas A, Panagopoulou V, et al. Colchicine for prevention of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: Mid-term efficacy and effect on quality of life. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):620-628. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.02.002
143. Conen D, Ke Wang M, Popova E, Chan MTV, Landoni G, Cata JP, et al.; COP-AF Investigators. Effect of colchicine on peri-operative atrial fibrillation and myocardial injury after non-cardiac surgery in patients undergoing major thoracic surgery (COP-AF): An international randomised trial. *Lancet*. 2023;402(10413):1627-1635. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01689-6
144. Shvartz V, Le T, Enginiev S, Sokolskaya M, Ispiryan A, Shvartz E, et al. Colchicine in Cardiac Surgery: The COCS randomized clinical trial. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(10):363. doi: 10.3390/jcdd9100363
145. Kelly P, Lemmens R, Weimar C, Walsh C, Purroy F, Barber M, et al. Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2024;404(10448):125-133. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00968-1
146. Li J, Meng X, Shi FD, Jing J, Gu HQ, Jin A, et al.; CHANCE-3 Investigators. Colchicine in patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CHANCE-3): Multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ*. 2024;385:e079061. doi: 10.1136/bmj-2023-079061
147. Opstal TSJ, Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, Mosterd A, Bax WA, et al. Drivers of mortality in patients with chronic coronary disease in the low-dose colchicine 2 trial. *Int J Cardiol*. 2023;372:1-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.12.026
148. Opstal TSJ, Fiolet ATL, van Broekhoven A, Mosterd A, Eikelboom JW, Nidorf SM, et al.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease in relation to prior acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(9):859-866. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.037
149. Mohammadnia N, Los J, Opstal TSJ, Fiolet ATL, Eikelboom JW, Mosterd A, et al. Colchicine and diabetes in patients with chronic coronary artery disease: Insights from the LoDoCo2 randomized controlled trial. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1244529. doi: 10.3389/fcvm.2023.1244529
150. Boczar KE, Shin S, deKemp RA, Dowlatsahi D, Tavosi A, Wiefels C, et al. The Canadian Study of Arterial Inflammation in Patients with Diabetes and Recent Vascular Events, Evaluation of Colchicine Effectiveness (CADENCE): Protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2023;13(11):e074463. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074463
151. Mastrocola R, Penna C, Tullio F, Femminò S, Nigro D, Chiazza F, et al. Pharmacological inhibition of NLRP3 inflammasome attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activation of RISK and mitochondrial pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5271251. doi: 10.1155/2016/5271251
152. Devereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, Alexopoulos N, Filippatos G, Papoutsidakis N, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: A pilot study. *Circulation*. 2015;132(15):1395-1403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611
153. Hennessy T, Soh L, Bowman M, Kurup R, Schultz C, Patel S, 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;215:62-69. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.003
154. Chen T, Liu G, Yu B. A meta-analysis evaluating efficacy and safety of colchicine for prevention of major cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(11):1487-1505. doi: 10.1007/s00392-023-02254-9
155. Akl E, Sahami N, Labos C, Genest J, Zgheib A, Piazza N, et al. Meta-analysis of randomized trials: Efficacy and safety of colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Interv Cardiol*. 2024;2024:8646351. doi: 10.1155/2024/8646351
156. Zhou Y, Liu Y, Zeng R, Qiu W, Zhao Y, Zhou Y. Early long-term low-dosage colchicine and major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1194605. doi: 10.3389/fcvm.2023.1194605
157. Herrmann J, Lennon RJ, Barsness GW, Sandhu GS, Gulati R, Best PJ, et al. High sensitivity C-reactive protein and outcomes following percutaneous coronary intervention in contemporary practice. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):783-790. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.972182
158. Shah B, Baber U, Pocock SJ, Krucoff MW, Ariti C, Gibson CM, et al. White blood cell count and major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the contemporary era: Insights from the PARIS Study (Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens in Stented Patients Registry). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(9):e004981. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.004981
