

Н.Т. Ватутин^{1,2}, А.С. Смирнова^{1,2}, Е.О. Целикова¹¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра госпитальной терапии, г. Донецк, Украина²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, Украина

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОЛХИЦИНА

M.T. Vatutin^{1,2}, G.S. Smyrnova^{*1,2}, E.O. Tselikova¹¹M. Gorky Donetsk National Medical University, department of hospital therapy, Donetsk, Ukraine²V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery Donetsk, Ukraine

NEW POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE USING COLCHICINE

Резюме

В представленном обзоре литературы отражены вопросы фармакологических свойств и механизма действия колхицина. Авторами представлены результаты ряда научных работ, посвященных изучению эффекта колхицина на течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: колхицин, сердечно-сосудистые заболевания.

Abstract

The present review of the literature reflects issues of the colchicine's pharmacological properties and mechanism of action. The authors provided the results of a number of scientific studies dedicated to the effects of colchicine on the cardiovascular pathology.

Keywords: colchicine, cardiovascular disease.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-19-24

МІІ — фактор ингибирования миграции макрофагов, НІІ-1 — гипоксия-индуцибельный фактор-1, ІІБС — ишемическая болезнь сердца, ІІМ — инфаркт миокарда, ІІМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляции предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Актуальность

Несмотря на широкий арсенал лекарственных средств и лечебных методик, используемых при лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, прежде всего, ишемической болезни сердца (ИБС), сохраняется высокий риск различных осложнений, в основе которых лежит воспалительный фактор [1]. Вместе с тем научные достижения последних лет, в частности, связанные с использованием колхицина [2, 3], позволили разработать новый, более эффективный подход к лечению таких пациентов.

Полезные свойства колхицина — экстракта из растения *Colchicum autumnale* (безвременник осенний), известные ещё во времена Древней Греции, продолжают широко использоваться в современной медицине [4]. Одним из первых медицинских показаний

к назначению колхицина было лечение подагры. Несколько позже препарат стали успешно применять с целью профилактики амилоидоза и семейной средиземноморской лихорадки, а также лечения перикардита. В последние годы отмечается заметный интерес исследователей к изучению эффекта колхицина в лечении других ССЗ. Однако широкое применение препарата сдерживается не столько уровнем доказательности его эффективности, сколько определённым спектром побочных явлений, которые в большинстве своём имеют дозозависимый характер.

Фармакологические свойства и механизм действия колхицина

Колхицин является жирорастворимым лекарственным веществом, которое легко абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная плаз-

*Контакты. E-mail: a.smyrnova@mail.ru. Телефон: (8062) 385-05-17

менная концентрация препарата достигается через 1-2 ч после его приёма внутрь. В последующем колхицин частично деацетилируется в печени, после чего его метаболиты и сам препарат в неизменном виде экскретируются в жёлчь и кишечник, где проходят повторное всасывание. Превалирующая часть принятой дозы выводится почками и через кишечник [4]. Важно помнить, что колхицин подвергается интенсивному метаболизму в печени при участии системы цитохрома C-450, поэтому препараты, которые блокируют эту систему, могут существенно влиять на его фармакологический эффект.

Противовоспалительное действие колхицина реализуется посредством ряда механизмов. Прежде всего, под его влиянием происходит дезинтеграция микротубул нейтрофилов и ингибирование их миграции посредством хемотаксиса в зону воспаления [5, 6]. Установлено [7, 8], что колхицин также блокирует рецепторы P2X7 нейтрофилов. Это предотвращает перегруппировку их микротубул, индуцированную АТФ, высвобождение интерлейкина-1 β и последующую адгезию нейтрофилов в зоне воспаления [9, 10, 11]. Считается [12, 13], что в низких концентрациях колхицин подавляет инфламмасомо-зависимую активацию каспазы-1 NLRP3, которая представляет собой особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, способствующий запуску воспалительной реакции при ряде заболеваний, в том числе при сахарном диабете, атеросклерозе и аутоиммунных процессах.

