

Воспаление и коморбидность. Есть ли шансы улучшить прогноз у пациентов с экстремальным сердечно-сосудистым риском?

Зыков М.В.* , Барбараш О.Л.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Обзор содержит современные данные о возможных подходах, направленных на улучшение прогноза у особой категории пациентов, характеризующейся экстремально высоким сердечно-сосудистым риском, а также у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом в сочетании с коморбидностью, в том числе, и с мультифокальным атеросклерозом. В настоящее время именно для таких пациентов практически отсутствуют специфические рекомендации I класса, направленные на снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Предполагается, что новой терапевтической целью у данной категории больных может быть подавление воспаления. Учитывая важность воспаления в развитии и течении атеросклероза, в последние годы предпринимались неоднократные попытки воздействия на различные компоненты провоспалительного каскада, участвующего в атерогенезе, но далеко не все из них увенчались успехом. Отдельного внимания заслуживают противовоспалительные эффекты колхицина – препарата, способного улучшить сердечно-сосудистые исходы у пациентов с атеросклерозом. В обзоре приведены многочисленные патогенетические и клинические доказательства эффективности колхицина у больных с различными проявлениями атеросклероза. Сделан вывод, что колхицин является наиболее перспективным противовоспалительным препаратом, способным улучшить исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, существует необходимость инициации новых протоколов клинических исследований, направленных на изучение противовоспалительного потенциала колхицина у пациентов с экстремальным сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: воспаление, мультифокальный атеросклероз, коморбидность, экстремальный сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Зыков М.В., Барбараш О.Л. Воспаление и коморбидность. Есть ли шансы улучшить прогноз у пациентов с экстремальным сердечно-сосудистым риском? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):606-611. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-06.

Inflammation and Comorbidity. Are There any Chances to Improve the Prognosis in Patients with Extremely High Cardiovascular Risk?

Zykov M.V.* , Barbarash O.L.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

The review contains actual data on possible approaches aimed at improving the prognosis in a special category of patients with extremely high cardiovascular risk, as well as in patients with recent acute coronary syndrome combined with comorbidity, including multifocal atherosclerosis. Currently, there are no class I recommendations for such patients aimed at reducing the risk of adverse cardiovascular events. It is suggested that suppression of inflammation may be a new therapeutic goal in this category of patients. Given the importance of inflammation in the development and course of atherosclerosis, in recent years there have been repeated attempts to influence the various components of the pro-inflammatory cascade involved in atherogenesis, but not all of them have been successful. Special attention is given to the anti-inflammatory effects of colchicine, a drug that can improve cardiovascular outcomes in patients with proven atherosclerosis. The review provides numerous pathogenetic and clinical evidence for the effectiveness of colchicine in patients with various manifestations of atherosclerosis. It is concluded that colchicine is the most promising anti-inflammatory drug that can improve the outcome of cardiovascular diseases. Thus, there is a need to initiate new clinical trial protocols aimed at studying the anti-inflammatory potential of this drug in patients with extreme cardiovascular risk.

Key words: inflammation, multifocal atherosclerosis, comorbidity, extreme cardiovascular risk.

For citation: Zykov M.V., Barbarash O.L. Inflammation and Comorbidity. Are There any Chances to Improve the Prognosis in Patients with Extremely High Cardiovascular Risk? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):606-611. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mvz83@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему занимают лидирующие позиции среди причин смертности, несмотря на достигнутые успехи в их лечении [1]. При этом особенно неблагоприятному прогнозу подвержены пациенты с коморбидной патологией, частота которой из года в год возрастает. С точки зрения ресурсов здравоохранения создаются предпосылки для серьезного экономического ущерба [2, 3].