159. Chen A, Lu D, Yang Z, Che X, Xia Y, Shao X, et al. Association between NLRP3 inflammasome and periprocedural myocardial injury following elective PCI. *Heliyon*. 2023;9(8):e19269. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19269
160. Shah B, Smilowitz NR, Xia Y, Feit F, Katz SD, Zhong J, et al. Major adverse cardiovascular events after colchicine administration before percutaneous coronary intervention: Follow-up of the Colchicine-PCI trial. *Am J Cardiol*. 2023;204:26-28. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.07.029
161. Kommu S, Arepally S. The effect of colchicine on atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(2):e35120. doi: 10.7759/cureus.35120

162. Zhao H, Chen Y, Mao M, Yang J, Chang J. A meta-analysis of colchicine in prevention of atrial fibrillation following cardiothoracic surgery or cardiac intervention. *J Cardiothorac Surg.* 2022;17(1):224. doi: 10.1186/s13019-022-01958-9
163. Wang X, Peng X, Li Y, Lin R, Liu X, Ruan Y, et al. Colchicine for prevention of post-cardiac surgery and post-pulmonary vein isolation atrial fibrillation: A meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(12):387. doi: 10.31083/j.rcm2312387
164. Zietz A, Gorey S, Kelly PJ, Katan M, McCabe JJ. Targeting inflammation to reduce recurrent stroke. *Int J Stroke.* 2024;19(4):379-387. doi: 10.1177/17474930231207777
165. Samuel M, Tardif JC, Bouabdallaoui N, Khairy P, Dubé MP, Blondeau L, et al. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol.* 2021;37(5):776-785. doi: 10.1016/j.cjca.2020.10.006
166. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2021;42(28):2765-2775
167. Masson W, Lobo M, Molinero G, Masson G, Lavallo-Cobo A. Role of colchicine in stroke prevention: An updated meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(5):104756. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104756
168. Yeh JJ, Kuo IL, Yip HT, Hsueh MY, Hsu CY, Kao CH. Effects of colchicine use on ischemic and hemorrhagic stroke risk in diabetic patients with and without gout. *Sci Rep.* 2022;12(1):9195. doi: 10.1038/s41598-022-13133-0
169. Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(6):400-423. doi: 10.1038/s41569-020-00480-6
170. Deftereos S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, Bouras G, Raisakis K, Kossyvakis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: A prospective, randomized study. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):131-137. doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.006
171. Shchendrygina A, Rachina S, Cherkasova N, Suyorov A, Komarova I, Mukhina N, et al. Colchicine in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: Rationale and design of a prospective, randomised, open-label, crossover clinical trial. *Open Heart.* 2023;10(2):e002360. doi: 10.1136/openhrt-2023-002360
172. Bourcier L, Bellemare M, Tremblay-Gravel M, Henri C, White M, Bouabdallaoui N. Effects of COLchicine on inflammation, myocardial damage and microvascular dysfunction in heart failure with Preserved Ejection Fraction – the COLpEF trial. *Arch Cardiovasc Dis.* 2023;15(Suppl):28-59.
173. Sun X, Duan J, Gong C, Feng Y, Hu J, Gu R, et al. Colchicine ameliorates dilated cardiomyopathy via SIRT2-mediated suppression of NLRP3 inflammasome activation. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(13):e025266. doi: 10.1161/JAHA.122.025266
174. Pi S, Xiong S, Yuan Y, Deng H. The role of inflammasome in abdominal aortic aneurysm and its potential drugs. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):5001. doi: 10.3390/ijms25095001
175. Chen M, Yang D, Zhou Y, Yang C, Lin W, Li J, et al. Colchicine blocks abdominal aortic aneurysm development by maintaining vascular smooth muscle cell homeostasis. *Int J Biol Sci.* 2024;20(6):2092-2110. doi: 10.7150/ijbs.93544
176. Hu J, Xu J, Zhao J, Liu Y, Huang R, Yao D, et al. Colchicine ameliorates short-term abdominal aortic aneurysms by inhibiting the expression of NLRP3 inflammasome components in mice. *Eur J Pharmacol.* 2024;964:176297. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176297
177. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, Keenan RT, Shah B, Greenberg JD, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1458-1464. doi: 10.3899/jrheum.111533
178. Shah B, Toprover M, Crittenden DB, Jeurling S, Pike VC, Krasnokutsky S, et al. Colchicine use and incident coronary artery disease in male patients with gout. *Can J Cardiol.* 2020;36(11):1722-1728. doi: 10.1016/j.cjca.2020.05.026
179. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J.* 2001;3(1):9-12.
