

КЛІНІЧНІ ДОКАЗИ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КОЛХІЦИНУ ПАЦІЄНТАМИ ІЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМИ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В. К. Тащук, Р. А. Бота

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Мета роботи – проаналізувати дані світової літератури стосовно механізмів впливу протизапальної терапії колхіцином на прогноз пацієнтів з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (АССЗ) з оцінкою результатів проведеного пошуку.

Висновок. Сучасні дослідження показали, що колхіцин, як протизапальний препарат, стає цінним, безпечним і економічно вигідним засобом у вторинній профілактиці АССЗ.

Ключові слова:

колхіцин, протизапальний препарат, атеросклероз, запалення, біомаркери, ішемічна хвороба серця.

Клінічна та експериментальна патологія 2022. Т.21, №4 (82). С. 71-77.

DOI:10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.11

E-mail: vtashchuk@ukr.net

CLINICAL EVIDENCE OF THE FEASIBILITY OF COLCHICINE USE IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASES (LITERATURE REVIEW)

V. K. Tashchuk, R. A. Bota

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Objective – to analyze the world literature data concerning the influence mechanisms of anti-inflammatory therapy with colchicine on the prognosis of patients with atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) with an assessment of the conducted search in the bibliographic databases MEDLINE/PubMed, Scopus, ClinicalTrials, including studies published until September 2022 by keywords «colchicine», «inflammation», «atherosclerosis», «biomarkers», «coronary artery disease», «acute coronary syndrome».

Conclusion. Modern studies have shown that colchicine as an anti-inflammatory drug becomes a valuable, safe and cost-effective means in the secondary prevention of ASCVD.

Key words:

colchicine, anti-inflammatory drug, atherosclerosis, inflammation, biomarkers, coronary artery disease.

Clinical and experimental pathology 2022. Vol.21, № 4 (82). P. 71-77.

Вступ

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ) є однією з провідних причин передчасної смерті та інвалідності в усьому світі і в Україні, що спричиняє значне фінансове навантаження на пацієнтів та систему охорони здоров'я [1]. Сучасні методи лікування спрямовані в основному на зниження рівня холестерину у крові, пригнічення агрегації тромбоцитів та контроль факторів ризику. Незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, ризик виникнення ранніх повторних серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) в її гострих і хронічних формах залишається високим, що потребує більш ефективного підходу до лікування пацієнтів із цією патологією [2]. Аналіз даних за останні роки показує, що запалення відіграє ключову роль на різних стадіях атеросклерозу: від утворення бляшок до розриву. Тому протестовано низку протизапальних стратегій для пом'якшення запального процесу

при АССЗ [3]. Можливість того, що протизапальна терапія канакінумабом може покращити серцево-судинні результати, висвітлено в дослідженні Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS), за участі пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та підвищеним вихідним рівнем високочутливого С-реактивного білка (вч-СРБ). Результати показали, що ризик повторних серцево-судинних подій був нижчим серед тих, хто отримував канакінумаб, ніж серед тих, хто отримував плацебо. Однак через спостережуване збільшення кількості смертей, пов'язаних з інфекціями, та фармакоеконічності ефективності, обмеженої лише пацієнтами з високим ризиком, широке застосування канакінумабу не знайшло поширення в сучасній клінічній практиці [4]. За даними дослідження Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT), інший протизапальний препарат метотрексат не зміг зменшити серцево-судинні події у пацієнтів із цукровим діабетом і стабільною ІХС,

тоді як VI-204, моноклональні антитіла, спрямовані на модифікований епітоп AроВ-100, не призвели до зниження біохімічних та візуалізуючих маркерів запалення [5].

Отже, після довгої серії нейтральних і дещо невтішних результатів досліджень із переважно новими фармакотерапевтичними засобами, ідея використання колхіцину, добре відомого протизапального препарату [6], стимулювала нові дослідницькі зусилля для апробації його у вторинній профілактиці.

Мета роботи

Проаналізувати дані світової літератури стосовно механізмів впливу протизапальної терапії колхіцином на прогноз пацієнтів з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (АССЗ) з оцінкою результатів.