В этом ключе особый интерес представляют пациенты из группы «экстремально высокого риска» – перенесшие две сердечно-сосудистые катастрофы в течение двух лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $\leq 1,4$ ммоль/л, пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа и/или с семейной гиперхолестеринемией в сочетании с клинически значимым ССЗ, вызванным атеросклерозом (ишемическая болезнь сердца, ИБС), ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз периферических

Received/Поступила: 13.06.2020

Accepted/Принята в печать: 05.11.2020

артерий нижних конечностей и артерий другой локализации) [4]. В настоящее время имеются лишь неубедительные данные о необходимости усилить гиполипидемическую терапию таким пациентам с целью снижения ХС ЛПНП < 1,0 ммоль/л, а также назначить на длительный срок двойную антитромботическую терапию [4-6].

Следует отметить и другую группу крайне высокого риска неблагоприятного прогноза, характеризующуюся недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) в сочетании с выраженной коморбидностью, а том числе, и мультифокальным атеросклерозом, что было показано в собственных исследованиях [7, 8]. По данным шведского когортного исследования пациенты, перенесшие ОКС с сочетанием сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой коморбидности, в 5 раз чаще по сравнению с некоморбидными пациентами имели неблагоприятные кардиоваскулярные события на протяжении последующего года наблюдения [9]. Примечательно, что подавляющее большинство несердечно-сосудистых заболеваний в данном исследовании имело воспалительный характер (хроническая обструктивная болезнь легких, астма, артриты, псориаз и т.д.). Имеется мнение, что большой вклад в резидуальный сердечно-сосудистый риск может вносить именно воспаление [10]. В 2020 г. M.J. Hughes и соавт. опубликовали обзорную статью, в которой предложена единая концепция патогенеза хронической обструктивной болезни легких, СД и атеросклероза, ключевое звено в которой играют нейтрофилы и провоспалительные цитокины. Авторы предположили, что новой терапевтической целью данной коморбидной патологии может быть подавление воспаления, индуцированного нейтрофилами [11].

Атеросклероз и воспаление

Известно, что атеросклероз – это системное заболевание, поражающее сразу несколько сосудистых бассейнов. Атеросклероз развивается вследствие нарушения функции эндотелия, которое может быть обусловлено рядом причин (механическим повреждением из-за повышенного артериального давления, метаболическими нарушениями, дислипидемией, курением и другими). Но, вне зависимости от провоцирующего фактора, ответ эндотелия на повреждение единый – воспаление [12]. Воспаление эндотелия делает его более проницаемым для атерогенных липидов, которые накапливаются в субэндотелиальном слое и далее модифицируются его клетками, что приводит к прогрессированию воспаления в сосудистой стенке, дифференцировке моноцитов в макрофаги и пролиферации гладкомышечных клеток. Макрофаги и гладкомышечные клетки захватывают липопротеины низкой плотности и превращаются в пенистые клетки,

скопление которых образуют липидные полосы. Перенасыщенные липидами пенистые клетки погибают, и их содержимое выплескивается в интиму. Это стимулирует гладкомышечные клетки к усиленному синтезу коллагена и эластина с формированием фиброзной капсулы [13]. Однако воспаление играет большую роль не только в формировании, но и в течении атеросклероза, поскольку именно воспаление участвует в формировании «нестабильной атеросклеротической бляшки», которая склонна к разрыву/трещине с последующим развитием острого атеротромбоза [12, 14]. Было показано, что в 2/3 случаев фатального инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной сердечной смерти верифицировался разрыв атеросклеротической бляшки [15], как и у большинства симптомных поражений каротидных артерий [16].

