

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Перспективы применения противовоспалительной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца

Абдузамалова Н. М.^{1*}, Мамедов М. Н.²

¹ООО "СамМед", Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Минздрава России, Москва, Россия

Одной из ведущих причин смертности во всем мире по-прежнему остается ишемическая болезнь сердца (ИБС), в основе которой чаще всего лежит атеросклероз коронарных сосудов. В формирование и прогрессирование атеросклероза значительный вклад вносит воспаление. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как дислипидемия, гипергликемия, курение и артериальная гипертония, способствуют повреждению эндотелия сосудов. Это запускает каскад воспалительных реакций, сопровождающихся высвобождением цитокинов и других воспалительных медиаторов, что в итоге приводит к разрыву/эрозии атеросклеротической бляшки и тромбозу сосуда. Крупные научные исследования, такие как CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study); COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) и LoDoCo2 (Low Dose Colchicine 2) продемонстрировали, что применение противовоспалительных препаратов позволяет улучшить прогноз у пациентов с коронарным атеросклерозом. На данный момент наиболее убедительные данные, подтверждающие эффективность противовоспалительного лечения, получены только в отношении колхицина и канакинумаба. Однако, несмотря на эти многообещающие результаты, остается много вопросов, требующих дальнейшего изучения. Во-первых, необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных дозировок и длительности терапии этими препаратами. Во-вторых, следует тщательно оценить безопасность их продолжительного применения, особенно в контексте возможных побочных эффектов. К примеру, противовоспалительные препараты могут потенцировать риск инфекций, что требует особого контроля и мониторинга пациентов. В данной обзорной статье освещены актуальные сведения о перспективах применения иммуномодулирующих препаратов в рамках комплексного лечения атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, противовоспалительная терапия, воспаление, инфламасома NLRP3, колхицин, метотрексат, канакинумаб, ишемическая болезнь сердца.



Для цитирования: Абдузамалова Н. М., Мамедов М. Н. Перспективы применения противовоспалительной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):550-558. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3105. EDN OBBDHL

Prospects for the use of anti-inflammatory therapy in patients with coronary artery disease

Abduzhamalova N. M.^{1*}, Mamedov M. N.²

¹"SumMed" LLC, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Coronary atherosclerosis is the primary cause of coronary artery disease, one of the world's greatest causes of death. Inflammation plays a major role in atherosclerosis formation and progression. Cardiovascular disease risk factors such as dyslipidemia, hyperglycemia, smoking, hypertension and others contribute to endothelial injury. This sets off a cascade of inflammatory reactions accompanied by the release of cytokines and other inflammatory mediators, ultimately leading to rupture or erosion of the atherosclerotic plaque and atherothrombosis. Large studies such as CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study); COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) and LoDoCo2 (Low Dose Colchicine 2) demonstrated that the use of anti-inflammatory drugs improves the prognosis of patients with coronary atherosclerosis. At present, the most convincing evidence of the effectiveness of anti-inflammatory therapy was obtained only for colchicine and canakinumab. However, despite these promising results, there are still many issues to be addressed. Firstly, more research is needed to determine the optimal dosage and duration of these drugs. Secondly, the safety of their prolonged use should be carefully assessed, especially in the context of possible side effects. For example, anti-inflammatory drugs can potentially pose infectious risks that require special monitoring and follow-up. The review presents current views on the possibilities immunomodulatory drugs using in the complex treatment of atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, anti-inflammatory drugs, inflammation, NLRP3 inflammasome, colchicine, canakinumab, methotrexate, coronary artery disease.

For citation: Abduzhamalova N. M., Mamedov M. N. Prospects for the use of anti-inflammatory therapy in patients with coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):550-558. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3105. EDN OBBDHL

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Nargiz-a@yandex.ru

Received/Поступила: 02.09.2024

Review received/Рецензия получена: 13.09.2024

Accepted/Принята в печать: 24.10.2024

Введение

Вопреки современным возможностям первичной и вторичной профилактики, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности взрослого населения в последние десятилетия. Атеросклероз, клиническими проявлениями которого служат ишемическая болезнь сердца (ИБС) и его осложнение – инфаркт миокарда (ИМ), рассматривается как хроническое заболевание, обладающее двумя ключевыми характеристиками: накоплением липидов в сосудистой стенке и воспалительным процессом [1-3]. Многочисленные исследования показали, что воспаление занимает ключевое место на всех стадиях развития атеросклероза, способствует как образованию атероматозных бляшек, так и их разрушению, истончению фиброзной покрышки атеромы и последующему атеротромбозу [1, 4, 5]. Несмотря на наличие безопасных и эффективных гиполипидемических и антитромбоцитарных препаратов, частота развития острых кардиоваскулярных осложнений все еще остается высокой.

Воспалительные реакции при атеросклерозе преимущественно опосредуются через NLRP3 инфламмасому (белковый комплекс, отвечающий за активацию воспалительного ответа), интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), который индуцирует синтез в печени С-реактивного белка (СРБ) [6, 7]. Согласно современным представлениям, повышение уровня высокочувствительного СРБ (вчСРБ) до значения ≥ 2 мг/л интерпретируется как маркер субклинического воспаления в стенке артерии, вызванного атеросклерозом [1, 6, 8]. Доказано, что плазменная концентрация СРБ статистически значимо ассоциирована с риском развития ИМ, инсульта и поражения периферических артерий [1, 9, 10].