Основна частина

Пошук здійснено у бібліографічних базах даних MEDLINE/PubMed, Scopus, ClinicalTrials, включаючи дослідження, опубліковані до вересня 2022 року за ключовими словами «colchicine», «inflammation», «atherosclerosis», «biomarkers», «coronary artery disease», «acute coronary syndrome».

Фармакологія колхіцину

Колхіцин – трициклічний ліпофільний алкалоїд із протизапальною дією. Протизапальну дію колхіцину використовували протягом тривалого часу для лікування та запобігання спалахів подагри. У середині та наприкінці 20-го століття визнано його здатність запобігати запаленню і захворюванням нирок при сімейній середземноморській лихоманці та зменшувати частоту рецидивів перикардиту. В останні десятиліття досліджено властивості колхіцину у вторинній профілактиці АССЗ [7]. Дія колхіцину при такому широкому спектрі патологічних станів обумовлена його здатністю пригнічувати вроджені імунні реакції, спільні для всіх. Однак специфічні механізми, за допомогою яких колхіцин впливає на кожне захворювання, до кінця не вивчені.

Незважаючи на доведені переваги колхіцину, клініцисти часто неохоче призначають його через занепокоєння щодо ранньої шлунково-кишкової непереносимості та потенційно серйозних побічних ефектів, які є результатом застарілого підходу до лікування спалахів подагри з використанням стратегії титрування, яка призводила до передозування при спробі отримати полегшення гостроти болю.

Щоб допомогти клініцистам впевнено використовувати низькі дози колхіцину для вторинної профілактики АССЗ, доцільно розглянути та оновити фармакодинаміку, біологічні ефекти, ефективність, толерантність та безпеку низьких доз колхіцину, ґрунтуючись на сучасній практиці великих рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) та метааналізів у пацієнтів з ІХС.

Поточні дослідження колхіцину при хронічній ІХС

Підвищення рівня маркерів запалення, включаючи вч-СРБ, передбачає майбутні АССЗ [8]. На сьогодні вважають, що рівень вч-СРБ, що перевищує або

дорівнює 2 мг/л, можна розглядати, як запальну відповідь [9]. У 2006 році Nidorf et al. вивчали вплив колхіцину на рівні біомаркерів системного запалення у хворих на стабільну ІХС. Проведено відкрите, неконтрольоване дослідження регулярного застосування колхіцину в низьких дозах (0,5 мг на добу) за участі 64 хворих зі стабільною ІХС, які мали підвищений рівень вч-СРБ 2,0 мг/л, незважаючи на терапію аспірином та статинами [10]. У групі пацієнтів, які отримували колхіцин, спостерігалось зниження рівня вч-СРБ після 4 тижнів лікування порівняно з плацебо; 70% хворих досягли рівня вч-СРБ 2,0 мг/л порівняно з 15% у групі плацебо. У 2013 році Nidorf et al. проведено більш масштабне перспективне РКД Low-Dose Colchicine (LoDoCo) для вторинної профілактики АССЗ. [11]. Зокрема, 532 пацієнти зі стабільною ІХС були випадковим чином розподілені на групи для прийому колхіцину 0,5 мг на добу або без застосування колхіцину та спостерігалися в середньому впродовж 3 років. Кінцева точка дослідження – поєднання ГКС, некардіоеMBOLІчного ішемічного інсульту або зупинки серця поза лікарнею. При лікуванні колхіцином спостерігали значне зниження ризику розвитку поєднаної кінцевої точки порівняно з групою без колхіцину (5,3% проти 16,0% відповідно; відношення ризиків (ВР) 0,33; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,18-0,59; $p < 0,001$). Ця різниця здебільшого була обумовлена зниженням ризику ГКС на 72%, причому більше половини епізодів пов'язано зі зменшенням епізодів нестабільної стенокардії. У дослідженні висунуто гіпотезу, що ефект колхіцину обумовлений його здатністю пригнічувати запалення та запобігати дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Проте вихідний рівень вч-СРБ не оцінювався [12]. У 2020 році були опубліковані результати дослідження LoDoCo2 [13, 14], що показали значне зниження кількості несприятливих АССЗ у пацієнтів із хронічною ІХС, які отримували колхіцин. Це було багатоцентрове дослідження 5522 хворих (85% чоловіків), у яких оцінювали толерантність до колхіцину після 30-денного періоду тестування, перш ніж вони були рандомізовані в групи колхіцину в дозі 0,5 мг на добу та плацебо. Первинною поєднаною кінцевою точкою була серцево-судинна смерть, ішемічний інсульт, спонтанний ІМ та зумовлена ішемією реваскуляризація. Через 28,6 місяців у групі, яка отримувала колхіцин, спостерігали нижчу частоту первинних і ключових вторинних кінцевих точок – 6,8% у групі колхіцину та 9,6% – у групі плацебо (ВР 0.69; 95% ДІ 0.57-0.83; $p < 0.001$) [15]. Ступінь, у якій ефекти колхіцину пов'язані зі змінами запального процесу, неможливо було визначити в основній когорті LoDoCo2, оскільки рівень вч-СРБ також не визначали. У субдослідженні LoDoCo2, що включало 174 пацієнти з ГКС в анамнезі більше 6 місяців, оцінювався рівень різних біомаркерів на початку та після 30 днів прийому колхіцину у дозі 0,5 мг 1 раз на добу разом з оптимальною медикаментозною терапією. Пацієнти з рівнем вч-СРБ більше 10 мг/л виключені з дослідження. Продемонстровано, що лікування колхіцином значно знижувало рівень вч-СРБ,