Основными характеристиками нестабильной бляшки являются большое липидное некротическое ядро и тонкая покрывка [17]. Воспаление может приводить к формированию нестабильной атеросклеротической бляшки по нескольким причинам. Известно, что интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1 β стимулируют апоптоз макрофагов и пенистых клеток, что ведет к увеличению размеров липидного ядра [18]. Провоспалительные цитокины снижают синтез коллагена гладкомышечными клетками, стимулируют их апоптоз, а также стимулируют синтез матриксных металлопротеиназ с последующим разрушением коллагеновых волокон, что приводит к истончению фиброзной капсулы [19]. Помимо данных исследований, позволяющих объяснить возможную патологическую связь воспаления и нестабильной бляшки, имеются данные о непосредственной связи провоспалительных цитокинов с наличием нестабильных бляшек [20]. Кроме фенотипа атеросклеротической бляшки, важным компонентом в формировании атеротромбоза является способность крови к образованию тромба, и воспаление здесь также вносит свой существенный вклад [21].

Многими исследователями были получены клинические подтверждения важности воспаления для течения и развития как ИБС [22-26], так и инсульта [27-29]. В исследовании N. Sayed и соавт. было доказано, что воспаление положительно коррелирует с возрастом, мультиморбидностью, гиперхолестеринемией. Ключевым маркером в данном исследовании явился CXCL9 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 9), который представляет собой T-клеточный хемоаттрактант, индуцированный интерфероном- γ , и, в основном, продуцируемый нейтрофилами, макрофагами и эндотелиальными клетками. С помощью многофакторного компьютерного анализа авторы разработали показатель iAGE (inflammatory clock of aging – воспалительные часы старения), который коррелирует с комор-

бидностью и процессами иммунного старения. У долгожителей iAGE был в среднем на 40 лет ниже их соответствующего хронологического возраста, и самый серьезный вклад в этот показатель обеспечивал хемокин CXCL9. Таким образом, авторы сделали вывод, что показатель iAGE является показателем мультиморбидности и старения [30].

Влияние на воспалительный процесс при атеросклерозе

Учитывая важность воспаления в развитии и течении атеросклероза, в последние годы предпринимались неоднократные попытки воздействия на различные компоненты провоспалительного каскада, участвующего в атерогенезе, однако далеко не все из них увенчались успехом. Возможно, это обусловлено сложностью воспалительного процесса. Так, по данным мета-анализа 11 исследований (2646 пациентов), эффективность глюкокортикоидов при ОКС была недостаточной [31], к тому же были получены тревожные данные о нарушении заживления зоны инфаркта, приводящего к разрыву миокарда [32]. Нестероидные противовоспалительные препараты (кроме аспирина) увеличивали риск последующего ИМ у пациентов с ИБС и риск смерти после ИМ в течение 5 лет [33]. При исследовании пекселизумаба – моноклонального антитела, блокирующего C5 компонент системы комплемента, у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (5745 пациентов) не было получено значимых различий в смертности или комбинированной конечной точки (смерть/шок/сердечная недостаточность) между группами плацебо и пекселизумаба [34]. Вареспладиб (неспецифический ингибитор фосфолипазы A2) был также исследован у пациентов с ОКС в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (5145 пациентов). Терапия в течение 4 мес после ОКС привела к статистически значимому снижению уровня липопротеидов низкой плотности и С-реактивного белка (СРБ). Однако такая терапия была ассоциирована с высокой частотой развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой летальности, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или нестабильной стенокардии с признаками ишемии), что привело к досрочному прекращению исследования [35]. Дарапладиб (прямой селективный ингибитор липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2) также не продемонстрировал эффективность в предотвращении неблагоприятных исходов после ОКС (n=13026) [36]. При лечении инклаумабом (высоко специфичным человеческим рекомбинантным моноклональным антителом к Р-селектину) у пациентов после чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу ИМ без подъема ST не было выявлено статистически значимых различий