Интересные данные получены в ходе исследования *in vitro* [14], где было показано, что колхицин предотвращает развитие митохондриальной и сократительной дисфункции миокарда, обусловленной фактором ингибирования миграции макрофагов (MIF), который является мощным провоспалительным цитокином. Несмотря на то, что механизмы, с помощью которых MIF влияет на сердечную функцию, выяснены не полностью, всё же предполагают, что он воздействует на архитектуру цитоскелета и может вызывать чрезмерную полимеризацию тубулина и активацию АМР-зависимой протеинкиназы.

Следует отметить и ещё один эффект колхицина. Препарат, связываясь с микротрубочками тромбоцитов, способен ингибировать вторую фазу их агрегации [15], хотя при длительном приёме колхицина (5 лет и более) в дозе 1-2 мг способность тромбоцитов продуцировать тромбоксан А2 всё же не нарушалась [16].

Особый интерес был вызван результатами работы *in vitro* [17], в ходе которой было показано, что добавление в нормоксическую клетку колхицина сопровождалось повышением уровня гипоксия-индуцибельного фактора-1 (hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)), в то время как его концентрация не изменялась в колхицин-резистентных клетках. Известно, что HIF-1 активируется в физиологически важных местах ре-

гуляции кислородных путей, обеспечивая быстрые и адекватные ответы на гипоксический стресс [18]. Появляется всё больше сведений о том, что активация HIF является мощным защитным фактором при ИБС [19]. При этом считается, что стратегия выбора терапии с целью повышения экспрессии HIF-1 может также способствовать ангиогенезу в ишемизированном миокарде. Кроме того, имеются данные, что HIF активно влияет на продукцию эритропоэтина, который защищает кардиомиоциты от апоптоза. Однако следует отметить, что неоднозначные подходы к стратегии регулирования HIF-1 при различных видах патологии не дают возможности давать чёткие практические рекомендации. Так, для предотвращения развития рака и лёгочной гипертензии необходимо тормозить активацию HIF, в то время как для лечения и предупреждения ИБС, болезни Паркинсона — стимулировать выработку этого фактора.

Открытие вышеописанных свойств колхицина вызвало среди исследователей массу живых дискуссий, среди которых центральное место занял вопрос возможного положительного эффекта препарата на течение ССЗ, что повело за собой проведение ряда экспериментальных и клинических работ.

Использование колхицина в лечении перикардита

До сравнительно недавнего времени терапия колхицином при идиопатическом перикардите была эмпирической, основанной на немногочисленных исследованиях со слабой доказательной базой. Однако уже в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2004 года колхицин был неожиданно одобрен в качестве препарата выбора для лечения рецидивирующего перикардита [20]. В последующем, результаты крупных исследований COPE, CORE и CORP подтвердили эффективность препарата при воспалении перикарда.

Так, в открытом одноцентровом рандомизированном исследовании COPE добавление колхицина к стандартной терапии острого перикардита с использованием аспирина или глюкокортикостероидов в 2 раза снижало риск развития рецидивирования заболевания [21]. Результаты исследования CORE по оценке эффективности и безопасности колхицина, назначенного при первом рецидиве перикардита, показали, что приём препарата, значительно снижая частоту последующих рецидивов заболевания, оказался эффективнее традиционной противовоспалительной терапии [22].

В исследовании CORP колхицин или плацебо назначали в дополнение к стандартному лечению перикардита (аспирин/ибупрофен — средства первого ряда, преднизолон — средство второго ряда). За 18 месяцев наблюдения рецидив перикардита развился у 24% больных, получавших колхицин, и у 55% больных в

группе плацебо ($p < 0,001$). Данное исследование показало несомненную эффективность и достаточную безопасность использования колхицина и для вторичной профилактики рецидивов перикардита [23].