Значительный вклад воспаления в развитие атеросклероза привлек внимание ученых к параллелям между механизмами иммунопатогенеза атеросклероза и такого иммуновоспалительного заболевания, как ревматоидный артрит (РА) [11, 12]. В развитии обеих патологий особо важную роль играют не только уже упомянутые цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6), но и фактор некроза опухоли α , ИЛ-17 и др. [12]. Известно, что основная причина (40-50%) смертности у пациентов с РА является раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза [12-14]. Результаты патоморфологического исследования, проведенного у больных РА, выявили интересную картину: несмотря на относительно низкий процент "критических" стенозов в коронарных артериях, наблюдались высокая частота "уязвимых" атеросклеротических бляшек (АСБ) и выраженные воспалительные изменения в сосудистой стенке [15]. Богатый арсенал иммуномодулирующих препаратов, применяемых в лечении ревматологических заболеваний, в настоящее время включает в себя не только глюкокортикоиды и базисные противовоспалительные препараты, но и инновационные

биофармацевтические препараты, направленные на угнетение "провоспалительных" свойств цитокинов [12]. В ряде работ отмечено, что интенсивная противовоспалительная терапия способствует замедлению прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов страдающих РА [12, 16].

Таким образом, проанализировав эти данные, исследователи сосредоточили свое внимание на потенциале применения иммуномодулирующих средств, используемых в ревматологии, для лечения атеросклероза. На сегодняшний день в научной литературе представлены исследования, подтверждающие положительные клинические эффекты двух лекарственных средств: канакинумаба (табл. 1) и колхицина (табл. 2).

Канакинумаб и метотрексат

Канакинумаб – человеческое моноклональное антитело, селективный блокатор провоспалительного цитокина ИЛ-1 β [17]. Препарат используется для лечения различных заболеваний, включая подагру, семейную средиземноморскую лихорадку, ювенильный идиопатический артрит, а также редкие аутоиммунные расстройства, такие как периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли, и синдром гипериммуноглобулинемии D (HIDS-синдром) и др.

Известно, что важную роль в развитии многих острых и хронических иммуновоспалительных заболеваний играет ИЛ-1 β . Обращают на себя внимание данные о способности кристаллов холестерина стимулировать выработку ИЛ-1 β за счет активации сборки NLRP3-инфламмосомы, контролирующей синтез этого цитокина. В свою очередь сам интерлейкин активизирует продукцию ИЛ-6 (рис. 1) [1, 7, 12]. Н. Kirii и соавт. в эксперименте на мышах продемонстрировали, что ингибируя образование ИЛ-1 β , можно ограничить прогрессирование атеросклероза [18]. Первым клиническим исследованием, подтвердившим действенность противовоспалительной терапии в предотвращении сердечно-сосудистых событий, стало опубликованное в 2017 г. исследование CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study) с применением канакинумаба [19]. В нем принял участие 10061 пациент со стабильной ИБС, имевший в анамнезе ИМ и уровень вчСРБ > 2 мг/л. В зависимости от получаемой дозы канакинумаба пациенты были распределены на 4 группы: 50 мг (n=2170), 150 мг (n=2284), 300 мг (n=2263) подкожно каждые три месяца и группа плацебо (n=3344). Результаты показали, что спустя 4 года наблюдения у больных, получавших канакинумаб, уровень вчСРБ снизился на 26% (при дозировке 50 мг), на 37% (при дозировке 150 мг) и на 41% (при дозировке 300 мг) по сравнению с контрольной груп-

Таблица 1. Сводная таблица по исследованиям CANTOS и CIRT

Исследование	Год публикации	Дизайн исследования	Количество пациентов	Критерии включения	Препарат, доза	Медиана наблюдения, годы	Значимые результаты
CANTOS [19]	2017	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	10061	Пациенты с ИБС, ИМ в анамнезе, СРБ > 2 мг/л	Канакинумаб 50 мг (n=2170), 150 мг (n=2284), 300 мг (n=2263); 1 раз в 3 месяца	3,7	– прием канакинумаба в дозе 150 мг 1 раз в 3 месяца ассоциирован со статистически значимым снижением частоты развития сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, кардиоваскулярная смерть) в сравнении с плацебо группой; – снижение уровней вЧСРБ, ИЛ-6; – отсутствие влияния на частоту общей смертности; – увеличение частоты фатальных инфекционных осложнений
CIRT [21]	2019	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	4786	Пациенты с ИМ в анамнезе или многососудистым поражением и сахарным диабетом 2 типа или метаболическим синдромом	Метотрексат 15-20 мг в неделю	2,3	– низкодозовая терапия метотрексатом не оказала значимого влияния на уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и вЧСРБ; – отсутствие влияния на частоту развития сердечно-сосудистых событий; – отсутствие влияния на частоту общей смертности

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, СРБ – С-реактивный белок, ИЛ – интерлейкин, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

пой. Аналогичные результаты были зафиксированы и по уровню ИЛ-6, который измеряли через 12 месяцев терапии. Кроме того, в группах, где канакинумаб вводился в дозах 150 мг и 300 мг, наблюдалось снижение риска комбинированной первичной конечной точки (ИМ, инсульт, кардиоваскулярная смерть), медиана наблюдения в исследовании составляла 3,7 лет. Следует отметить, что доза 150 мг продемонстрировала наилучшие результаты в сравнении с контрольной группой (относительный риск (ОР) 0,85 при 95%; доверительный интервал (ДИ) 0,74-0,98; $p=0,0208$). Вместе с тем, терапия канакинумабом не оказала значимого влияния на частоту общей смертности (ОР 0,94 при 95% ДИ, 0,83-1,06; $p=0,31$). Что касается побочных реакций, то в исследовании CANTOS прием канакинумаба ассоциировался с увеличением частоты фатальных инфекционных ослож-

нений в сравнении с плацебо (соответственно, 0,31 и 0,18 случаев на 100 человеко-лет; $p=0,02$). Кроме того, у пациентов, принимавших канакинумаб, наблюдалась тромбоцитопения, но случаев кровотечений не было зафиксировано [19].

Интересным открытием в исследовании стало снижение частоты смертности, связанной со злокачественными новообразованиями ($p=0,007$) в группе приема канакинумаба. У пациентов, получавших препарат в дозе 300 мг летальность, ассоциированная с раком, была на 50% ниже ($p=0,0009$), чем в группе плацебо [19].

Таким образом, исследование CANTOS установило важные ориентиры для будущего клинической практики, подчеркнув необходимость регулярного мониторинга состояния здоровья пациентов, которые получают противовоспалительные препараты. Кроме

Таблица 2. Сводная таблица по исследованиям с колхицином

Исследование	Год публикации	Дизайн исследования	Количество пациентов	Критерии включения	Доза колхицина	Медиана наблюдения, годы (если не указано иное)	Значимые результаты
LoDoCo [35]	2013	Одиночное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование	532	Пациенты с ИБС	0,5 мг/сут	3	– снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий
COLCOT [36]	2019	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	4745	Пациенты, перенесшие ИМ в течение 30 дней	0,5 мг/сут	22,6 мес.	– снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий; – отсутствие влияния на частоту общей смертности
LoDoCo2 [37]	2020	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	5522	Пациенты с ИБС	0,5 мг/сут	2,4	– снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий; – отсутствие влияния на частоту общей смертности
COPS [43]	2020	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	795	Пациенты с ОКС	1 мг/сут в течение 1 месяца, далее на протяжении 11 месяцев 0,5 мг/сут	1	– отсутствие влияния на частоту развития сердечно-сосудистых событий; – увеличение частоты общей смертности

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром.

того, результаты показали, что канакинумаб может служить эффективным средством вторичной профилактики и лечения атеросклероза, тем самым подтвердив концепцию необходимости направленного воздействия на воспаление. Однако, рост частоты развития инфекционных осложнений на фоне приема блокатора ИЛ-1 β послужил одной из причин, почему FDA (Food and Drug Administration, FDA) отклонило заявку по использованию канакинумаба при ССЗ [1, 20]. Вместе с тем, полученные в исследовании данные о снижении онкологического риска на фоне приема канакинумаба указывают на его потенциальную пользу в профилактике онкологических заболеваний, что требует детального изучения.

Следом за исследованием CANTOS в 2019 г. опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого исследования CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial, см. табл. 1), включавшего 4786 пациентов с анамнезом ИМ или многососудистым поражением, сахарным диабетом 2 типа или метаболическим синдромом [21]. Участники были распределены на 2 группы: одна группа принимала метотрексат в дозе 15-20 мг в неделю, а другая – плацебо. Основой для разработки исследования послу-

жили данные нескольких работ, продемонстрировавших что у пациентов с РА терапия метотрексатом сопровождалась снижением кардиоваскулярного риска [18, 22]. Анализ полученных результатов показал, что препарат не оказал значимого влияния на уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и вчСРБ (медиана наблюдения 2,3 года) [1, 18, 21]. Кроме того, у пациентов группы метотрексата не наблюдалось улучшение сердечно-сосудистого прогноза в сравнении с плацебо. Среди побочных эффектов препарата зарегистрированы: умеренная лейкопения, повышение уровней печеночных трансаминаз, а также чаще встречался рак кожи, в связи с чем исследование было прекращено досрочно [21]. В отличие от канакинумаба, метотрексат не влияет на сигнальный путь NLRP3-инфламмосома-ИЛ-1 β , чем и могут быть обусловлены полученные результаты [18, 23].

Колхицин

После того, как в 2009 г. Управление по санитарному контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило применение

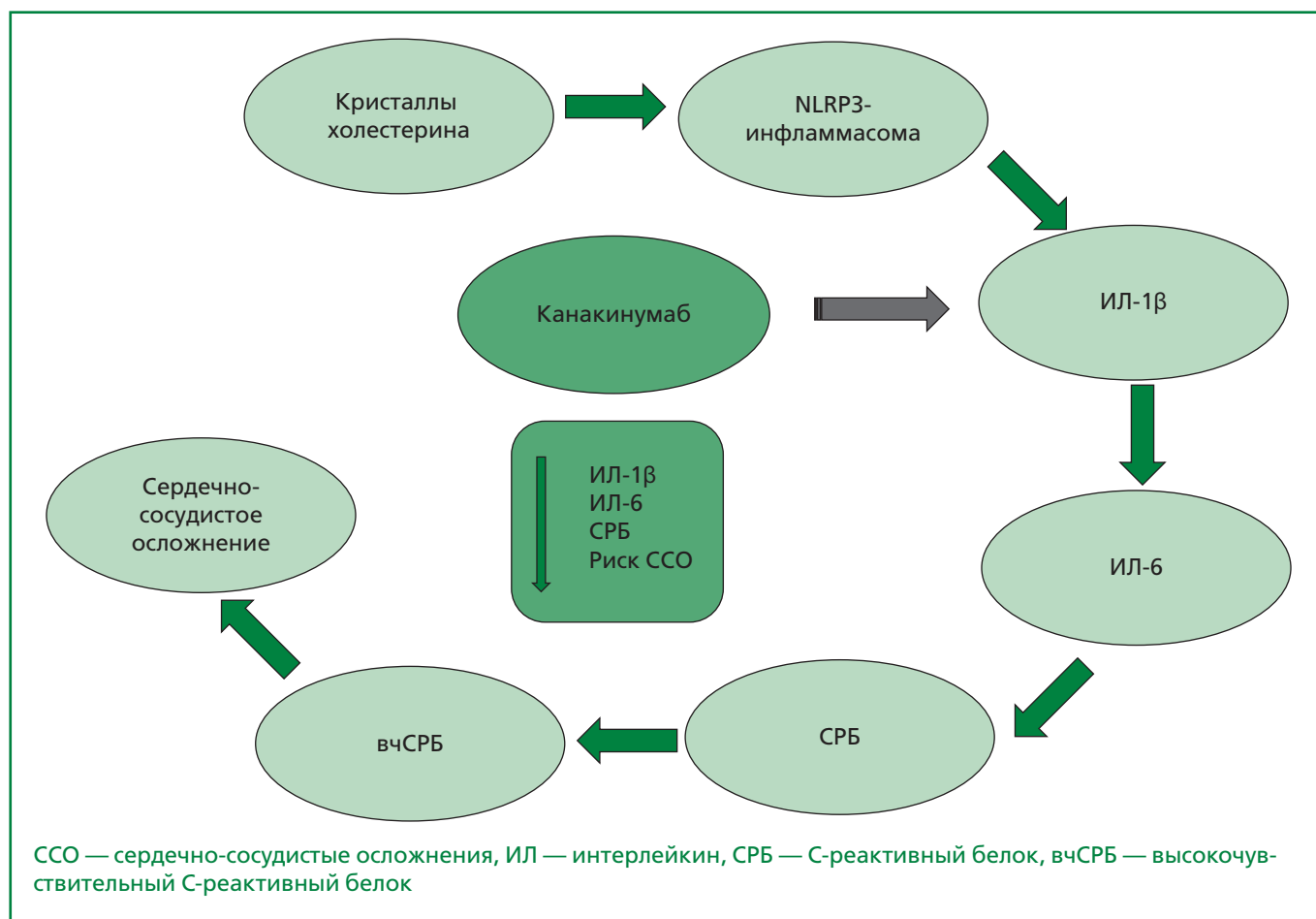


Рисунок 1. Механизм действия и эффекты канакинумаба у пациентов с ИБС

колхицина при подагре и семейной средиземноморской лихорадке, он стал одним из широко изучаемых препаратов [18].

Колхицин представляет собой мощное алкалоидное соединение, извлеченное из клубнелуковиц осеннего безвременника (*Colchicum autumnale* Stev.). Считается, что его название происходит от древнего царства Колхида, на территории которого растения рода *Colchicum* росли в изобилии. Первое свидетельство о применении колхицина в качестве средства для облегчения суставной боли можно найти в египетском медицинском манускрипте – папирусе Эберса, датированном около 1550 г. до нашей эры. В начале XIX века французские химики Пьер Жозеф Пеллетье и Жозеф Бьенеме выделили колхицин как активное вещество [5]. Благодаря своему выраженному противовоспалительному эффекту и в настоящее время он традиционно используется в лечении аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний (например, постперикардиотомном синдроме), а в кардиологической практике успешно применяется для лечения перикардитов [4, 18].

Основной механизм действия колхицина, заключается в ингибировании полимеризации тубулина – белка стенки микротрубочек, являющихся клю-

чевой составляющей цитоскелета и в инактивации NLRP3 – инфламмосомы [4-6, 18, 20, 24, 25]. Это в свою очередь приводит к подавлению высвобождения цитокинов лейкоцитами (в частности ИЛ-1β, ИЛ-18, контролирующей выработку клетками ИЛ-6 и СРБ), ухудшает хемотаксис, адгезию и мобилизацию нейтрофилов, высвобождение супероксида (рис. 2). В ряде исследований отражено положительное влияние колхицина на уровни воспалительных маркеров у больных с коронарным атеросклерозом. Так, G.J. Martínez и соавт. показали, что краткосрочный прием колхицина у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) сопровождался значительным снижением локальной продукции ИЛ-1β, ИЛ-18, ИЛ-6 [26]. Аналогичные результаты в отношении концентраций СРБ и ИЛ-6 в крови выявлены в исследовании у пациентов с ИБС (n=138), где колхицин назначали в течение одного месяца в дозировке 0,5 мг/сут. [27]. S.M. Nidorf и соавт. также продемонстрировали, что у пациентов со стабильной ИБС (n=200) ежедневный прием колхицина в дозе 1 мг на протяжении месяца эффективно снижал уровень вчСРБ, независимо от использования аторвастатина [28]. В субисследовании LoDoCo2, о котором речь пойдет далее, установлено, что 30-дневный курс ле-

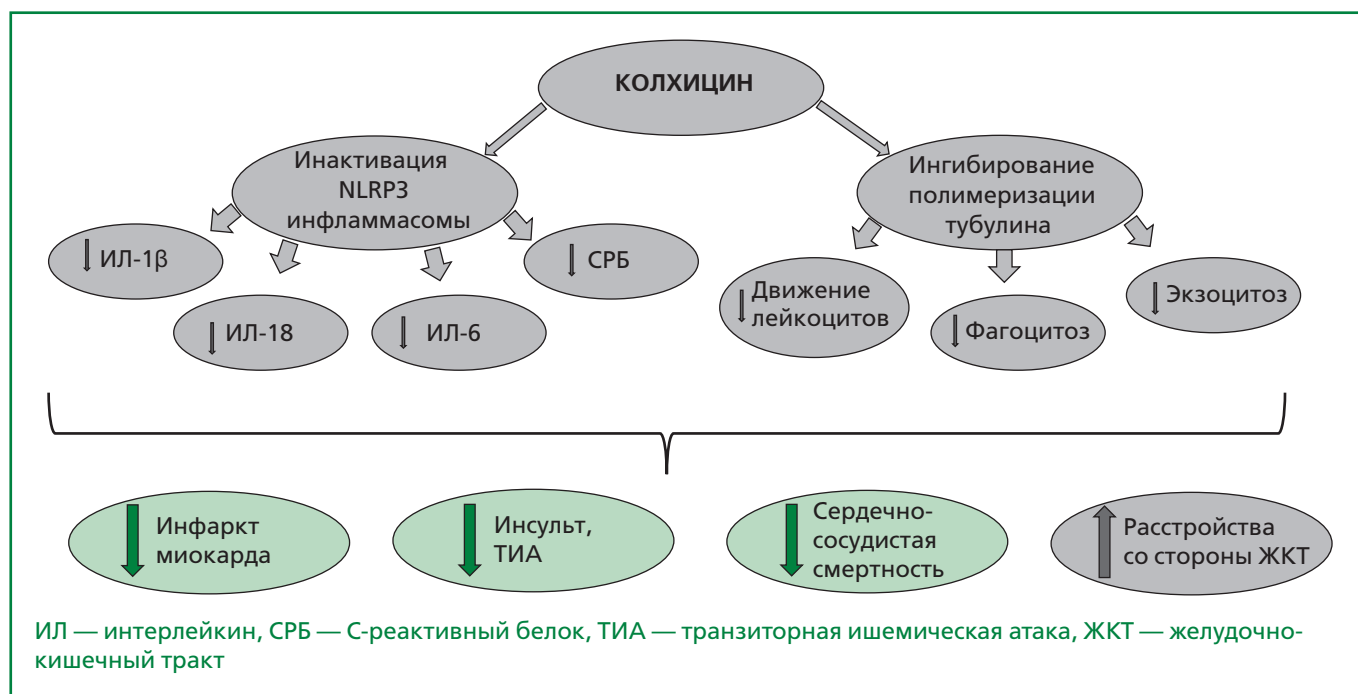


Рисунок 2. Биологические и клинические эффекты колхицина у пациентов с ИБС

чения колхицином пациентов, с ИМ давностью более чем 6 месяцев в анамнезе (n=174) сопровождался значимым уменьшением концентраций ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18 и СРБ в крови [29]. Вместе с тем наблюдалось увеличение экспрессии 23 биомаркеров, обладающих антиатеросклеротическими свойствами, включая фактор роста фибробластов; белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста и др. Метаанализ 8 рандомизированных контролируемых исследований, где наблюдались 5872 пациента, перенесших острый ИМ, выявил статистически значимое снижение уровня СРБ в крови на фоне приема колхицина в течении месяца (ОР -0,66, при 95% ДИ, 0,98-0,35; $p < 0,0001$) [30].

Помимо упомянутых свойств, колхицин подавляет миграцию нейтрофилов посредством снижения экспрессии молекул адгезии (L-селектина и E-селектина) на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток [4-6, 18, 25]. Важным эффектом этого препарата является его способность регулировать нейтрофильно-тромбоцитарное взаимодействие, препятствуя образованию тромба на атеросклеротически измененной сосудистой стенке. Кроме того установлено, что колхицин оказывает стабилизирующее действие на АСБ благодаря своему противовоспалительному воздействию на иммунные клетки, что в свою очередь уменьшает вероятность их разрыва [31]. Так, W. Li и соавт. в экспериментах на мышах продемонстрировали улучшение критериев стабильности атером на фоне терапии колхицином, в частности наблюдалось утолщение фиброзной крышки и сокращение размеров некротического ядра бляшки [32]. Влияние препарата в дозе 0,5 мг/сут на состав АСБ у мышей

было изучено группой австралийских авторов [33]. Согласно полученным данным, у ApoE-/- мышей, получавших колхицин, площадь бляшек в аорте уменьшилась на 50% по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$). Также установлено, что препарат уменьшал количество рецепторов CD36 на поверхности клеток, участвующих в поглощении окисленных липопротеидов низкой плотности, таким образом препятствуя образованию пенных клеток и прогрессированию воспаления. В обсервационном, нерандомизированном, проспективном исследовании K. Vaidya и соавт. в течение года наблюдали 80 пациентов с ОКС [34]. На основании результатов ангиографии, выполненной с помощью компьютерной томографии, выявлено, что в группе приема колхицина 0,5 мг/сут. дополнительно к оптимальной медикаментозной терапии, отмечалось статистически значимое снижение объема компонентов низкой плотности в бляшке (признак нестабильности АСБ, т.н. low attenuation plaque volume – LAPV) в сравнении с группой контроля. Таким образом, благодаря росту знаний о механизмах действия и противовоспалительных эффектах колхицина, его стали рассматривать, как перспективное средство, в терапии пациентов с ИБС [24].