в уровне тропонина I в группе активного препарата и плацебо [37]. Лосмапимод статистически значимо снижал уровень натрийуретического пептида и СРБ, но практически не влиял на частоту сердечно-сосудистых событий [38]. В исследовании CANTOS изучался канакинумаб – человеческое моноклональное антитело к интерлейкину 1 β . В исследование были включены 10061 пациент с ИМ в анамнезе и уровнем высокочувствительного СРБ > 2 мг/л. У пациентов в группе активного лечения было выявлено статистически значимое снижение уровня СРБ через 48 мес, пропорциональное дозе канакинумаба (50 мг, 150 мг и 300 мг). Доза канакинумаба 150 мг была самой эффективной в предотвращении развития первичной (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти) и вторичной (дополнительно к первичной точке включена госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, которая привела к срочной реваскуляризации) конечных точек [39]. В исследовании ACTION у больных с ишемическим инсультом применение натализумаба, селективного ингибитора молекул адгезии, не ассоциировалось с уменьшением зоны инфаркта, однако через 30 дней в группе натализумаба было больше пациентов с менее выраженным неврологическим дефицитом [40]. Энлимомаб, также являющийся моноклональным антителом к молекуле межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1) в клиническом исследовании ассоциировался с ухудшением исходов при назначении его в течение 6 ч после инсульта [41]. Применение антагонистов CD18 также не показало эффективности у больных инсультом в исследовании ASTIN [42].

Колхицин и атеросклероз

Отдельного внимания заслуживает противовоспалительный препарат колхицин, доказавший возможность улучшать сердечно-сосудистые исходы у пациентов с атеросклерозом. Колхицин в течение длительного времени используется для лечения подагры [43], несколько позже препарат стали успешно применять с целью профилактики амилоидоза и семейной средиземноморской лихорадки, а также лечения перикардита. Колхицин является хорошо изученным и относительно недорогим и доступным препаратом, и в последние годы отмечается заметный интерес исследователей к изучению эффекта колхицина в лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний [44].

Противовоспалительное действие колхицина реализуется посредством ряда механизмов. Препарат вызывает дезинтеграцию микротубул нейтрофилов и ингибирование их миграции посредством хемотаксиса в зону воспаления [45, 46]. Также колхицин блокирует рецепторы P2X7 нейтрофилов [47], что предотвра-

щает перегруппировку их микротубул, высвобождение интерлейкина-1 β и последующую адгезию нейтрофилов в зоне воспаления [48]. Имеются данные, что колхицин может подавлять инфламмасомо-зависимую (через NOD-подобные рецепторы NLRP3) активацию каспазы-1, которая способствует запуску воспалительной реакции, например, при СД, атеросклерозе и аутоиммунных процессах [49, 50]. Колхицин также связывается с микротрубочками тромбоцитов, что приводит к подавлению второй фазы их агрегации [51].

Первые исследования на животных по изучению влияния колхицина на течение атеросклероза было проведено еще в 70-х годах прошлого века. Так, было показано, что колхицин подавляет пролиферацию фиброзных волокон в атеросклеротических бляшках, предотвращает накопление в них липидов и кальция [52]. В двух ретроспективных исследованиях оценивали эффект колхицина у пациентов с подагрой. В первом исследовании у данной категории больных в группе лечения колхицином была статистически значимо ниже частота развития ИМ [53]. Во втором исследовании на 49% снижался риск развития ИМ/инсульта/транзиторной ишемической атаки и на 73% – смерти [54]. В нескольких исследованиях было показано, что терапия низкими дозами колхицина способна вызвать снижение уровень маркеров воспаления (СРБ и интерлейкина-6) у пациентов с сердечной недостаточностью, стабильной ИБС или после радиочастотной абляции по поводу фибрилляции предсердий [55-57].