пов'язаних з інфламасомою NLRP3 цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-18) та біомаркерів дегрануляції нейтрофілів, таких як мієлопероксидаза. Однак важливо відзначити, що це додаткове дослідження проводили лише у пацієнтів, які отримували колхіцин і не мали паралельної контрольної групи. Довгострокове застосування колхіцину в межах основного дослідження LoDoCo2 не пов'язане зі значними відмінностями у показниках госпіталізації стосовно інфекції, пневмонії або шлунково-кишкових захворювань, проте у групі колхіцину спостерігалось статистично значуще збільшення смертності від інших не серцевих захворювань (ВР 1,51; 95% ДІ 0,99-2,31) [16].

Отже, у дослідженнях LoDoCo та LoDoCo2 вперше були отримані вражаючі результати, які довели можливість зниження ризику АССЗ, включаючи серцево-судинну смертність та повторний ГКС, у пацієнтів із хронічною ІХС за допомогою низької дози колхіцину.

Колхіцин при гострому коронарному синдромі

У кількох клінічних дослідженнях вивчався вплив колхіцину при ГКС. Протизапальні його властивості в умовах ГКС підтверджено Deftereos et al [17] у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, засвідчивши, що у пацієнтів із ІМ з елевациєю сегмента ST (STEMI) введення колхіцину після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) з навантажувальною дозою 2 мг (1,5 мг + 0,5 мг через одну годину), з подальшим прийомом 0,5 мг двічі на день протягом 5 днів, помітно пригнічувало рівні біомаркерів, що відображають запальну реакцію після ІМ, зокрема, кількість нейтрофілів і вміст СРБ, які були пов'язані з розміром інфаркту, що, у свою чергу, безпосередньо пов'язано з прогнозом. Крім того, у підгрупі пацієнтів, яким проводили магнітно-резонансну томографію серця, лікування колхіцином з 6-го по 9-й день після ІМ пов'язане з меншим розміром інфаркту та зниженням вивільнення біомаркерів [18]. Однак не було показано, що короткострокове (1 місяць) лікування колхіцином знижує рівні вч-СРБ у пацієнтів із ГКС. У 2012 році обстеження хворих, які нещодавно перенесли ГКС та ішемічний інсульт, не показало зниження рівня вч-СРБ, також не було різниці у функції тромбоцитів, оціненої за їх агрегацією, після 30-денного лікування колхіцином. Дослідження The Value of colchicine in the treatment of patients with acute myocardial infarction and inflammatory response (COLIN) [19], опубліковане у 2017 році, не продемонструвало різниці в пікових рівнях вч-СРБ після 1 місяця лікування колхіцином у пацієнтів зі STEMI. Нарешті, у дослідженні The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCo-MI) у 2019 році [20], в якому перевіряли здатність низьких доз колхіцину знижувати рівень вч-СРБ та ІЛ-6 через 30 днів після гострого ІМ, як показано, що колхіцин суттєво не знижував рівень вч-СРБ до < 2 мг/л та ІЛ-6 проти плацебо [21].

Дослідження CoLchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT), опубліковане наприкінці 2019 року, стало першим великим багаточетовим дослідженням, у якому вивчався ефективність Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 4 (82)

колхіцину для вторинної профілактики АССЗ. Воно включало 4755 пацієнтів, які нещодавно перенесли ІМ (менше місяця); з них 2366 пацієнтів одержували колхіцин у дозі 0,5 мг на добу, 2379 – рандомізовані до групи плацебо. Тривалість спостереження становила 4 роки. У пацієнтів, які отримували колхіцин, відмічено зниження частоти серцево-судинних подій (поєднання серцево-судинної смерті, зупинка серцевої діяльності з успішною реанімацією, ІМ, інсульту, термінової госпіталізації з приводу стенокардії) на 23% (5,5% проти 7,1%; ВР 0,77, 95% ДІ 0,61-0,96; p=0,02). Результат був здебільшого зумовлений зниженням частоти інсульту та терміновою госпіталізацією з приводу стенокардії, що призвела до коронарної реvascularизації без впливу на серцево-судинну смертність (ВР 0,84; 95% ДІ 0,46-1,52) або рецидивуючий ІМ (ВР 0,91; 95% ДІ 0,68-1,21) [22]. Більше того, нещодавній субаналіз показав, що ранній початок прийому колхіцину (0-3 дні) після ІМ призводить до зниження ризику первинної поєднаної кінцевої точки на 48% (95% ДІ 0,32-0,84; p=0,007) на відміну групи хворих, лікування яких починалося з 4-7 днів (ВР 0,96, 95% ДІ 0,53-1,75; p=0,896) або після 8 днів (ВР 0,82, 95% ДІ 0,61-1,11; p = 0,2) [23].

Проте кардіопротекторні ефекти колхіцину щодо клінічних результатів пацієнтів із ГКС не були продемонстровані у нещодавно опублікованому дослідженні Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome (COPS) (2020). Це австралійське дослідження, в якому брала участь набагато менша когорта з 795 пацієнтів із ГКС [24], що були рандомізовані до групи колхіцину (0,5 мг двічі на день протягом першого місяця, потім 0,5 мг щодня протягом 11 місяців) або плацебо. Первинна кінцева точка – смертність від усіх причин, ГКС, ургентна реvascularизація, внаслідок ішемії та інсульту. Під час 365-денного спостереження не виявлено статистично достовірних відмінностей між двома групами щодо частоти виникнення серцево-судинних ускладнень. Також спостерігали тенденцію до зростання смертності від усіх причин (8 проти 1, (Log-rank test; p=0,017)), в основному через більшу кількість смертей від інших, не серцевих причин (5 проти 0, (Log-rank test; p=0,024)) у групі колхіцину, чого не спостерігали у більшому дослідженні COLCOT [15]. Також на Європейському конгресі кардіологів (ESC 2021) були повідомлені результати РКД Colchicine for Left Ventricular Remodeling Treatment in Acute Myocardial Infarction (COVERT-MI), що не показали ефективності колхіцину за розміром зони інфаркту та виявили несподіване триразове збільшення утворення тромбу лівого шлуночка у групі колхіцину, що вимагає подальших досліджень у цій групі пацієнтів. Залишається незрозумілим, чи це справжній сигнал, чи випадкова знахідка, що вимагає ретельної оцінки в майбутніх клінічних випробуваннях [25].

Ефекти колхіцину після черезшкірного коронарного втручання

Рестеноз коронарної артерії після проведення ЧКВ залишається серйозним ускладненням.

Рестеноз включає запалення та неоінтимальну гіперплазію. Оскільки колхіцин має протизапальні властивості, то може відігравати певну роль у запобіганні рестенозу після ЧКВ. Ефекти колхіцину при балонній ангіопластиці та стентуванні проаналізовано у кількох клінічних дослідженнях. Перше дослідження, що включало 197 пацієнтів, яким була виконана балонна ангіопластика, опубліковане в 1992 р., не виявило користі від застосування колхіцину у дозі 0,6 мг на добу для зменшення ризику рестенозу судин при наступній ангіографії коронарних артерій через 6 місяців. Відкрите пілотне дослідження 50 пацієнтів також показало, що колхіцин у дозі 0,6 мг двічі на день (на додаток до ловастатину та еналаприлу) не впливав на частоту рестенозів після балонної ангіопластики. В обох дослідженнях діарея, пов'язана з колхіцином, траплялася частіше [26]. Перспективне рандомізоване клінічне дослідження, опубліковане у 2013 р., за участі 196 пацієнтів із діабетом, яким були встановлені металеві стенти, показало значну користь для пацієнтів, що отримували 6-місячний курс колхіцину 0,5 мг двічі на день і ангіографічно продемонструвало частоту рестенозу стента 16% у групі колхіцину порівняно з 33% у контрольній групі ($p=0,007$; відношення шансів: 0,38, 95% ДІ: 0,18-0,79) [27]. Ці суперечливі результати потенційно обумовлені тим, що колхіцин зменшує неоінтимальну гіперплазію, опосередковану клітинами гладких м'язів, не впливаючи на еластичну віддачу стінки судини, що є переважним ефектом після ізольованої балонної ангіопластики.

Нещодавно проведено дослідження COLCHICINE-PCI (2020), що включало використання сучасних стентів зі спеціальним лікарським покриттям, вивчало вплив колхіцину на зменшення вторинного пошкодження судин та запалення після ЧКВ. Пацієнтам, яким проведено ЧКВ з приводу гострого і хронічного коронарного синдрому, призначали загальну передпроцедурну дозу 1,8 мг колхіцину. Не виявлено відмінностей у первинному результаті пошкодження міокарда, що визначалося серцевим тропоніном, між групами лікування. Проте аналіз біомаркерів запалення виявив значне зниження циркулюючих рівнів IL-6 та вч-СРБ через 24 години після процедури ЧКВ у групі лікування колхіцином, підкреслюючи його потенціал для зменшення гострого запалення. Це клінічно важливо, оскільки підвищені біомаркери запалення після ЧКВ пов'язані з підвищеним ризиком рестенозу стента. Крім того, системне запалення під час ЧКВ може збільшити кількість небажаних подій, включаючи виникнення рестенозу судин, тромбоз стенту, раптову серцеву смерть та реваскуляризацію ураженої ділянки вже через 30 днів після ЧКВ [28].

Результати систематичних оглядів і метааналізу ефективності колхіцину у пацієнтів із ІХС

У систематичному огляді McKnight et al. (2021), що включає 9 рандомізованих досліджень, оцінювали ефективність застосування колхіцину у пацієнтів із ГКС. Колхіцин знижував частоту великих серцево-

судинних подій при застосуванні у дозі 0,5 мг щодня в середньому протягом 22,6 місяців, проте він був неефективним у дослідженнях тривалістю 30 днів або менше [29].

На ESC 2021 / Juan Carlos Kaski були оприлюднені результати мета аналізу [15], що містили 5 РКД (включаючи COLCOT, COPS, LoDoCo і LoDoCo2), у яких взяли участь 11816 пацієнтів із гострими та хронічними формами ІХС. Первинна поєднана кінцева точка спостерігалася у 578 пацієнтів. Колхіцин знижував ризик розвитку первинної поєднаної кінцевої точки на 25% (ВР 0,75, 95% ДІ 0,61-0,92; $p = 0,005$), ІМ на 22% (ВР 0,78, 95% ДІ 0,64-0,94; $p = 0,01$), інсульту на 46% (ВР 0,54, 95% ДІ 0,34-0,86; $p=0,009$) та ЧКВ коронарних артерій на 23% (ВР 0,77, 95% ДІ 0,66-0,90; $p<0,001$) [11, 13, 15, 22, 24]. Отже, низькі дози колхіцину у поєднанні з сучасним лікуванням антиагрегантами та гіполіпідемічною терапією знижували серцево-судинні наслідки у пацієнтів з ІХС.