В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании COPPS было показано [24], что назначение колхицина в дозе 1 мг 2р/сут в первый день, с последующим переходом на поддерживающую дозу 0,5 мг 2р/сут в течение месяца, ассоциировалось со снижением частоты развития постперикардитического синдрома в 2 раза. При этом, что немаловажно, частота побочных эффектов в группах колхицина и плацебо не различалась. Обычно базисная терапия данного синдрома включает нестероидные и стероидные противовоспалительные препараты, однако до настоящего времени не существовало фармакологических стратегий, которые бы обладали доказанной эффективностью в его профилактике.

Использование колхицина с целью вторичной профилактики ИБС

Известно, что стенка артерии, пораженная атеросклерозом, подвергается воздействию различных повреждающих факторов, что способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки. Вероятность развития отрицательных последствий такого повреждения в наибольшей степени имеется в бляшках с высоким содержанием липидов, в основании которых образуются новые сосуды, что поддерживает их исходную предрасположенность к нейтрофильной инфильтрации. Нейтрофилы, проникающие в интерстициальное пространство ткани бляшки, способны активироваться под воздействием содержимого её ядра, провоцируя подобным образом активную воспалительную ответную реакцию. Такая последовательность патофизиологических звеньев развития заболевания позволила предположить, что подавление функции нейтрофилов может приводить к снижению риска развития нестабильного состояния атеросклеротической бляшки, а, следовательно, и к снижению риска прогрессирования заболевания.

Поскольку колхицин обладает противовоспалительными свойствами, включающими подавление функции нейтрофилов, в 2013 г. было проведено исследование LoDoCo, в ходе которого оценивалась эффективность низких доз препарата у больных со стабильным течением ИБС. В этом исследовании пациенты с ангиографически доказанной стабильной ИБС на протяжении 2-х лет принимали колхицин в дозе 0,5 мг/сут в дополнение к стандартной терапии статинами и другими средствами, применяемыми с целью вторичной профилактики заболевания. Результаты этой работы продемонстрировали достоверное снижение частоты развития комбинированной конечной точки (острый коронарный синдром, остановка сердца, ишемический инсульт) на фоне приёма колхицина [25].

Использование колхицина в лечении инфаркта миокарда

Известно, что в генезе повреждений миокарда различной этиологии определённую роль играет воспаление. Так, в ряде исследований [26, 27] было установлено, что одной из причин функциональной недостаточности кардиомиоцитов являются дегенеративные изменения их сократительного аппарата вследствие текущего воспалительного процесса. Существуют данные, что провоспалительные пусковые механизмы играют значительную роль и в патогенезе инфаркта миокарда (ИМ) [28]. Имеются наблюдения [29], что даже в условиях реперфузии миокард у больных, страдающих ИМ с подъёмом сегмента ST (ИМпST), также повреждается в результате активации воспалительного процесса и оксидантного стресса, которые развиваются сразу же после восстановления кровотока в инфаркт-зависимой коронарной артерии.

В свете этих данных пристальное внимание привлекают недавно опубликованные в журнале «Circulation» результаты крупного пилотного исследования, цель которого заключалась в проверке гипотезы, что курс лечения колхицином может привести к снижению зоны повреждения миокарда при его ишемическом повреждении [30]. Выборку составили пациенты с ИМпST ≤ 12 ч от начала болевого приступа, которым было проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Больные были разделены на 2 группы: 1-й дополнительно к стандартному лечению назначали колхицин в дозе 5 мг/сут в течение 5 дн, 2-я группа получала плацебо. Результаты исследования показали снижение относительного размера инфарктной зоны у больных, получавших колхицин (13% и 19,8%, соответственно, $p = 0,034$), что свидетельствует о потенциальном положительном влиянии препарата. Однако авторы этой работы отмечают, что для подтверждения полученных данных необходимо проведение дальнейших, более масштабных исследований.