Исследование LoDoCo (Low-Dose Colchicine) было посвящено оценке влияния колхицина на развитие неблагоприятных исходов у пациентов со стабильной ИБС. Это исследование являлось проспективным рандомизированным, где пациенты случайным образом включались либо в группу приема колхицина (0,5 мг/сут), либо в сопоставимую по полу, возрасту, базовому лечению и клиническим показателям группу контроля. Назначение плацебо в данном протоколе не предполагалось [58]. В исследование включили 532 пациента в возрасте 35-85 лет (средний возраст 67 лет) с ангиографически доказанным атеросклерозом коронарных артерий и отсутствием выраженной коморбидности. Подавляющее большинство пациентов (89%) являлись мужчинами. Специфических данных о наличии в анамнезе ранее перенесенного инсульта не было. Период наблюдения составил 3 года. Первичными конечными точками являлись сердечно-сосудистая смерть, некардиоэмболический инсульт, ОКС и остановка сердца. В группе колхицина доказано статистически значимое снижение частоты развития первичной конечной точки (отношение шансов 0,33; 95% доверительный интервал 0,18-0,59), причем, в

основном за счет снижения частоты развития ОКС (72%). У больше половины больных ОКС установлен диагноз «нестабильная стенокардия». Статистически значимых различий в частоте развития некардиоэмболического инсульта выявлено не было, вероятнее всего, из-за малого количества событий (4 [1,6%] в группе контроля и 1 [0,25%] в группе терапии). Стоит отметить, что столь значимые результаты в плане снижения частоты развития первичной конечной точки могут быть обусловлены отсутствием в группе контроля приема плацебо, и, соответственно, «заслепления» терапии.

В двух проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях оценивалось влияние колхицина на риск развития рестеноза после проведения реваскуляризации коронарных артерий [59,60]. Первое исследование, в которое было включено 197 пациентов после проведения баллонной ангиопластики, показало, что прием колхицина 0,6 мг 2 р/сут не предупреждает развитие рестеноза [59]. Во второе исследование включено 196 пациентов с СД после ЧКВ с использованием голометаллического стента. Доказано, что частота развития рестеноза через 6 мес уменьшается вдвое при приеме колхицина 0,5 мг 2 р/сут [60].

Самым крупным на сегодняшний день является исследование COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial), в которое было включено 4745 пациентов после ИМ с полной реваскуляризацией коронарных артерий (в течение 30 дней). Медиана наблюдения составила 22,6 мес. Средний возраст пациентов составил 61 год. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, остановка сердечной деятельности, экстренная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, приведшая к реваскуляризации) развилась у 5,5% пациентов в группе колхицина и у 7,1% в группе плацебо ($p=0,02$). При анализе каждой конечной точки отдельно статистически значимые результаты были получены только для инсульта и экстренной госпитализации по поводу нестабильной стенокардии [61]. В настоящее время продолжается исследование COACS (Colchicine for Acute Coronary Syndromes) с применением колхицина у пациентов после ОКС [62]. В 2020 г. опубликованы результаты исследования LoDoCo2 у 5522 пациентов со стабильной ИБС [63]. Так, применение колхицина в низкой дозе (0,5 мг/сут) в течение 2-х лет (медиана длительности наблюдения составила 28,6 мес) ассоциировалось со снижением частоты ишемических осложнений и потребности в реваскуляризации. При этом авторы исследования очередной раз подтвердили безопасность препарата – частота серьезных нежелательных явлений (в том числе, со стороны желудочно-кишечного тракта) между группами колхицина

и плацебо статистически значимо не различалась [63]. Также планируется проведение двух рандомизированных исследований III фазы. Первое исследование – это CLEAR SYNERGY (OASIS-9; Colchicine and Spironolactone in Patients With STEMI/SYNERGY Stent Registry), где будет оцениваться эффект колхицина 1 мг/сут против спиронолактона/плацебо у пациентов после ИМ с подъемом сегмента ST, подвергшихся ЧКВ (планируется включить 4000 пациентов) в течение 12-24 ч после начала клинической симптоматики [64]. Второе исследование – это CONVINCENCE (Colchicine for Prevention of Vascular Inflammation in Non-cardio Embolic Stroke), где предполагается оценка влияния колхицина 0,5 мг/сут на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с инсультом (количество баллов по шкале Rankin ≤ 3) или транзиторной ишемической атакой высокого риска (около 2500 пациентов) [65]. Первые результаты исследований CLEAR SYNERGY и CONVINCENCE ожидают в 2022 г.