Висновок

Зростаюча кількість доказів ефективності застосування протизапального препарату колхіцину у пацієнтів із гострими та хронічними коронарними синдромами свідчить, що колхіцин здатний уповільнювати прогресування атеросклерозу шляхом обмеження зростання бляшок, зниження ризику нестабільності атероми та рестенозу коронарної артерії після стентування; особливо при застосуванні препарату у дозі 0,5 мг щодня разом з оптимальною медикаментозною терапією.

Список літератури

- Butt AK, Cave B, Maturana M, Towers WF, Khouzam RN. The Role of Colchicine in Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 29];46(3):100690. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146280620301675?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100690
- Lázaro AMP, Blanco-Colio LM, Peláez JAF, Tuñón J. Anti-Inflammatory Drugs in Patients with Ischemic Heart Disease. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 27];10(13):2835. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268779/pdf/jcm-10-02835.pdf> doi: 10.3390/jcm10132835
- Ullah W, Haq S, Zahid S, Gowda SN, Ottman P, Saleem S, et al. Safety and Efficacy of Colchicine in Patients with Stable CAD and ACS: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(6):659-68. doi: 10.1007/s40256-021-00485-7
- Biasucci LM, Pedicino D, Liuzzo G. Promises and challenges of targeting inflammation to treat cardiovascular disease: the post-CANTOS era. *Eur Heart J*. 2020;41(23):2164-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehz586
- Ridker PM. From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic: Will All Atherosclerosis Patients Soon Be Treated With Combination Lipid-Lowering and Inflammation-Inhibiting Agents? *Circulation*. 2020;141(10):787-9. doi: 10.1161/circulationaha.119.045256
- D'Amario D, Cappetta D, Cappannoli L, Princi G, Migliaro S, Diana G, et al. Colchicine in ischemic heart disease: the good, the bad and the ugly. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(10):1531-42. doi: 10.1007/s00392-021-01828-9
- Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2745-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehab221

8. Angelini F, Bocchino PP, Imazio M. Colchicine and coronary artery disease: a virtuous adoption. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2796-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehab008
9. Arnold N, Lechner K, Waldeyer C, Shapiro MD, Koenig W. Inflammation and Cardiovascular Disease: The Future. *Eur Cardiol* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 29];16: e20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8157394/pdf/eur-16-e20.pdf> doi: 10.15420/eur.2020.50
10. 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
11. 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
12. Bouabdallaoui N, Tardif JC. Colchicine in the Management of Acute and Chronic Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 30];23(9):120. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-021-01560-w> doi: 10.1007/s11886-021-01560-w
13. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-47. doi: 10.1056/nejmoa2021372
14. Jia X, Al Rifai M, Hussain A, Martin S, Agarwala A, Virani SS. Highlights from Studies in Cardiovascular Disease Prevention Presented at the Digital 2020 European Society of Cardiology Congress: Prevention Is Alive and Well. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 27];22(12):72. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7532123/pdf/11883_2020_Article_895.pdf doi: 10.1007/s11883-020-00895-z
15. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2765-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehab115
16. Opstal TSJ, Hoogeveen RM, Fiolet ATL, Silvis MJM, The SHK, Bax WA, et al. Colchicine Attenuates Inflammation Beyond the Inflammasome in Chronic Coronary Artery Disease: A LoDoCo2 Proteomic Substudy. *Circulation*. 2020;142(20):1996-8. doi: 10.1161/circulationaha.120.050560
17. Devereux S, Giannopoulos G, Angelidis C, Alexopoulos N, Filippatos G, Papoutsidakis N, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study. *Circulation*. 2015;132:1395-403. doi: 10.1161/circulationaha.115.017611
18. D'Amario D, Cappelletta D, Cappannoli L, Princi G, Migliaro S, Diana G, et al. Colchicine in ischemic heart disease: the good, the bad and the ugly. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(10):1531-42. doi: 10.1007/s00392-021-01828-9
19. Akodad M, Lattuca B, Nagot N, Georgescu V, Buisson M, Cristol JP, et al. COLIN trial: Value of colchicine in the treatment of patients with acute myocardial infarction and inflammatory response. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(6-7):395-402. doi: 10.1016/j.acvd.2016.10.004
20. Hennessy T, Soh L, Bowman M, Kurup R, Schultz C, Patel S, et al. The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCoMI) study: a pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2019;215:62-9. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.003
21. Vilela EM, Fontes-Carvalho R. Inflammation and ischemic heart disease: The next therapeutic target? *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 27]; S0870-2551(21)00321-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255121003218?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.repc.2021.02.011
22. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/nejmoa1912388
23. Butt AK, Cave B, Maturana M, Towers WF, Khouzam RN. The Role of Colchicine in Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 30];46(3):100690. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146280620301675?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100690
24. Tong DC, Quinn S, Nasir A, Hiew C, Roberts-Thomson P, Adams H, et al. Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome: the Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;142(20):1890-900. doi: 10.1161/circulationaha.120.050771
25. Bresson D, Roubille F, Prieur C, Biere L, Ivanov F, Bouletti C, et al. Colchicine for Left Ventricular Infarct Size Reduction in Acute Myocardial Infarction: A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study Protocol – The COVERT-MI Study. *Cardiology*. 2021;146(2):151-60. doi: 10.1159/000512772
26. Devereux SG, Beerkens FJ, Shah B, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Giotaki SG, et al. Colchicine in Cardiovascular Disease: In-Depth Review. *Circulation*. 2022;145(1):61-78. doi: 10.1161/circulationaha.121.056171
27. Condello F, Sturla M, Reimers B, Liccardo G, Stefanini GG, Condorelli G, et al. Association Between Colchicine Treatment and Clinical Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Cardiol* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 27];16: e39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8576482/pdf/eur-16-e39.pdf> doi: 10.15420/eur.2021.31
28. Shah B, Pillinger M, Zhong H, Cronstein B, Xia Y, Lorin JD, et al. Effects of Acute Colchicine Administration Prior to Percutaneous Coronary Intervention: COLCHICINE-PCI Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 30];13(4): e008717. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008717> doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008717
29. McKnight AH, Katzenberger DR, Britnell SR. Colchicine in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review. *Ann Pharmacother*. 2021;55(2):187-97. doi: 10.1177/1060028020942144