Необходимо подчеркнуть, что за последние годы была выполнена серия крупномасштабных клинических исследований с участием колхицина. В 2013 г. S. M. Nidorf и соавт. опубликовали одиночное слепое, рандомизированное контролируемое исследование LoDoCo (Low-dose Colchicine), где наблюдали 532 пациента с ИБС на протяжении 3 лет [35]. Результаты показали, что у больных, принимавших 0,5 мг кол-

хицина ежедневно в дополнение к стандартной терапии, частота кардиальных событий была статистически значимо ниже в сравнении с контрольной группой. Преимущества терапии колхицином в низких дозах были подтверждены в ходе исследования COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial), опубликованного в 2019 году [36]. В нем приняли участие 4745 пациентов, которые перенесли ИМ в течение 30 дней (в среднем 13,5 дней) до включения в исследование, медиана наблюдения составила 22,6 месяцев. Частота наступления событий первичной конечной точки (смерть от ССЗ, реанимационные мероприятия при остановке сердца, ИМ, инсульт, экстренная госпитализация по поводу ишемии миокарда, потребовавшей проведения коронарной реваскуляризации) составила 5,5% для группы приема колхицина и 7,1% для группы плацебо (ОР 0,77 при 95% ДИ 0,61-0,96; $p=0,02$) [36]. В последующем 5522 пациента со стабильной ИБС приняли участие в контролируемом двойном слепом исследовании LoDoCo2. За период наблюдения в 2,4 года выявлено, что частота сердечно-сосудистых событий (смерть от ССЗ, спонтанный ИМ, ишемический инсульт или ишемия миокарда, потребовавшая проведения коронарной реваскуляризации) была статистически значимо ниже у пациентов, ежедневно получавших стандартную терапию в комбинации с колхицином в дозе 0,5 мг, чем в группе плацебо (6,8% против 9,6% случаев соответственно; ОР 0,69 при 95% ДИ 0,57-0,83; $p<0,001$) [37-39]. Положительное влияние препарата на снижение частоты первичной конечной точки – смерти от ССЗ, ИМ или инсульта (ОР 0,70 при 95% ДИ 0,60-0,83, $P<0,0001$) также подтверждены в метаанализе, включающем 8 рандомизированных клинических исследований [40], и в ряде других работ [30, 41].

Следует отметить, что в обоих вышеупомянутых исследованиях (COLCOT и LoDoCo2), несмотря на уменьшении частоты ишемических осложнений и реваскуляризаций, не было установлено влияния колхицина на общую смертность [38].

Пока еще нет четких представлений связаны ли эти результаты с недостаточной статистической мощностью исследований либо обусловлены "нейтральностью" колхицина в отношении несердечной смертности. Однако, широкие доверительные интервалы показателя смертности в этих исследованиях (LoDoCo2: число смертей в группе лечения было 73 (ОР, 1,21; 95% ДИ 0,86-1,71), в COLCOT число смертей 43 (ОР, 0,98; 95% ДИ 0,64-1,49) больше свидетельствуют в пользу первой гипотезы [42]. Для более детального изучения этого вопроса требуется проведение дополнительных исследований либо анализ более длительного срока наблюдения пациентов.

Нельзя не упомянуть также о результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COPS (Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome), включивше-

го 795 больных с ОКС [43]. Пациенты, включенные в группу колхицина ($n=396$), принимали его в течение первого месяца в дозе 1 мг в сутки, после чего переходили на дозу 0,5 мг в день. По итогам годового наблюдения установлено, что терапия колхицином не оказала существенного влияния на риск возникновения кардиальных осложнений и сопровождалась высокой смертностью. Однако, если учитывать исключительно смертность от ССЗ, то частота событий в группе колхицина была статистически значимо ниже по сравнению с группой, получавшей плацебо (5,0% против 9,5%; ОР, 0,51 при 95% ДИ: 0,29-0,89; $p=0,019$). Исследователи предполагают, что такой результат может быть связан с длительным приемом препарата и дозировкой 1 мг/сут в первые тридцать дней [43]. Анализ результатов показал эффективность раннего назначения препарата, в течение 3 суток после перенесенного ИМ. У пациентов группы колхицина отмечалось снижение частоты развития первичной конечной точки на 48% (95% ДИ 0,32-0,84; $p=0,007$) в отличие от группы больных, лечение которых начиналось позже [43]. Аналогичные данные подтверждены в метаанализе Y. Zhou и соавт [30]. Несмотря на выраженные противовоспалительные свойства колхицина, он обладает преимущественно дозозависимыми побочными эффектами, таким как желудочно-кишечные расстройства, миотоксичность, гематологические реакции (включая тромбоцитопению, нейтропению и в некоторых случаях апластическую анемию) и инфекционные заболевания [24, 27]. Согласно исследованию COLCOT, частота пневмонии как серьезного побочного эффекта была заметно выше в группе колхицина (0,9%), по сравнению с группой плацебо (0,4%) [36]. Важно подчеркнуть, что риск возникновения пневмонии напрямую связан с кумулятивной дозой и продолжительности использования препарата. В рамках упомянутого ранее исследования LoDoCo2 проводилась оценка влияния длительной терапии колхицином на функцию печени, почек, а также уровень креатининфосфокиназы [44]. Прием колхицина сопровождался небольшим повышением уровней аланинаминотрансферазы и креатинфосфокиназы и не оказывал значимого влияния на уровень креатинина крови. Считается, что при отсутствии значительных почечных или печеночных нарушений длительное применение низких доз колхицина является безопасным для пациентов с атеросклерозом [45]. У пациентов с хронической болезнью почек более 3а стадии рекомендуется избегать постоянной терапии колхицином [45]. Известно, что препарат, как и статины, способен провоцировать развитие миопатии, в связи с чем правомерен вопрос безопасности их совместного назначения пациентам с ИБС. Метаанализ крупных плацебо-контролируемых исследований показал, что у пациентов, получавших комбинированное лечение статинами и колхицином ($n=7136$), частота развития миотоксичности была

менее 1%, аналогично показателям группы плацебо (n=7052) [46]. Тем не менее в обзоре, опубликованном Американской кардиологической ассоциацией, наиболее предпочтительной предлагается комбинация колхицина с розувастатином [4, 47]. Таким образом, колхицин действует на многие противовоспалительные пути, что приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых событий, трансформации атеросклеротических бляшек и их уменьшению. В 2023 г. FDA одобрено использование данного препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Колхицин был включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 г., в частности для применения у пациентов с ИБС высокого риска (класс рекомендаций IIb) в рамках комплексной терапии [48-50]. Кроме того, с целью вторичной профилактики его применение предложено в обновленных рекомендациях Американской кардиологической ассоциации, Американской коллегии кардиологов и других профессиональных медицинских обществ по лечению хронической стабильной ишемической болезни сердца 2023 г. (класс рекомендаций IIb) [51] и в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами 2024 г. (класс рекомендаций IIa) [52]. Однако следует помнить, что для безопасного применения колхицина необходим тщательный мониторинг дозы пре-

парата, его лекарственных взаимодействий, а также контроль показателей крови [53].

Заклучение

Итак, недавние крупномасштабные клинические исследования в очередной раз подтвердили значимую роль воспаления в патогенезе атеротромботических осложнений. Вместе с тем продемонстрировано, что противовоспалительная терапия, в частности воздействующая на сигнальный путь NLRP3-инфламмосома/ИЛ-1 β /ИЛ-6, может стать перспективной стратегией лечения пациентов с атеросклерозом. Однако, есть опасения, что подавление иммунного ответа может спровоцировать рост частоты развития серьезных инфекционных осложнений, что и наблюдалось в исследовании CANTOS с канакинумабом.

В настоящее время доказана эффективность и безопасность низких доз колхицина в профилактике кардиальных осложнений, что свидетельствует о наступлении новой эры в терапии ССЗ. Вместе с тем необходимо продолжать дальнейшие исследования иммуномодулирующих стратегий, направленных на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
- 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076].
- Aukrust P, Halvorsen B, Yndestad A, et al. Chemokines and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(11):1909-19. DOI:10.1161/ATVBAHA.107.161240.
- Eniseeva ES, Protasov KV. Colchicine in patients with coronary heart disease: new possibilities in reduction of the residual inflammatory risk. *Siberian Medical Review*. 2021;(6):12-21. (In Russ.) [Енисеева Е.С., Протасов К.В. Колхицин у пациентов с ишемической болезнью сердца: новые возможности снижения остаточного воспалительного риска. Сибирское медицинское обозрение. 2021;(6):12-21]. DOI:10.20333/25000136-2021-6-12-21.
- Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2745-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehab221.
- Li Y, Zhang Y, Lu J, et al. Anti-inflammatory mechanisms and research progress of colchicine in atherosclerotic therapy. *J Cell Mol Med*. 2021;25(17):8087-94. DOI:10.1111/jcmm.16798.
- Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(5):443-51. DOI:10.5551/jat.RV17001.
- Abdужамалова NM, Karpov AM, Naumov VG. Modern concepts about the role of inflammation in atherosclerosis pathogenesis. *Therapist*. 2015;(4):57-61 (In Russ.) [Абдужамалова Н.М., Карпов А.М., Наумов В.Г. Современные представления о роли воспаления в патогенезе атеросклероза. *Терапевт* 2015;(4):57-61].
- Schwartz RS, Bayes-Genis A, Lesser JR, et al. Detecting vulnerable plaque using peripheral blood: inflammatory and cellular markers. *J Interv Cardiol*. 2003;16(3):231-42. DOI:10.1034/j.1600-0854.2003.8025.x.
- Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al; 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):1293-301. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00215-5.
- Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999;100(21):2124-6. DOI:10.1161/01.cir.100.21.2124.
- Nasonov EL, Popkova TV. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl 4):28-34 (In Russ.) [Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56 (Прил. 4):28-34]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-28-34.
- Ramírez Huaranga MA, Mínguez Sánchez MD, Zarca Díaz de la Espina MÁ, et al. What role does rheumatoid arthritis disease activity have in cardiovascular risk? *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018;14(6):339-45. DOI:10.1016/j.reuma.2017.03.013.
- 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.
- Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(5):937-42.
- Bedeković D, Bošnjak I, Bilić-Čurčić I, et al. Risk for cardiovascular disease development in rheumatoid arthritis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):291. DOI:10.1186/s12872-024-03963-3.
- Alexeeva E, Shingarova M, Dvoryakovskaya T, et al. Safety and efficacy of canakinumab treatment for undifferentiated autoinflammatory diseases: the data of a retrospective cohort two-centered study. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1257045. DOI:10.3389/fmed.2023.1257045.
- Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, et al. Inflammation as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2019;8(8):1109. DOI:10.3390/jcm8081109.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. DOI:10.1056/NEJMoa1707914.
- Andreotti F, Maggioni AP, Campaggi A, et al. Anti-inflammatory therapy in ischaemic heart disease: from canakinumab to colchicine. *Eur Heart J Suppl*. 2021;23(Suppl E):E13-E18. DOI:10.1093/eurheartj/soab084.
- Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al; CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752-62. doi:10.1056/NEJMoa1809798.

22. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30. DOI:10.1186/ar2383.
23. Samuel M, Tardif JC. Lessons learned from large Cardiovascular Outcome Trials targeting inflammation in cardiovascular disease (CANTOS, CIRT, COLCOT and LoDoCo2). *Future Cardiol*. 2021;17(3):411-4. DOI:10.2217/fca-2021-0027.
24. Chen T, Liu G, Yu B. Colchicine for Coronary Artery Disease: A Review. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:892588. DOI:10.3389/fcvm.2022.892588.
25. Kofler T, Kurmann R, Lehnick D, et al. Colchicine in Patients With Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):e021198. DOI:10.1161/JAHA.121.021198.
26. Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, 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.
27. Fiolet ATL, Silvis MJM, Opstal TSJ, et al. Short-term effect of low-dose colchicine on inflammatory biomarkers, lipids, blood count and renal function in chronic coronary artery disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237665. DOI:10.1371/journal.pone.0237665.
28. 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.
29. Opstal TSJ, Hoogeveen RM, Fiolet ATL, et al. Colchicine Attenuates Inflammation Beyond the Inflammasome in Chronic Coronary Artery Disease. A LoDoCo2 Proteomic Substudy. *Circulation*. 2020;142(20):1996-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050560.
30. Zhou Y, Liu Y, Zeng R, et al. 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.
31. Ceconi A, Vilchez-Tschischke JP, Mateo J, et al. Effects of Colchicine on Atherosclerotic Plaque Stabilization: a Multimodality Imaging Study in an Animal Model. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021;14(1):150-60. DOI:10.1007/s12265-020-09974-7.
32. Li W, Lin A, Hutton M, et al. Colchicine promotes atherosclerotic plaque stability independently of inflammation. *bioRxiv* [Preprint]. 2023:2023.10.03.560632. DOI:10.1101/2023.10.03.560632.
33. Schwarz N, Fernando S, Chen YC, 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.
34. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, et al. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 2):305-16. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.08.013.
35. 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.
36. 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.
37. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-47. DOI:10.1056/NEJMoa2021372.
38. Liuzzo G, Patrono C. Low-dose colchicine: a new tool in the treatment of chronic coronary disease? Comment on the low-dose colchicine (LoDoCo)2 trial. *Eur Heart J*. 2020;41(40):3880-1. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa782.
39. Mamedov MN, Kanorsky SG. International clinical research in cardiology (2010-2023). M.: *Cardioprogres*; 2024 (In Russ.) [Мамедов М.Н., Канорский С.Г. Международные клинические исследования в кардиологии (2010-2023 годы). М.: *Кардиопрогресс*; 2024].
40. Akl E, Sahami N, Labos C, 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.
41. Bytyçi I, Bajraktari G, Penson PE, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group; International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of colchicine in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(4):1520-8. DOI:10.1111/bcp.15041.
42. Banach M, Penson PE. Colchicine and Cardiovascular Outcomes: a Critical Appraisal of Recent Studies. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(7):32. DOI:10.1007/s11883-021-00932-5.
43. Tong DC, Quinn S, Nasis A, et al. Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;142(20):1890-900. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050771.
44. van Broekhoven A, Mohammadnia N, Silvis MJM, et al. The Effect of Years-Long Exposure to Low-Dose Colchicine on Renal and Liver Function and Blood Creatine Kinase Levels: Safety Insights from the Low-Dose Colchicine 2 (LoDoCo2) Trial. *Clin Drug Investig*. 2022;42(11):977-85. DOI:10.1007/s40261-022-01209-8.
45. 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.
46. Andreis A, Imazio M, Avondo S, et al. Adverse events of colchicine for cardiovascular diseases: a comprehensive meta-analysis of 14 188 patients from 21 randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021;22(8):637-44. DOI:10.2459/JCM.0000000000001157.
47. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468-e495. DOI:10.1161/CIR.0000000000000456.
48. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, 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):3227-37. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
49. Aldana-Bitar J, Golub IS, Moore J, et al. Colchicine and plaque: A focus on atherosclerosis imaging. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024;84:68-75. DOI:10.1016/j.pcad.2024.02.010.
50. Nidorf SM. Seeing Colchicine in a New Light: Repurposing Low-dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Clin Ther*. 2023;45(11):1029-33. DOI:10.1016/j.clinthera.2023.07.007.
51. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al; Peer Review Committee Members. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2023;148(9):e9-e119. DOI:10.1161/CIR.0000000000001168.
52. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;29(45):3415-37. DOI:10.1093/eurheartj/ehae177.
53. Moras E, Subramanian L, Romeo F, et al. Role of Colchicine in Cardiovascular Disorders. *Cardiol Rev*. 2024. DOI:10.1097/CRD.0000000000000723. Online ahead of print.

Сведения об Авторах/About the Authors

Абдузамалова Наргиз Магомедгусеновна [Nargiz M. Abduzhamalova]
eLibrary SPIN 6694-1340, ORCID 0009-0004-5446-3358

Мамедов Мехман Ниязиевич [Mehman N. Mamedov]
eLibrary SPIN 6631-9718, ORCID 0000-0001-7131-8049