Среди доступных литературных источников существует 2 мета-анализа, посвященных оценке влияния колхицина на развитие сердечно-сосудистых исходов. По данным одного мета-анализа, включившего 39 различных исследований (больные с наличием и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний), колхицин значимо не снижал общую смертность, но риск развития ИМ несколько уменьшился [66]. По данным другого мета-анализа, включившего 5 исследований (пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями), прием колхицина на 60% снижал вероятность развития комбинированной конечной точки [67]. Khandkar С. и соавт. был проведен мета-анализ 5 исследований (4 рандомизированных и 1 когортное исследование), при-

цельно оценивающий влияние колхицина на риски развития инсульта. Выявлено, что инсульт развивался статистически значимо реже в группе колхицина (отношение шансов 0,37, 95% доверительный интервал 0,22-0,62, $p=0,0002$) [68].

Таким образом, колхицин в настоящее время является одним из перспективных противовоспалительных препаратов, способных улучшить исходы сердечно-сосудистых заболеваний.

Закключение

Противовоспалительная терапия может иметь максимальный эффект у коморбидных пациентов с агрессивно текущим атеросклерозом. В этом ключе особый интерес представляют пациенты из группы «экстремально высокого риска», то есть, перенесшие две сердечно-сосудистые катастрофы в течение двух лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л, пациенты с СД 2 типа и/или с семейной гиперхолестеринемией в сочетании с клинически значимым ССЗ, вызванным атеросклерозом [4], пациенты с мультифокальным атеросклерозом и/или сочетанием сердечно-сосудистой, несердечно-сосудистой коморбидностью и недавно перенесенным ОКС [7-9]. Существует необходимость инициации новых протоколов клинических исследований, направленных на изучение противовоспалительного потенциала колхицина у пациентов с экстремально-высоким сердечно-сосудистым риском.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Cardiovascular diseases (CVDs). WHO Fact sheets [cited by May 10, 2020]. Available from: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Palladino R, Lee JT, Ashworth M, et al. Associations between multimorbidity, healthcare utilisation and health status: evidence from 16 European countries. *Age Ageing*. 2016;45(3):431-5. DOI:10.1093/ageing/afw044.
3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
4. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2020;1(38):7-42 (In Russ.) [Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и Дислипидемии 2020;1(38):7-42]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *ESC Clinical Practice Guidelines*. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
6. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalov VV, et al. The Congress of the American College of Cardiology in review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):29-37 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталов В.В., и др. Новости конгресса Американского колледжа кардиологов в 2020 году. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2020;9(2):29-37]. DOI:10.17802/2306-1278-2020-9-2-29-37.
7. Zykov MV, Kashtalov VV, Bykova IS, et al. The relationship between multimorbidity and cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2018;2:59-65 (In Russ.) [Зыков М.В., Кашталов В.В., Быкова И.С., и др. Связь мультиморбидности с риском развития

- сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиологический Вестник*. 2018;2:59-65]. DOI:10.17116/cardiobulletin201813259.
8. Barbarash OL, Zykov MV, Pecherina TB, et al. The Prognostic Value of Peripheral Artery Diseases in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Disease Markers*. 2013;35(6):877-882. DOI:10.1155/2013/487807.
9. Canivell S, Muller O, Gencer B, et al. Prognosis of cardiovascular and non-cardiovascular multimorbidity after acute coronary syndrome. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0195174. DOI:10.1371/journal.pone.0195174.
10. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Deanfield J. Imaging residual inflammatory cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(6):748-58. DOI:10.1093/eurheartj/ehz474.
11. Hughes MJ, McGettrick HM, Sapey E. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):190102. DOI:10.1183/16000617.0102-2019.
12. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2034. DOI:10.3390/ijms18102034.
13. Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1506-16. DOI:10.3390/ijms18102034.
14. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry (Moscow)*. 2016;81(11):1358-70. DOI:10.1134/S0006297916110134.
15. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657-71. DOI:10.1161/01.cir.92.3.657.
16. Redgrave JN, Gallagher PJ, Lovett JK, Rothwell PM. Critical cap thickness and rupture in symptomatic carotid plaques. *Stroke*. 2008;39(6):1722-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.507988.
17. Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e005543. DOI:10.1161/JAHA.117.005543.
18. Andrés V, Pello OM, Silvestre-Roig C. Macrophage proliferation and apoptosis in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(5):429-38. DOI:10.1097/MOL.0b013e318238357a379.

19. Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(6):673-85. DOI:10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
20. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res.* 2001;89(7):E41-45. DOI:10.1161/hh1901.098735.
21. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med.* 2015;278(5):483-93. DOI:10.1111/joim.12406.
22. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352(1):20-8. DOI:10.1056/NEJMoa042378.
23. Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e003103. DOI:https://doi.org/10.1161/JAHA.112.003103.
24. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):402-11. DOI:10.1002/art.20853.
25. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836-43. DOI:10.1056/NEJM200003233421202.
26. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med.* 2008;5(4):e78. DOI:10.1371/journal.pmed.0050078.
27. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132-40. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
28. Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke.* 2003;34(10):2463-8. DOI:10.1161/01.STR.0000089920.93927.A7.
29. Schlager O, Exner M, Mlekusch W, et al. C-reactive protein predicts future cardiovascular events in patients with carotid stenosis. *Stroke.* 2007;38(4):1263-8. DOI:10.1161/01.STR.0000259890.18354.d2.
30. Sayed N, Huang Y, Nguyen K, et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging.* 2021;1:598-615. DOI:10.1038/s43587-021-00082-y.
31. Giugliano GR, Giugliano RP, Gibson CM, Kuntz RE. Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;91(9):e1055-9. DOI:10.1016/S0002-9149(03)00148-6.
32. Vogel RA, Forrester JS. Cooling off hot hearts: a specific therapy for vulnerable plaque? *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):e411-2. DOI:10.1016/j.jacc.2012.10.026.
33. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2012;126(16):e1955-63. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112607.
34. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, et al. The Pexelizumab for acute steelevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(1):e43-51. DOI:10.1001/jama.297.1.43.
35. Nicholls SJ, Kastelein JJ, Schwartz GG, et al. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: the VISTA-16 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(3):e252-62. DOI:10.1001/jama.2013.282836.
36. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(10):e1006-15. DOI:10.1001/jama.2014.11061.
37. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, et al. Effects of the P-selectin antagonist inlacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(20):e2048-55. DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.003.
38. O'Donoghue ML, Glaser R, Cavender MA, et al. Effect of losmapimod on cardiovascular outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(15):1591-9. DOI:10.1001/jama.2016.3609.
39. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31. DOI:10.1056/NEJMoa1707914.
40. Elkins J, Veltkamp R, Montaner J, et al. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, doubleblind phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(3):217-26. DOI:10.1016/S1474-4422(16)30357-X.
41. Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the Enlimomab Acute Stroke Trial. *Neurology.* 2001;57(8):1428-34. DOI:10.1212/wnl.57.8.1428.
42. Krams M, Lees KR, Hacke W, et al. Acute Stroke Therapy by Inhibition of Neutrophils (ASTIN): an adaptive dose-response study of UK-279,276 in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34(11):2543-8. DOI:10.1161/01.STR.0000092527.33910.89.
43. Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *Eur J Intern Med.* 2010;21(6):503-8. DOI:10.1016/j.ejim.2010.09.010.
44. Vatutin MT, Smyrnova GS, Tselikova EO. New possibilities in the treatment of cardiovascular disease using colchicine. *Arhiv Vnutrennej Mediciny.* 2016;3(29):19-24 (In Russ.) [Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Целикова Е.О. Новые возможности в терапии сердечно-сосудистой патологии с использованием колхицина. Архив Внутренней Медицины. 2016;3(29):19-24]. DOI:10.20514/2226-6704-2016-6-3-19-24.
45. Chia EW, Grainger R, Harper JL. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low-dose colchicine. *Br J Pharmacol.* 2008;153(6):1288-95. DOI:10.1038/bjp.2008.20.
46. Alekberova ZS, Barskova VG. Colchicine in rheumatology: yesterday and today. Will there be tomorrow? *Sovpennennaja Revmatologija.* 2010;4(2):25-9 (In Russ.) [Алекберова З.С., Барскова В.Г. Колхицин в ревматологии - вчера и сегодня. Будет ли завтра? Современная Ревматология. 2010;4(2):25-9]. DOI:10.14412/1996-7012-2010-598.
47. Marques-da-Silva C, Chaves M, Castro N, et al. 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):912-26. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01254.x.
48. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. *Clin Ther.* 2014;36(10):1465-79. DOI:10.1016/j.clinthera.2014.07.017.
49. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2013;14(5):454-60. DOI:10.1038/ni.2550.
50. Wang Y, Viollet B, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. AMP-activated protein kinase suppresses urate crystal-induced inflammation and transduces colchicine effects in macrophages. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):286-94. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-206074.
51. Menche D, Israel A, Karpatkin S. Platelets and Microtubules. Effect of colchicine and D2 O on platelet aggregation and release induced by calcium ionophore A23187. *J Clin Invest.* 1980;66(2):284-91. DOI:10.1172/JCI109855.
52. Hollander W, Paddock J, Nagraj S, et al. Effects of anticalcifying and anti-fibrotic drugs on pre-established atherosclerosis in the rabbit. *Atherosclerosis.* 1979;33(1):111e123. DOI:10.1016/0021-9150(79)90202-8.
53. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1458-64. DOI:10.3899/jrheum.111533.
54. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1674-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-207984.
55. Devereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, 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):1790-6. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.031.
56. Devereos S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, et al. Antiinflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: a prospective, randomized study. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):131-7. DOI:10.1016/j.jchf.2013.11.006.
57. Nidorf M, Thompson PL. Effect of colchicine (0.5 mg twice daily) on high-sensitivity C-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2007;99(6):805-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.10.039.
58. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):404-10. DOI:10.1016/j.jacc.2012.10.027.
59. O'Keefe JH, McCallister BD, Bateman TM. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1597e1600. DOI:10.1016/0735-1097(92)90624-v.
60. Devereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study. *Circulation.* 2015;132(15):1395-403. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611.
61. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine After Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-505. DOI:10.1056/NEJMoa1912388.
62. Imazio COACS colchicine for acute coronary syndromes; 2013 (NCT01906749) [cited by May 10, 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01906749>
63. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-47. DOI:10.1056/NEJMoa2021372.
64. Colchicine and spironolactone in patients with STEMI/SYNERGY stent Registry (CLEARSYNERGY; NCT03048825) [cited by May 10, 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03048825>.
65. Colchicine for prevention of vascular inflammation in non-cardio embolic stroke (CONVINCE; NCT02898610) [cited by May 10, 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02898610>.
66. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(1):CD011047. DOI:10.1002/14651858.CD011047.pub2.
67. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, et al. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:1. DOI:10.1186/s12872-015-0068-3.
68. Khandkar C, Khandkar C, Vaidya K, Patel S. Colchicine for Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2019;41(3):582-90. DOI:10.1016/j.clinthera.2019.02.003.

Сведения об Авторах / About the Authors
Зыков Михаил Валерьевич [Mikhail V. Zykov]
ORCID 0000-0003-0954-9270

Барбараш Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]
ORCID 0000-0002-4642-3610