References

1. Butt AK, Cave B, Maturana M, Towers WF, Khouzam RN. The Role of Colchicine in Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 29];46(3):100690. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146280620301675?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100690
2. Lázaro AMP, Blanco-Colio LM, Peláez JAF, Tuñón J. Anti-Inflammatory Drugs in Patients with Ischemic Heart Disease. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 27];10(13):2835. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268779/pdf/jcm-10-02835.pdf> doi: 10.3390/jcm10132835
3. Ullah W, Haq S, Zahid S, Gowda SN, Ottman P, Saleem S, et al. Safety and Efficacy of Colchicine in Patients with Stable CAD and ACS: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(6):659-68. doi: 10.1007/s40256-021-00485-7
4. Biasucci LM, Pedicino D, Liuzzo G. Promises and challenges of targeting inflammation to treat cardiovascular disease: the post-CANTOS era. *Eur Heart J*. 2020;41(23):2164-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehz586
5. Ridker PM. From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic: Will All Atherosclerosis Patients Soon Be Treated With Combination

- Lipid-Lowering and Inflammation-Inhibiting Agents? *Circulation*. 2020;141(10):787-9. doi: 10.1161/circulationaha.119.045256
6. D'Amario D, Cappetta D, Cappannoli L, Princi G, Migliaro S, Diana G, et al. Colchicine in ischemic heart disease: the good, the bad and the ugly. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(10):1531-42. doi: 10.1007/s00392-021-01828-9
 7. Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2745-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehab221
 8. Angelini F, Bocchino PP, Imazio M. Colchicine and coronary artery disease: a virtuous adoption. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2796-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehab008
 9. Arnold N, Lechner K, Waldeyer C, Shapiro MD, Koenig W. Inflammation and Cardiovascular Disease: The Future. *Eur Cardiol* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 29];16: e20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8157394/pdf/ocr-16-e20.pdf> doi: 10.15420/ocr.2020.50
 10. 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
 11. 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
 12. Bouabdallaoui N, Tardif JC. Colchicine in the Management of Acute and Chronic Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 30];23(9):120. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-021-01560-w> doi: 10.1007/s11886-021-01560-w
 13. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-47. doi: 10.1056/nejmoa2021372
 14. Jia X, Al Rifai M, Hussain A, Martin S, Agarwala A, Virani SS. Highlights from Studies in Cardiovascular Disease Prevention Presented at the Digital 2020 European Society of Cardiology Congress: Prevention Is Alive and Well. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 27];22(12):72. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7532123/pdf/11883_2020_Article_895.pdf doi: 10.1007/s11883-020-00895-z
 15. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2765-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehab115
 16. Opstal TSJ, Hoogeveen RM, Fiolet ATL, Silvis MJM, The SHK, Bax WA, et al. Colchicine Attenuates Inflammation Beyond the Inflammasome in Chronic Coronary Artery Disease: A LoDoCo2 Proteomic Substudy. *Circulation*. 2020;142(20):1996-8. doi: 10.1161/circulationaha.120.050560
 17. DeFtereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, Alexopoulos N, Filippatos G, Papoutsidakis N, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study. *Circulation*. 2015;132:1395-403. doi: 10.1161/circulationaha.115.017611
 18. D'Amario D, Cappetta D, Cappannoli L, Princi G, Migliaro S, Diana G, et al. Colchicine in ischemic heart disease: the good, the bad and the ugly. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(10):1531-42. doi: 10.1007/s00392-021-01828-9
 19. Akodad M, Lattuca B, Nagot N, Georgescu V, Buisson M, Cristol JP, et al. COLIN trial: Value of colchicine in the treatment of patients with acute myocardial infarction and inflammatory response. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(6-7):395-402. doi: 10.1016/j.acvd.2016.10.004
 20. Hennessy T, Soh L, Bowman M, Kurup R, Schultz C, Patel S, et al. The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCoMI) study: a pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2019;215:62-9. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.003
 21. Vilela EM, Fontes-Carvalho R. Inflammation and ischemic heart disease: The next therapeutic target? *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 27]; S0870-2551(21)00321-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255121003218?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.repc.2021.02.011
 22. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/nejmoa1912388
 23. Butt AK, Cave B, Maturana M, Towers WF, Khouzam RN. The Role of Colchicine in Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 30];46(3):100690. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146280620301675?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100690
 24. Tong DC, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, Adams H, et al. Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome: the Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;142(20):1890-900. doi: 10.1161/circulationaha.120.050771
 25. Bresson D, Roubille F, Prieur C, Biere L, Ivanes F, Bouleti C, et al. Colchicine for Left Ventricular Infarct Size Reduction in Acute Myocardial Infarction: A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study Protocol – The COVERT-MI Study. *Cardiology*. 2021;146(2):151-60. doi: 10.1159/000512772
 26. DeFtereos SG, Beerkens FJ, Shah B, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Giotaki SG, et al. Colchicine in Cardiovascular Disease: In-Depth Review. *Circulation*. 2022;145(1):61-78. doi: 10.1161/circulationaha.121.056171
 27. Condello F, Sturla M, Reimers B, Liccardo G, Stefanini GG, Condorelli G, et al. Association Between Colchicine Treatment and Clinical Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Cardiol* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 27];16: e39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8576482/pdf/ocr-16-e39.pdf> doi: 10.15420/ocr.2021.31
 28. Shah B, Pillinger M, Zhong H, Cronstein B, Xia Y, Lorin JD, et al. Effects of Acute Colchicine Administration Prior to Percutaneous Coronary Intervention: COLCHICINE-PCI Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 30];13(4): e008717. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008717> doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008717
 29. McKnight AH, Katzenberger DR, Britnell SR. Colchicine in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review. *Ann Pharmacother*. 2021;55(2):187-97. doi: 10.1177/1060028020942144

Відомості про авторів:

Ташук В. К. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E- mail: vtashchuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7988-5256>

Бота Р. А. – аспірант кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E- mail: romananesterovska@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7404-0708>

Information about the authors:

Tashchuk V. K. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E- mail: vtashchuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7988-5256>

Bota R. A. – postgraduate student of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E- mail: romananesterovska@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7404-0708>

Стаття надійшла до редакції 16.11.2022

© В. К. Тащук, Р. А. Бота