Интересно, что ещё в 2012 г. другими исследователями было отмечено [31], что приём колхицина с целью лечения подагры сопровождался снижением риска развития ИМ (1,2% и 2,6%, соответственно, $p = 0,03$). Параллельно проводилось относительно небольшое пилотное исследование, изучающее влияние колхицина в дозе 1мг/сут на уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и функцию тромбоцитов [32] по сравнению с плацебо у пациентов, перенесших острый коронарный синдром месяц тому назад. Результаты работы показали, что достоверной разницы ни в уровне СРБ, ни в функции тромбоцитов между группами обнаружено не было, что, возможно, было связано с давностью ишемической катастрофы. Поскольку роль воспалительного ответа особо значима в момент образования бляшки или её дестабилизации, а не после разрыва, то, по-видимому, имеет смысл назначать колхицин

в период острой ишемии и повреждения миокарда или же с целью вторичной профилактики.

Использование колхицина для профилактики рецидива фибрилляции предсердий

Широкая распространённость фибрилляции предсердий (ФП), поиск новых антиаритмических средств и высокий риск тромбоэмболических осложнений, особенно при постоянной форме заболевания, требуют новых подходов к медикаментозному лечению. Кроме того отмечено [33], что у ряда больных не удается обнаружить чёткую связь между возникновением аритмии и ишемией миокарда, являющейся наиболее частой её причиной. В этой связи в последние годы обсуждается вопрос о роли неишемических факторов, а в первую очередь — воспалительных процессов в патогенезе ФП. Так, выполнение радиочастотной катетерной абляции, которая является одним из основных подходов к лечению ФП в случаях выбора тактики сохранения синусового ритма, сопровождается запуском воспалительных процессов, которые оказывают влияние на риск развития рецидива ФП, особенно в ранние сроки после вмешательства.

С целью изучения эффективности применения колхицина для профилактики рецидива ФП после изоляции легочных вен недавно было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [34]. Результаты этой работы свидетельствовали о статистически значимом снижении риска развития рецидива ФП в ранние сроки после выполнения абляции при использовании низкой дозы колхицина в течение 3 мес., что авторы связали со снижением концентрации СРБ и интерлейкина-6. В дальнейшем этой же группой интервенционных кардиологов было проведено исследование 5А, в котором единственным предиктором 6-месячного периода без рецидивов ФП было отсутствие ранних (<6 нед) рецидивов аритмии после выполнения катетерной абляции [35]. В этом исследовании колхицин также снизил риск развития аритмии.

Помимо противовоспалительного эффекта, положительно влияющего на сохранение синусового ритма, колхицин, по-видимому, имеет и другие механизмы, играющие важную роль в снижении риска развития рецидивов ФП. Так, результаты одного из исследований *in vitro* показали [36], что индуцируемые потенциалы в предсердиях крыс во многом зависели от полимеризации актина и тубулина. Колхицин же, вызывающий чрезмерную полимеризацию тубулина [37], может таким образом предотвращать возникновение волн возбуждения.

Колхицин изначально продемонстрировал положительный эффект и в профилактике развития послеоперационной ФП, которая возникает у 40-65% пациентов, оперированных на открытом сердце, в

течение первых 5 дн. после вмешательства. Так, в субисследовании COPPS [38] назначение колхицина на 3-й постоперационный день сроком до 1 мес. ассоциировалось со снижением развития послеоперационной ФП на 45%. Однако результаты данной работы требовали дальнейших подтверждений. Получение ответов на многие интересующие вопросы ожидалось после проведения исследования COPPS-2, в котором послеоперационная ФП рассматривалась в качестве первичной конечной точки [39]. Однако по результатам исследования следовало, что применение колхицина не оказывало существенного влияния на риск развития ФП после кардиохирургического вмешательства, хотя и предупреждало возникновение постперикардитического синдрома.

Колхицин и ангиопластика

Несмотря на то, что ЧКВ является эффективным методом лечения ИБС, возникающий рестеноз коронарных артерий (КА) после этой процедуры является весьма серьёзной проблемой современной кардиологии [40]. По данным литературы его частота колеблется от 12 до 40% в зависимости от ангиографической и клинической ситуации [44]. При этом ключевыми компонентами рестеноза являются гиперплазия неointимы и локальное воспаление. Гипотетически предполагается, что назначение колхицина, обладающего антимитотическими и противовоспалительными свойствами, окажется эффективным в предупреждении его развития. Тем не менее, в работе O'Keefe JH Jr и соавт. [42] не было обнаружено статистически значимой разницы в возникновении рестеноза КА после проведения баллонной ангиопластики среди пациентов получавших колхицин и плацебо. Похожие результаты были получены в работе Freed M и соавт. [43].