180. 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. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1674-1679. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
181. Siddiqui MU, Junarta J, Sathyanarayanan S, Kochar K, Ullah W, Fischman DL. Risk of coronary artery disease in patients with gout on treatment with colchicine: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2023;45:101191. doi: 10.1016/j.ijcha.2023.101191
182. Ho GH, Toprover M, Crittenden DB, Shah B, Pillinger MH. Colchicine use and major adverse cardiovascular events in male patients with gout and established coronary artery disease: A veterans affairs nested retrospective cohort study. *Gout Urate Cryst Dep Dis.* 2023;1(1):11-24. doi: 10.3390/gucdd1010003
183. Елисеев МС, Черёмушкина ЕВ, Желябина ОВ, Чикина МН, Капитонова АА, Новикова АА, и др. Влияние терапии колхицином, метотрексатом и гидроксихлорохином на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Современная ревматология.* 2021;15(6):76-83. [Eliseev MS, Cheremushkina EV, Zhelyabina OV, Chikina MN, Kapitonova AA, Novikova AA, et al. Effect of colchicine, methotrexate, and hydroxychloroquine therapy on cardiovascular outcomes in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(6):76-83 (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-76-83
184. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022;375(6585):1122-1127. doi: 10.1126/science.abm8108
185. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, van Crevel R, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(1):39-50. doi: 10.1038/s41591-021-01643-9
186. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: The case for colchicine. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(5):550-557. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219174
187. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Menezes PI, Dib SM, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: A randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open.* 2021;7(1):e001455. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001455
188. Elshiwly K, Amin GEE, Farres MN, Samir R, Allam MF. The role of colchicine in the management of COVID-19: A meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):190. doi: 10.1186/s12890-024-03001-0
189. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1419-1426. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00435-5
190. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al.; COLCORONA Investigators. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): A phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(8):924-932. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8
191. Mikolajewska A, Fischer AL, Piechotta V, Mueller A, Metzen-dorf MI, Becker M, et al. Colchicine for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD015045. doi: 10.1002/14651858.CD015045
192. Rabbani A, Rafique A, Wang X, Campbell D, Wang D, Brownell N, et al. Colchicine for the treatment of cardiac injury in hospitalized patients with coronavirus disease-19. *Front Cardio-vasc Med.* 2022;9:876718. doi: 10.3389/fcvm.2022.876718

193. Potere N, Garrad E, Kanthi Y, Di Nisio M, Kaplanski G, Bonaventura A, et al. NLRP3 inflammasome and interleukin-1 contributions to COVID-19-associated coagulopathy and immunothrombosis. *Cardiovasc Res.* 2023;119(11):2046-2060. doi: 10.1093/cvr/cvad084
194. Zuin M, Imazio M, Rigatelli G, Pasquetto G, Bilato C. Risk of incident pericarditis after coronavirus disease 2019 recovery: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2023;24(11):822-828. doi: 10.2459/JCM.0000000000001536
195. DeVries A, Shambhu S, Sloop S, Overhage JM. One-year adverse outcomes among US adults with post-COVID-19 condition vs those without COVID-19 in a large commercial insurance database. *JAMA Health Forum.* 2023;4(3):e230010. doi: 10.1001/jamahealthforum.2023.0010
196. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Porcari A, Merlo M, Roncon L, et al. One-year risk of myocarditis after COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2023;39(6):839-844. doi: 10.1016/j.cjca.2022.12.003
197. Zuin M, Mazzitelli M, Rigatelli G, Bilato C, Cattelan AM. Risk of ischemic stroke in patients recovered from COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J.* 2023;8(4):915-922. doi: 10.1177/23969873231190432
198. Toraldo DM, Satriano F, Rollo R, Verdastro G, Imbriani G, Rizzo E, et al. COVID-19 IgG/IgM patterns, early IL-6 elevation and long-term radiological sequelae in 75 patients hospitalized due to interstitial pneumonia followed up from 3 to 12 months. *PLoS One.* 2022;17(2):e0262911. doi: 10.1371/journal.pone.0262911
199. Yong SJ, Halim A, Halim M, Liu S, Aljeldah M, Al Sham-mari BR, et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol.* 2023;33(2):e2424. doi: 10.1002/rmv.2424
200. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1085988. doi: 10.3389/fmed.2023.1085988
201. Lu J, He Y, Terkeltaub R, Sun M, Ran Z, Xu X, et al. Colchicine prophylaxis is associated with fewer gout flares after COVID-19 vaccination. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(8):1189-1193. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222199
202. Yeh JJ, Hung TW, Lin CL, Chen TT, Liw PX, Yu YL, et al. Colchicine is a weapon for managing the heart disease among interstitial lung disease with viral infection: Have we found the Holy Grail? *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:925211. doi: 10.3389/fcvm.2022.925211
203. Chidambaram V, Kumar A, Sadaf MI, Lu E, Al'Aref SJ, Tarun T, et al. COVID-19 in the initiation and progression of atherosclerosis: Pathophysiology during and beyond the acute phase. *JACC Adv.* 2024;3(8):101107. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101107
204. Patrono C. Low-dose aspirin for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2024;45(27):2362-2376. doi: 10.1093/eurheartj/ehae324
205. Weber C, Habenicht AJR, von Hundelshausen P. Novel mechanisms and therapeutic targets in atherosclerosis: Inflammation and beyond. *Eur Heart J.* 2023;44(29):2672-2681. doi: 10.1093/eurheartj/ehad304
206. Samuel M, Tardif JC, Khairy P, Roubille F, Waters DD, Grégoire JC, et al. Cost-effectiveness of low-dose colchicine after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021;7(5):486-495. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa045
207. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
208. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
209. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
210. Buckley LF, Libby P. Colchicine's role in cardiovascular disease management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(5):1031-1041. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.319851
211. Nelson K, Fuster V, Ridker PM. Low-dose colchicine for secondary prevention of coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(7):648-660. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.055
212. Ridker PM. The time to initiate anti-inflammatory therapy for patients with chronic coronary atherosclerosis has arrived. *Circulation.* 2023;148(14):1071-1073. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066510
213. Ridker PM. Targeting residual inflammatory risk: The next frontier for atherosclerosis treatment and prevention. *Vascul Pharmacol.* 2023;153:107238. doi: 10.1016/j.vph.2023.107238
214. Li Z, Lin C, Cai X, Hu S, Lv F, Yang W, et al. Anti-inflammatory therapies were associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with established cardiovascular disease or high cardiovascular risks: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2023;379:117181. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.972
215. Karpouzas GA, Ormseth SR, van Riel PLCM, Gonzalez-Gay MA, Corrales A, Rantapää-Dahlqvist S, et al. Biological use influences the impact of inflammation on risk of major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2024;10(3):e004546. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004546
216. Robinson PC, Terkeltaub R, Pillinger MH, Shah B, Karalis V, Karatza E, et al. Consensus statement regarding the efficacy and safety of long-term low-dose colchicine in gout and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2022;135(1):32-38. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.025
217. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. [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
218. Nidorf SM, Ben-Chetrit E, Ridker PM. Low-dose colchicine for atherosclerosis: Long-term safety. *Eur Heart J.* 2024;45(18):1596-1601. doi: 10.1093/eurheartj/ehae208
219. 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 Res Ther.* 2020;22(1):28. doi: 10.1186/s13075-020-2120-7
220. Yeh JJ, Liw PX, Wong YS, Kao HM, Lee CH, Lin CL, et al. The effect of colchicine on cancer risk in patients with immune-mediated inflammatory diseases: A time-dependent study based on the Taiwan's National Health Insurance Research Database. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):245. doi: 10.1186/s40001-024-01836-1
221. Elwood P, Morgan G, Watkins J, Protty M, Mason M, Adams R, et al. Aspirin and cancer treatment: Systematic reviews and meta-analyses of evidence: For and against. *Br J Cancer.* 2024;130(1):3-8. doi: 10.1038/s41416-023-02506-5
222. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: A collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet.* 2023;401(10384):1293-1301. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00215-5
223. Ridker PM. From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic: Will all atherosclerosis patients soon be treated with combination lipid-lowering and inflammation-inhibiting agents? *Circulation.* 2020;141(10):787-789. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045256

224. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
225. Institut de Cardiologie de Montréal. Health Canada approval of low-dose colchicine for cardiovascular disease based on the COLCOT study [media release]. 2021. URL: <https://www.icmmhi.org/en/pressroom/news/health-canada-approval-low-dosecolchicine-cardiovascular-disease-based-colcot-study> (Accessed: DD November 2023).

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Драпкина О.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

online first