Вместе с тем, назначение колхицина с целью профилактики рестеноза оказалось весьма эффективным у пациентов после стентирования КА. Так, в недавно закончившемся исследовании [44] колхицин назначался пациентам, страдающим сахарным диабетом с имплантированным непокрытым стентом. Его результаты показали, что на фоне приёма колхицина частота коронарного рестеноза снизилась в 2 раза. Авторы предположили, что расхождения с предыдущими работами вызваны различиями в механизмах рестеноза КА после проведения баллонной ангиопластики и стентирования.

Колхицин в лечении хронической сердечной недостаточности

Известно, что активация воспалительных процессов играет немаловажную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), усиливая апоптоз клетки, вызывая её дисфункцию и фиброз [45]. В связи с этим появляются гипотезы о возможной эффективности препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами.

тельным действием в лечении таких больных. В частности, недавно завершилось одноцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовали пациенты со стабильной ХСН и нормальной систолической функцией ЛЖ [46]. В этой работе больным на протяжении 6 мес. в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности назначали колхицин в дозе 0,5 мг 2 р/сут или плацебо. Результаты исследования показали, что на фоне приёма препарата достоверно больше снизились уровни СРБ и интерлейкина-6, однако существенной разницы в функциональном статусе пациентов не наблюдалось. При этом следует отметить, что приём колхицина не сопровождался развитием каких-либо серьёзных осложнений.

Результаты этого исследования вызвали весьма оживлённую научную дискуссию. Так, в журнале «Heart Failure» Американской коллегии кардиологов был опубликован их подробный анализ [47]. В частности, его авторы связали отсутствие изменений в функциональном статусе пациентов с целым рядом причин.

Во-первых, в исследование были включены лишь пациенты с лёгким или умеренным нарушением толерантности к физической нагрузке, что выявлялось при проведении тредмил-теста. Авторы дискуссионной статьи также отмечают, что по их наблюдениям у аналогичных пациентов, принимающих другой противовоспалительный препарат (анакинра), наибольшее улучшение функционального статуса произошло именно у лиц с исходно более выраженной ХСН. Поэтому они предположили, что включение в исследование пациентов с более тяжёлым функциональным классом ХСН, возможно, дало бы другие результаты.

Во-вторых, несмотря на то, что приём колхицина в анализируемой работе сопровождался достоверным снижением уровня СРБ, его концентрация оставалась все ещё заметно повышенной в период всего наблюдения больных, что позволило предположить неполное торможение воспалительного процесса.

Подводя итог, можно утверждать, что изучение влияния колхицина на течение различной кардиоваскулярной патологии привлекает всё больше и больше внимания исследователей. В дополнение к уже существующим показаниям к назначению этого препарата открываются новые потенциальные возможности его использования. Однако для оценки эффективности, а главное — безопасности длительного применения колхицина необходимо проведение дальнейших исследований.

А

Список литературы:

- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 404-41. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.027.
- Primates P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12:103. doi:10.1186/1471-2474-12-103.
- Gow P. Treating Gout in Patients With Comorbidities. *Int J Clin Rheumatol*. 2011; 6: 625-633. doi:10.2217/ijr.11.63
- Deftereos S, Giannopoulos G, Papoutsidakis N. Colchicine and the Heart: Pushing the Envelope. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(20): 1817-1825. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.726.
- 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): 1288-1295. doi:10.1038/bjp.2008.20.
- Алекберова З.С., Барскова В.Г. Колхицин в ревматологии — вчера и сегодня. Будет ли завтра? *Современная ревматология*. 2010; 4(2):25-29. doi:10.14412/1996-7012-2010-598.
- Marques-da-Silva C, Chaves M, Castro N, Coutinho-Silva R, Guimaraes M. 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.
- Майданник В.Г. Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (синдром Маршалла) у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013; 3: 63-74.
- 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.
- 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.
- Cotran RS, Mayadas-Norton T. Endothelial adhesion molecules in health and disease. *Pathol Biol (Paris)*. 1998; 46(3): 164-70.
- Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, Akira S. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013; 14: 454-460. doi:10.1038/ni.2550.
- 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.
- Preau S, Montaigne D, Modine T, Fayad G, Koussa M, Tardivel M, Durocher A, Saulnier F, Marechal X, Neviere R. Macrophage migration inhibitory factor induces contractile and mitochondria dysfunction by altering cytoskeleton network in the human heart. *Crit Care Med*. 2013; 41(7): 125-33. doi:10.1097/CCM.0b013e31827c0d8c
- Menche D, Israel A, Karparkin S. Platelets and Microtubules. Effect of colchicine and D₂O on platelet aggregation and release induced by calcium ionophore A23187. *J Clin Invest*. 1980; 66(2): 284-291.
- Micha Levy, Amiram Eldor, Ester Zylber-Katz, Marcel Ellakim. The effect of long-term colchicine therapy in patients with recurrent polyserositis on the capacity of blood platelets to synthesize thromboxane A₂. *Br J Clin Pharmacol*. 1983; 16: 191-194.
- Yun-Jin Jung, Jennifer S. Isaacs, Sunmin Lee, Jane Trepel, Len Neckers. Microtubule Disruption Utilizes an NFB-dependent Pathway to Stabilize HIF-1 Protein. *The Journal of biological chemistry*. 2003; 278(9): 7445-7452. doi:10.1074/jbc.M209804200.
- Серебровская ТВ. Гипоксия+индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания (обзор). *Український пульмонологічний журнал*. 2005; 3: 77-81.

19. Щербак НС, Галагудза ММ, Шляхто ЕВ. Роль индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) в реализации цитопротективного эффекта ишемического и фармакологического посткондиционирования. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 11(115): 70-75. doi:10.15829/1560-4071-2014-11-70-75.
20. Maisch B, Seferovic P, Ristic A, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, Tomkowski WZ, Thiene G, Yacoub MH. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2004; 25(7): 587-610.
21. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demichelis B, Pomari F, Moratti M, Gaschino G, Giammaria M, Ghisio A, Belli R, Trincherо R. Colchicine in Addition to Conventional Therapy for Acute Pericarditis. Results of the COLchicine for acute PEricarditis (COPE) Trial. *Circulation*. 2005; 112: 2012-2016.
22. Imazio M., Bobbio M., Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, Ghisio A, Belli R, Trincherо R. Colchicine as First-Choice Therapy for Recurrent Pericarditis. Results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) Trial. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1987-1991.
23. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, Trincherо R, Spodick DH, Adler Y. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011; 155(7): 409-414. doi:10.7326/0003-4819-155-7-20110040-00359.
24. Imazio M, Trincherо R, Brucato A, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, Ferrua S, Maestroni S, Zingarelli E, Barosi A, Simon C, Sansone F, Patrini D, Vitali E, Ferrazzi P, Spodick DH, Adler Y. COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2010; 31(22): 2749-54. doi:10.1093/eurheartj/ehq319.
25. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 404-410. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.027.
26. Frangogiannis NG. Regulation of the Inflammatory Response in Cardiac Repair. *Circ Res*. 2012; 110: 159-173. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243162.
27. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11(5): 255-265. doi:10.1038/nrcardio.2014.28.
28. Folmes CD, Clanachan AS, Lopaschuk GD. Fatty acid oxidation inhibitors in the management of chronic complications of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2005; 7(1): 63-70.
29. Парнес ЕЯ, Гаврилов СА. О возможностях использования лорноксикама у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2011; 3: 23-28.
30. Deftereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, Alexopoulos N, Filippatos G, Papatouidakis N, Sianos G, Goudevenos J, Alexopoulos D, Pyrgakis V, Cleman MW, Manolis AS, Tousoulis D, Lekakis J. Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Circulation*. 2015; 132(15): 1395-403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611.
31. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, Keenan RT, Shah B, Greenberg JD, Cronstein BN, Sedlis SP, Pillinger MH. 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.
32. Raju NC, Yi Q, Nidorf M, Fagel ND, Hiralal R, Eikelboom JW. Effect of colchicine compared with placebo on high sensitivity C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome or acute stroke: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 33: 88-94. doi: 10.1007/s11239-011-0637-y.
33. Узун ДЮ. Связь системного воспаления и постимплантационной фибрилляции предсердий у больных пожилого возраста с имплантированным двухкамерным водителем сердечного ритма. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2015; 1(37): 1-7.
34. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, Panagopoulou V, Kaoukis A, Raisakis K, Bouras G, Angelidis C, Theodorakis A, Driva M, Doudoumis K, Pyrgakis V, Stefanadis C. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1790-6. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.031.
35. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Hutchinson MD, Cooper J, Russo AM, Verdino R, Gerstenfeld EP. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4(1): 11-4. doi:10.1161/CIRCEP.110.955393.
36. Kamkin A, Kirischuk S, Kiseleva I. Single mechano-gated channels activated by mechanical deformation of acutely isolated cardiac fibroblasts from rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010; 199: 277-92. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02086.x.
37. Kamkin A, Kiseleva I, Wagner KD, Scholz H, Theres H, Kazanski V, Lozinsky I, Günther J, Isenberg G. Mechanically induced potentials in rat atrial fibroblasts depend on actin and tubulin polymerisation. *Pflugers Arch*. 2001; 442: 487-97. 47.
38. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, Simon C, Zingarelli E, Barosi A, Sansone F, Patrini D, Vitali E, Trincherо R, Spodick DH, Adler Y. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation*. 2011; 124: 2290-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153.
39. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, Caforio AL, Cemin R, Chirillo F, Comoglio C, Cugola D, Cumetti D, Dyrda O, Ferrua S, Finckelstein Y, Flocco R, Gandino A, Hoit B, Innocente F, Maestroni S, Musumeci F, Oh J, Pergolini A, Polizzi V, Ristic A, Simon C, Spodick DH, Tarzia V, Trimboli S, Valenti A, Belli R, Gaita F. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312(10): 1016-23. doi:10.1001/jama.2014.11026.
40. Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, Quax PH. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 9(1): 53-62. doi:10.1038/nrcardio.2011.132.
41. Katsaros KM, Kastl SP, Zorn G. Increased Restenosis Rate After Implantation of Drug-Eluting Stents in Patients With Elevated Serum Activity of Matrix Metalloproteinase-2 and -9. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2010; 3(1): 90-97.
42. O'Keefe JH Jr, McCallister BD, Bateman TM. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19(7): 1597-600.
43. Freed M, Safian RD, O'Neill WW. Combination of lovastatin, enalapril, and colchicine does not prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 1185-8.
44. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, Panagopoulou V, Driva M, Hahalis G, Pyrgakis V, Alexopoulos D, Manolis AS, Stefanadis C, Cleman MW. Colchicine treatment for prevention of bare-metal stent restenosis in diabetics. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1679-85. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.055.
45. Hofmann U, Frantz S. How can we cure a heart 'in flame'? A translational view on inflammation in heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2013; 108: 356. doi:10.1007/s00395-013-0356-y.
46. Deftereos S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, Bouras G, Raisakis K, Kossyvakis C, Karageorgiou S, Papadimitriou C, Vastaki M, Kaoukis A, Angelidis C, Pagoni S, Pyrgakis V, Alexopoulos D, Manolis AS, Stefanadis C, Cleman MW. Anti-inflammatory 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.
47. Van Tassel B, Canada J, Arena R, Abbate A. Colchicine in Stable Chronic Heart Failure. *JCHF*. 2014; 2(5): 538. doi:10.1016/j.jchf.2014.04.009

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов