

ДИНАМІКА ЛЕЙКОЦИТАРНИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА РОЛЬ КОЛХІЦИНУ ЯК ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ ST

Р. А. Бота, В. К. Тащук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Мета дослідження – оцінити динаміку лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) при додатковому призначенні їм до оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ) колхіцину.

Матеріал та методи. Для досягнення поставленої мети обстежено 24 пацієнти зі STEMI, які знаходилися на стаціонарному лікуванні. Групу 1 (n = 12) сформували з пацієнтів зі STEMI, які отримували традиційну ОМТ, а групу 2 – з хворих на STEMI, яким призначали колхіцин (0,5 мг один раз на день) у поєднанні з ОМТ. Для оцінки маркерів запалення використано загальноклінічний аналіз крові на час надходження у стаціонар і на 30-й день лікування. З гематологічних маркерів використовували: 1) співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (Neutrophil-to-Lymphocyte ratio – NLR); 2) співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів (Platelet-to-Lymphocyte ratio – PLR); 3) індекс системного імунного запалення (Systemic Immune Inflammation Index – SII).

Результати. При оцінці параметрів загальноклінічного аналізу крові в динаміці лікування у пацієнтів групи 2 встановлено вірогідне зниження рівня лейкоцитів периферійної крові на 38,29 % (p<0,01), нейтрофілів – на 57,91 % (p<0,01), моноцитів – на 28,16 % (p<0,01), тоді як у пацієнтів групи 1 достовірної різниці між показниками в динаміці лікування не спостерігали. У хворих групи 2 виявили вірогідне підвищення кількості лімфоцитів на 35,26 % (p<0,01) та не спостерігали вірогідної динаміки цього показника у хворих групи 1. Не відмітили вірогідної динаміки вмісту в крові тромбоцитів у жодній із груп обстежених хворих на STEMI. При оцінці лейкоцитарних маркерів запалення на тлі призначеного лікування у пацієнтів групи 2 спостерігали зменшення показників NLR на 68,36 % та SII на 67,69 % (p<0,01). Вірогідних змін індексу PLR після проведеного лікування у пацієнтів групи 2 не виявлено. У пацієнтів групи 1 порівняно з вихідними даними спостерігалася тенденція до збільшення NLR на 21,90 % (p>0,05), SII – на 23,51 % (p>0,05) та PLR – на 35,12 % (p>0,05).

Висновки. Додаткове призначення до оптимальної медикаментозної терапії колхіцину у дозі 0,5 мг 1 раз на добу впродовж 30 днів пацієнтам з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST сприяє вірогідному зниженню рівня лейкоцитарних маркерів запалення: співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (p<0,01) та індексу системного імунного запалення (p<0,01), які відображають запальну реакцію після STEMI.

Ключові слова: запалення, колхіцин, лейкоцитарні маркери запалення, STEMI.

Клінічна та експериментальна патологія 2024. Т.23, №1 (87). С. 3-10.

DOI 10.24061/1727-4338. XXIII.1.87.2024.01

E-mail: romanasterovska@gmail.com

DYNAMICS OF LEUKOCYTIC INFLAMMATORY MARKERS AND COLCHICINE ROLE AS ANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

R. A. Bota, V. K. Tashchuk,

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The aim of the study – to assess the dynamics of leukocytic inflammation markers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) when prescribed colchicine as a part of optimal medical therapy (OMT).

Materials and methods. To achieve the stated goal, 24 patients with STEMI undergoing inpatient treatment were examined. Group 1 (n = 12) consisted of patients with STEMI receiving traditional OMT, while Group 2 comprised STEMI patients who were prescribed colchicine (0.5 mg once a day) in combination with OMT. General clinical blood analysis was used to evaluate inflammatory markers upon admission to the hospital and on the 30th day of treatment. Hematological markers included: 1) neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR); 2) platelet-to-lymphocyte ratio (PLR); 3) systemic immune inflammation index (SII).

Results. Assessing the parameters of the general blood analysis during the treatment dynamics in Group 2 patients revealed a significant decrease in the peripheral blood leukocyte level 38.29 % (p<0.01), neutrophils 57.91 % (p<0.01), monocytes 28.16 % (p<0.01), while patients in Group 1 did not show significant differences in treatment dynamics.

Клінічна та експериментальна патологія. 2024. Т.23, № 1 (87)

Key words: inflammation, colchicine, leukocytic inflammatory markers, STEMI.

Clinical and experimental pathology 2024. Vol.23, № 1 (87). P. 3-10.

ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

Group 2 patients demonstrated a probable increase in lymphocyte count 35.26 % ($p < 0.01$), with no significant dynamics observed in Group 1 patients. No probable dynamics were observed regarding changes in platelet levels in either of the STEMI patient groups. Evaluation of leukocytic inflammatory markers during the prescribed treatment in Group 2 patients showed a reduction in NLR 68.36 % and SII 67.69 % ($p < 0.01$). There was no probable difference in PLR index after treatment in Group 2 patients. In Group 1 patients, there was a tendency towards an increase in NLR 21.90 % ($p > 0.05$), SII 23.51 % ($p > 0.05$), and PLR 35.12 % ($p > 0.05$) compared to baseline data.

Conclusions. *Additional administration of colchicine at a dose of 0.5 mg once daily for 30 days to patients with ST-segment elevation myocardial infarction, in addition to optimal medical therapy, likely contributes to a reduction in leukocytic inflammatory markers, specifically neutrophil-to-lymphocyte ratio ($p < 0.01$) and systemic immune inflammation index ($p < 0.01$), reflecting the inflammatory response after STEMI.*

Вступ

Стандартні модифіковані фактори ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) – гіпертонія, діабет, гіперліпідемія та куріння – є ключовими компонентами декількох підтверджених оцінок серцево-судинного ризику (ССР). Стратегії первинної та вторинної профілактики, спрямовані на ці фактори ризику коронарних захворювань серця, є важливими у виборі тактики лікування, спрямованої на суттєве зменшення захворюваності та смертності [1, 2]. Однак коронарна серцева хвороба залишається однією з провідних причин смерті у світі [1], що потребує пошуку нових маркерів і механізмів ранньої ідентифікації ризику ССЗ.

Накопичено достатньо доказів, що вказують на наявність запального процесу у патогенезі гострого коронарного синдрому (ГКС). Цей процес залучає місцеві імунні клітини в коронарних артеріях, що виділяють запальні фактори, які сприяють утворенню тромбу. Незважаючи на те, що неатеросклеротичні фактори також можуть сприяти розвитку ГКС, найпоширенішою причиною ГКС є розрив або ерозія атеросклеротичної бляшки з подальшим утворенням тромбу. Майже 60 % пацієнтів із ГКС мають високий рівень високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) ($> 2,0$ мг/л), біомаркера системного запалення та прогностичного фактора високої серцево-судинної смертності (ССС), який визначається як залишковий запальний ризик у цих пацієнтів [3].

Атеросклероз – це хронічний запальний розлад, що характеризується дисфункціональним імунним запаленням, яке включає взаємодію між імунними клітинами (макрофагами, Т-лімфоцитами і моноцитами) та судинними клітинами (ендотеліальними та гладеньком'язовими). Системне або місцеве запалення сприяє утворенню коронарного тромбу. Вроджені і адаптивні імунні відповіді ведуть до розвитку атеросклерозу та його тромботичних ускладнень при ГКС через складні взаємодії між атеросклерозом, вродженим імунітетом і запаленням [4].

Молекулярними механізмами атеросклерозу є відкладення холестерину та агрегація імунних клітин в артеріальній стінці. Вроджені та адаптивні імунні клітини з прозапальними та протизапальними ефектами регулюють подальше прогресування атеросклерозу [5]. Перехід від стабільних до нестабільних бляшок із подальшим розривом або ерозією та утворенням тромбу зумовлює ГКС [3].

ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

Зв'язок між імуноопосередкованим запаленням і ГКС є складним, а основні механізми ГКС не повністю вивчені.

Отже, існує патофізіологічна основа того, що протизапальна терапія може не лише зупинити розвиток і прогрес бляшок, але й зменшити ймовірність виникнення ГКС.

Мета дослідження

Оцінити динаміку лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів із інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) при додатковому призначенні їм до оптимальної медикаментозної терапії колхіцину.

Матеріал та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети обстежено 24 пацієнти зі STEMI (чоловіків – 18, жінок – 6), що перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр», яким було проведено ургентну балонну ангіопластику та стентування інфарктзалежної коронарної артерії. Середній вік пацієнтів – $63,50 \pm 1,82$ років.

У дослідження включали хворих із верифікованим діагнозом STEMI, які підписали формуляр інформованої згоди.

Критеріями виключення з дослідження були: кардіогенний шок; реанімована зупинка серця; фібринолітична терапія протягом останніх 72 год; наявність в анамнезі тяжкої ниркової недостатності, печінкової недостатності, злоякісного захворювання, хронічної інфекції або хронічного аутоімунного чи запального захворювання; операція протягом останніх 8 тижнів; лікування імунодепресантами.

Діагноз STEMI верифіковано на підставі клінічних, інструментальних і лабораторних даних відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» (наказ МОЗ України № 1936 від 14 вересня 2021 року), а також відповідно до рекомендацій робочої групи European Society of Cardiology (ESC).

Усі пацієнти зі STEMI отримували оптимальну медикаментозну терапію (ОМТ) згідно з чинними протоколами і рекомендаціями. Схема лікування

Клінічна та експериментальна патологія. 2024. Т.23, № 1 (87)

передбачала використання β -адреноблокаторів, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, антитромбоцитарних препаратів, статинів, діуретиків.

У роботі дотримано положення GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України від 01.11.2000 № 281. Протокол дослідження затверджено комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (Протокол № 1 від 16.09.2021 р.)

Залежно від застосованої лікувальної тактики пацієнтів розподілено на дві групи. Пацієнти групи 1 (n = 12) отримували традиційну ОМТ. Хворим групи 2 (n = 12) крім ОМТ додатково призначали колхіцин у дозі 0,5 мг один раз на добу.

Для оцінки лейкоцитарних маркерів запалення ми вивчили загальноклінічний аналіз крові на час надходження у стаціонар і на 30-й день лікування. Дослідження виконували за стандартною методикою шляхом обрахунку клітин за допомогою світлового мікроскопа у камері Горяєва або за допомогою автоматизованого аналізатора Diagon D-Cell-60 (Угорщина). З лейкоцитарних маркерів використовували:

1) співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (Neutrophil-to-Lymphocyte ratio – NLR), яке відображає гомеостаз імунної системи та дає інформацію про запальний стан. Показник NLR > 2,83 вважається незалежним предиктором несприятливих серцево-судинних подій (ССП) [6];

2) співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів (Platelet-to-Lymphocyte ratio – PLR), яке відображає

коагуляційні та запальні процеси. Значення PLR $\geq 139,89$ вказує на імовірне збільшення ризику тромботичних подій [6];

3) індекс системного імунного запалення (Systemic Immune Inflammation Index – SII), який об'єднує три типи клітин – нейтрофіли, лімфоцити та тромбоцити, і демонструє баланс між запальним та імунним статусом. Показник SII $> 580,86 \times 10^9/\text{л}$ використовується як прогностичний показник великих ССП після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) при ішемічній хворобі серця (ІХС) [6,7]

Для аналізу даних ми застосовували стандартний пакет програм Microsoft Office Excel. Після перевірки на нормальність розподілу за критерієм Шапіро-Вілка обрали непараметричні методи математичної статистики. Кількісні показники представлені як медіана (Me) та міжквартильний інтервал (Q25; Q75), а також як середнє значення та похибка середнього значення ($M \pm m$). Для порівняння кількісних даних використали U-критерій Манна-Вітні для незалежних вибірок та T-критерій Вілкоксона для залежних вибірок. Результати

представляли у вигляді Δ – відсоток збільшення (+)/зменшення (–) порівняно з величинами на початку лікування. Дані вважали достовірними за умови $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Згідно з даними медичних карт хворого на STEMI в анамнезі було діагностовано артеріальну гіпертензію у 83,33 % пацієнтів, ожиріння – у 50,00 %, дисліпідемію – у 45,83 % обстежених.

Дослідили ефективність лікувальної тактики на динаміку показників гемограми (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка змін гемограми в пацієнтів груп спостереження, Me [Q25; Q75]

Параметр, одиниці вимірювання	Група 1		Група 2	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	7,45 [6,68; 8,89]	7,51 [6,34; 9,60]	9,60 [7,50; 11,33]	5,76 [5,16; 6,97] *
Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	241,00 [215,25; 329,50]	283,50 [217,25; 312,00]	248,00 [187,25; 309,75]	246,00 [199,33; 300,75]
Нейтрофіли ($\times 10^9/\text{л}$)	4,60 [3,04; 5,81]	5,58 [4,81; 7,75]	7,14 [6,80; 8,43]	3,31 [2,46; 3,72] *
Лімфоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	2,25 [1,70; 2,83]	1,95 [1,39; 2,83]	1,45 [0,94; 2,00]	1,98 [1,65; 2,42] *
Моноцити ($\times 10^9/\text{л}$)	0,57 [0,33; 0,61]	0,49 [0,42; 0,69]	0,75 [0,48; 0,84]	0,58 [0,43; 0,63] *

Примітка: * – $p < 0,01$ – статистично значима різниця в динаміці лікування.

При оцінці параметрів загальноклінічного аналізу крові в динаміці лікування встановлено вірогідне зниження рівня лейкоцитів периферійної крові на 38,29 % у хворих групи 2 (Me кількості лейкоцитів крові до та після лікування в групі 2 становила 9,60 [7,50; 11,33] та 5,76 [5,16; 6,97] відповідно; $p < 0,01$). У пацієнтів групи 1 вірогідної різниці між показниками до та після лікування не спостерігалось (Me – 7,45 [6,68; 8,89] та 7,51 [6,34; 9,60]; $p > 0,05$). Не відзначили вірогідної динаміки вмісту в крові

тромбоцитів у жодній із обстежених груп хворих на STEMI.

Отже, додаткове призначення колхіцину до ОМТ чинить більш суттєвий вплив на зменшення кількості лейкоцитів на 30-й день спостереження.

Вірогідно зменшилася кількість нейтрофілів у пацієнтів групи 2 на 57,91 % (Me кількості нейтрофілів до та після лікування становила 7,14 [6,80; 8,43] та 3,31 [2,46; 3,72] відповідно; $p < 0,01$), тоді як у пацієнтів групи 1 достовірної різниці між

показниками в динаміці лікування не спостерігали (4,60 [3,04; 5,81] та 5,58 [4,81; 7,75]; $p>0,05$). Окрім цього, у хворих групи 2 вірогідно зменшилась кількість моноцитів на 28,16 % (Ме кількості моноцитів до та після лікування в групі 2 становила 0,75 [0,48; 0,84] та 0,58 [0,43; 0,63] відповідно; $p<0,01$); не спостерігали вірогідної динаміки цього показника у пацієнтів групи 1 (0,57 [0,33; 0,61] проти 0,49 [0,42; 0,69]; $p>0,05$).

У хворих групи 2 виявили вірогідне підвищення кількості лімфоцитів на 35,26 % (Ме кількості лімфоцитів до та після лікування в групі 2 становила 1,45 [0,94; 2,00] та 1,98 [1,65; 2,42] відповідно; $p<0,01$); у хворих групи 1 не спостерігали вірогідної динаміки цих клітин (2,25 [1,70; 2,83] проти 1,95 [1,39; 2,83]; $p>0,05$).

Отже, додаткове призначення колхіцину чинить більш виразний вплив на зменшення вмісту в крові моноцитів та підвищення лімфоцитів на 30-й день спостереження і лікування, ніж ОМТ.

При оцінці лейкоцитарних маркерів запалення на тлі призначеного лікування у пацієнтів групи 2 спостерігали зменшення показників NLR на 68,36 % (Ме NLR до та після лікування становить 5,11 [3,89; 7,36] та 1,86 [1,06; 2,36] відповідно; $p<0,01$) та SII на 67,69 % (1281,00 [860,74; 1414,38] проти 397 [286,05; 487,05]; $p<0,01$). Вірогідної різниці індексу PLR після проведеного лікування у пацієнтів групи 2 не виявлено (180 [129,74; 234,25] проти 132,84 [109,79; 163,58] відповідно; $p>0,05$) (рис. 1).

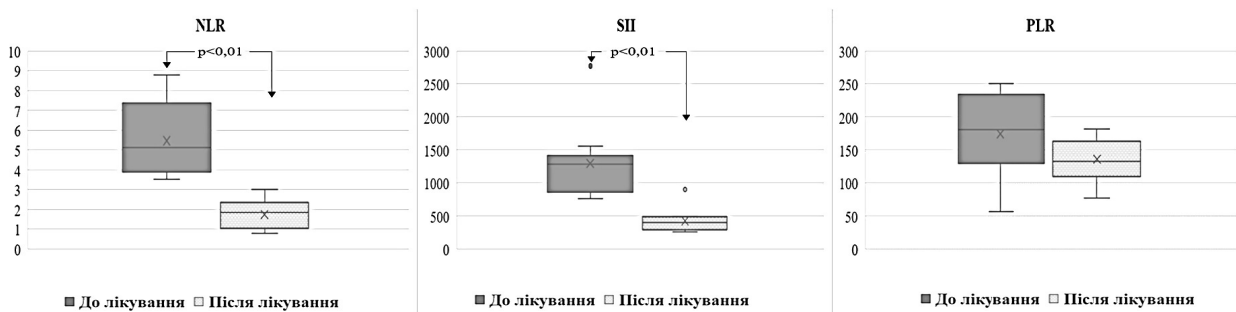


Рис. 1. Динаміка лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів зі STEMI при додаванні колхіцину до оптимальної медикаментозної терапії.

У пацієнтів групи 1 при оцінці показників NLR, SII, PLR порівняно з вихідними даними спостерігали тенденцію до збільшення NLR на 21,90 % (Ме NLR до та після лікування становить 1,81 [1,60; 3,40] та 2,95

[2,33; 4,23] відповідно; $p>0,05$), SII – 23,51 % (522,18 [347,92; 852,17,] проти 851,24 [656,97; 1087,37]; $p>0,05$) та PLR – 35,12 % (115,36 [91,59; 154,06] проти 135,90 [112,02; 182,69] відповідно; $p>0,05$) (рис. 2).

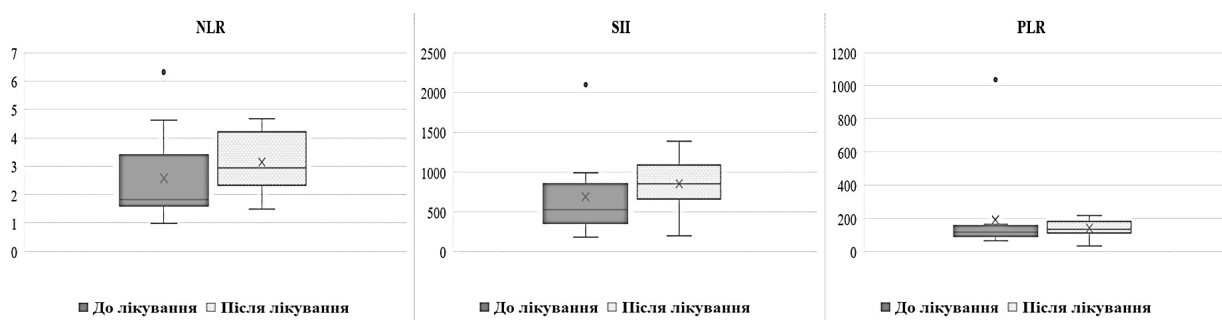


Рис. 2. Динаміка лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів зі STEMI при оптимальній медикаментозній терапії.

Системне запалення, що охоплює компоненти як вродженого, так і адаптивного імунітету, відіграє життєво важливу роль в ініціації, прогресуванні та ускладненнях атеросклерозу. Серед численних запальних маркерів, співвідношення PLR, NLR та SII недавно привернули увагу як потенційні нові біомаркери для стратифікації ризику та прогнозування ССП у пацієнтів із гострим та хронічним коронарним синдромом [8]. PLR відображає стан процесів гемостазу та запалення, обидва з яких є важливими і патофізіологічно взаємопов'язаними [9], тоді як NLR вказує на дисбаланс у запальних процесах атерогенезу, що

виявляється збільшенням активованих нейтрофілів [10]. У контексті атеросклерозу, SII є значущим показником, який визначається взаємозв'язком окремих клітин імунної системи та ризиком розвитку цієї серцево-судинної патології [11]. Дослідження підтверджують, що нейтрофіли, моноцити та тромбоцити сприяють прогресуванню атеросклерозу, тоді як лімфоцити виконують захисну функцію. Сам індекс SII відображає просту концепцію імунної відповіді організму, що складається з трьох ключових шляхів: запалення, відображене підвищенням рівня нейтрофілів; тромбоз, що проявляється збільшенням кількості тромбоцитів, і реакція організму на стрес,

об'єктивізована зниженням рівня лімфоцитів. Крім того, вже давно відомо, що моноцити відіграють важливу роль у цьому контексті, що призводить до використання співвідношення кількості моноцитів до NLR як показника прогнозу в межах системного індексу імунної відповіді (SIRI) [12].

Загалом, ці наукові підходи та індекси можуть стати корисними інструментами для більш точної стратифікації ризику та визначення необхідності невідкладної медичної допомоги в контексті ГКС та інших ССЗ.

Колхіцин – це трициклічний ліпофільний алкалоїд, що відзначається здатністю взаємодіяти з клітинними мікротрубочками, а також виявляє виражену протизапальну активність. Останнім часом зросло зацікавлення його потенційно корисними властивостями для профілактики та лікування різних ССЗ [13].

Дослідження, проведені S. DeFtereos et al. (2015) та D. D'Amario et al. (2021), підтвердили протизапальні властивості колхіцину в умовах STEMI [14;15]. Введення колхіцину після 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, відзначалося помітним пригніченням рівнів біомаркерів, які відображають запальну реакцію після інфаркту міокарда (ІМ), зокрема кількості нейтрофілів і вмісту CRP. Ці показники пов'язані з розміром інфаркту, що, у свою чергу, впливає на прогноз [16]. Однак рандомізоване клінічне дослідження (РКД) COLIN (The Value of colchicine in the treatment of patients with acute myocardial infarction and inflammatory response) [17], не продемонструвало значущих відмінностей в рівні hsCRP після 1 місяця лікування колхіцином у пацієнтів зі STEMI.

У дослідженні COPS (Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome) [18] пацієнти з ГКС були рандомізовані на дві групи: одній призначали колхіцин (0,5 мг двічі на день протягом першого місяця, потім 0,5 мг щоденно протягом 11 місяців), іншій групі – плацебо. Протягом 12-місячного спостереження не було виявлено статистично значущих відмінностей в частоті ССП між цими двома групами (24 порівняно з 38 подіями в групі, яка отримувала плацебо) [19].

В рамках РКД COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) за участі 4745 пацієнтів із нещодавнім ГКС, низькі дози колхіцину (0,5 мг щоденно) асоціювалися із значним зменшенням первинної комбінованої кінцевої точки (КТ), включаючи ССС, реанімовану зупинку серця, ІМ, інсульт або термінову реваскуляризацію порівняно з плацебо (7,1 % проти 23 %, $p = 0,02$) [20, 21]. Важливо відзначити, що частота пневмонії була вищою в групі, яка отримувала колхіцин.

Дослідження LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine-2) включало 5522 пацієнтів зі стабільною коронарною патологією, з яких 84 % мали історію ГКС. Результати цього дослідження вказують на те, що в групі, яка вживала колхіцин (у дозі 0,5 мг щоденно), частота первинної КТ, що включала ССС, ІМ, інсульт або реваскуляризацію, була значно нижчою [21,22]. Проте в цій групі також спостерігалася підвищена клінічна та експериментальна патологія. 2024. Т.23, № 1 (87)

частота смерті, не пов'язаної із серцево-судинними причинами. Ці дані засвідчують про потенційну користь колхіцину у зменшенні ССП, незалежно від анамнезу та часу попереднього ГКС.

На конгресі ESC 2021, під час презентації Juan Carlos Kaski, були представлені результати мета-аналізу, який включав дані з п'яти РКД (COLCOT, COPS, LoDoCo і LoDoCo2). У цьому мета-аналізі брали участь 11816 пацієнтів із гострими та хронічними коронарними синдромами. Відзначалося, що колхіцин зменшував ризик розвитку первинної КТ на 25 % ($p = 0,005$), ІМ на 22 % ($p=0,01$), інсульту на 46 % ($p = 0,009$) та необхідності у ЧКВ на 23 % ($p<0,001$) [23].

Результати РКД COVERT-MI (Colchicine for Left Ventricular Remeling Treatment in Acute Myocardial Infarction) [24], яке включало пацієнтів зі STEMI, що отримували колхіцин 0,5 мг двічі на день протягом першого місяця, а потім 0,5 мг щоденно протягом 11 місяців, не показали ефективності колхіцину за розміром зони інфаркту та виявили несподіване триразове збільшення утворення тромбу в лівому шлуночку [16].

Нещодавно проведений мета-аналіз включав дані з двох РКД (COLCOT та COPS) і об'єднану вибірку з 5540 пацієнтів, з яких 2778 (50,1 %) вживали колхіцин, а 2762 (49,9 %) – плацебо. Порівняно з групою, яка отримувала плацебо, у групи пацієнтів, що вживали колхіцин, було помітне зниження КТ (5,5 % порівняно з 7,6 %) із співвідношенням шансів (ВШ) 0,67 ($p = 0,04$), а також зниження інцидентів інсульту (ВШ 0,31, $p = 0,004$) та необхідності у повторній реваскуляризації (ВШ 0,36, $p = 0,03$). Серед тих пацієнтів, які отримували колхіцин, не спостерігали різниці у частоті ССС (ВШ 0,92, $p = 0,78$), несерцево-судинної смерті (ВШ 1,27, $p = 0,41$), ІМ за найдовший час спостереження (ВШ 0,89, $p = 0,39$) та реанімованої зупинки серця (ВШ 0,88, $p = 0,81$) [25].

Отже, відповідно до рекомендацій ESC'2023 [21], можна використовувати низькі дози колхіцину (0,5 мг один раз на добу), особливо в тих випадках, коли присутні інші фактори ризику, або спостерігається недостатньо ефективний контроль ССЗ чи відзначається рецидив ССЗ, навіть при здійсненні оптимальної терапії з доказовою базою Ів А.

Висновки

1. Пацієнтам зі STEMI додаткове призначення до оптимальної медикаментозної терапії колхіцину у дозі 0,5 мг 1 раз на добу впродовж 30 днів сприяє вірогідному зниженню рівня лейкоцитів на 38, 29 % ($p<0,01$), нейтрофілів – на 57,91 % ($p<0,01$), моноцитів периферійної крові – на 28,16 % ($p<0,01$) та вірогідному підвищенню кількості лімфоцитів на 35,26 % ($p<0,01$).

2. Хворим на STEMI рекомендовано до оптимальної медикаментозної терапії додати колхіцин у дозі 0,5 мг 1 раз на добу з метою зменшення співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (медіана NLR до та після лікування становить 5,11 та 1,86 відповідно; $p<0,01$) та індексу системного

імунного запалення (медіана SII до та після лікування становить 1281,00 проти 397; $p < 0,01$).

3. Рекомендується використовувати лейкоцитарні маркери запалення в стаціонарних умовах як індикатор активності системного запалення та для стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується більш детальне вивчення динаміки лейкоцитарних маркерів запалення під впливом протизапальної терапії у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією ST.

Список літератури

- Chunawala ZS, Caughey MC, Bhatt DL, Hendrickson M, Arora S, Bangalore S, et al. Mortality in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction Without Standard Modifiable Risk Factors: The ARIC Study Community Surveillance. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2023[cited 2024 Feb 20];12(13): e027851. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10356095/pdf/JAH3-12-e027851.pdf> doi: 10.1161/jaha.122.027851
- Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, Havulinna AS, Koukkunen H, Mustonen J, et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3):274-80. doi: 10.1177/2047487316679522
- Wang H, Liu Z, Shao J, Lin L, Jiang M, Wang L, et al. Immune and Inflammation in Acute Coronary Syndrome: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Immunol Res* [Internet]. 2020[cited 2024 Feb 23];2020:4904217. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7450309/pdf/JIR2020-4904217.pdf> doi: 10.1155/2020/4904217
- Libby P, Hansson G. From Focal Lipid Storage to Systemic Inflammation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(12):1594-607. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.061
- Zhao Z, Lian H, Liu Y, Sun L, Zhang Y. Application of systemic inflammation indices and lipid metabolism-related factors in coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2023;34(5):306-13. doi: 10.1097/mca.0000000000001239
- Li Q, Ma X, Shao Q, Yang Z, Wang Y, Gao F, et al. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022[cited 2024 Feb 20];9:811790. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9110784/pdf/fevm-09-811790.pdf> doi: 10.3389/fevm.2022.811790
- Urbanowicz T, Michalak M, Olasińska-Wisniewska A, Rodzki M, Witkowska A, Gąsecka A, et al. Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Cells* [Internet]. 2022[cited 2024 Feb 23];11(7):1124. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8997598/pdf/cells-11-01124.pdf> doi: 10.3390/cells11071124
- Jalbani J, Bhatti KI, Sallar MT, Baig AM, Tariq P, Ahmed F, et al. The Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and its Common Clinical Outcomes Among Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Saudi Heart Assoc*. 2023;35(2):177-82. doi: 10.37616/2212-5043.1340
- Levent D, Yasin Y, Hilmi FA, Hale A, Umit B. Evaluation of systemic inflammation markers in predicting cardiac risk in patients with acute chest pain. *Int J Med Biochem*. 2023;6(2):75-83. doi: 10.14744/ijmb.2023.71473
- Adamstein NH, MacFadyen JG, Rose LM, Glynn RJ, Dey AK, Libby P, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials. *Eur Heart J*. 2021;42(9):896-903. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1034
- Shi S, Kong S, Ni W, Lu Y, Li J, Huang Y, et al. Association of the Systemic Immune-Inflammation Index with Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients with Chronic Kidney Disease. *J Inflamm Res*. 2023;16:1343-56. doi: 10.2147/jir.s397615
- Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J Clin Med* [Internet]. 2023[cited 2024 Feb 23];12(3):1128. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9918056/pdf/jcm-12-01128.pdf> doi: 10.3390/jcm12031128
- Dimitroglou Y, Aggeli C, Theofilis P, Tsioufis P, Oikonomou E, Chasikidis C, et al. Novel Anti-Inflammatory Therapies in Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndromes. *Life (Basel)* [Internet]. 2023[cited 2024 Feb 21];13(8):1669. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10455741/pdf/life-13-01669.pdf> doi: 10.3390/life13081669
- 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(15):1395-403. doi: 10.1161/circulationaha.115.017611
- 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
- Тащук ВК, Бота РА. Клінічні докази доцільності застосування колхіцину пацієнтами із атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (огляд літератури). *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022;21(4):71-7. doi: 10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.11
- 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
- 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
- Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2745-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehab221
- 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;381:2497-505. doi: 10.1056/nejmoa1912388
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191
- 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
- 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 metaanalysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2765-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehab115
- Bresson D, Roubille F, Prieur C, Biere L, Ivanov 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 – Клінічна та експериментальна патологія. 2024. Т.23, № 1 (87)

- The COVERT-MI Study. *Cardiology*. 2021;146(2):151-60. doi: 10.1159/000512772
- Nogic J, Mehta O, Tong D, Brown AJ, Layland J. Colchicine in the Management of Acute Coronary Syndrome: A Meta-analysis. *Cardiol Ther*. 2023;12(1):171-181. doi: 10.1007/s40119-022-00298-y.
- ### References
- Chunawala ZS, Caughey MC, Bhatt DL, Hendrickson M, Arora S, Bangalore S, et al. Mortality in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction Without Standard Modifiable Risk Factors: The ARIC Study Community Surveillance. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2023[cited 2024 Feb 20];12(13): e027851. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10356095/pdf/JAH3-12-e027851.pdf> doi: 10.1161/jaha.122.027851
 - Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, Havulinna AS, Koukkunen H, Mustonen J, et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3):274-80. doi: 10.1177/2047487316679522
 - Wang H, Liu Z, Shao J, Lin L, Jiang M, Wang L, et al. Immune and Inflammation in Acute Coronary Syndrome: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Immunol Res* [Internet]. 2020[cited 2024 Feb 23];2020:4904217. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7450309/pdf/JIR2020-4904217.pdf> doi: 10.1155/2020/4904217
 - Libby P, Hansson G. From Focal Lipid Storage to Systemic Inflammation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(12):1594-607. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.061
 - Zhao Z, Lian H, Liu Y, Sun L, Zhang Y. Application of systemic inflammation indices and lipid metabolism-related factors in coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2023;34(5):306-13. doi: 10.1097/mca.0000000000001239
 - Li Q, Ma X, Shao Q, Yang Z, Wang Y, Gao F, et al. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022[cited 2024 Feb 20];9:811790. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9110784/pdf/fcvm-09-811790.pdf> doi: 10.3389/fcvm.2022.811790
 - Urbanowicz T, Michalak M, Olasińska-Wisniewska A, Rodzki M, Witkowska A, Gąsecka A, et al. Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Cells* [Internet]. 2022[cited 2024 Feb 23];11(7):1124. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8997598/pdf/cells-11-01124.pdf> doi: 10.3390/cells11071124
 - Jalbani J, Bhatti KI, Sallar MT, Baig AM, Tariq P, Ahmed F, et al. The Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and its Common Clinical Outcomes Among Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Saudi Heart Assoc*. 2023;35(2):177-82. doi: 10.37616/2212-5043.1340
 - Levent D, Yasin Y, Hilmi FA, Hale A, Umit B. Evaluation of systemic inflammation markers in predicting cardiac risk in patients with acute chest pain. *Int J Med Biochem*. 2023;6(2):75-83. doi: 10.14744/ijmb.2023.71473
 - Adamstein NH, MacFadyen JG, Rose LM, Glynn RJ, Dey AK, Libby P, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials. *Eur Heart J*. 2021;42(9):896-903. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1034
 - Shi S, Kong S, Ni W, Lu Y, Li J, Huang Y, et al. Association of the Systemic Immune-Inflammation Index with Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients with Chronic Kidney Disease. *J Inflamm Res*. 2023;16:1343-56. doi: 10.2147/jir.s397615
 - Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J Clin Med* [Internet]. 2023[cited 2024 Feb 23];12(3):1128. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9918056/pdf/jcm-12-01128.pdf> doi: 10.3390/jcm12031128
 - Dimitroglou Y, Aggeli C, Theofilis P, Tsioufis P, Oikonomou E, Chasikidis C, et al. Novel Anti-Inflammatory Therapies in Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndromes. *Life (Basel)* [Internet]. 2023[cited 2024 Feb 21];13(8):1669. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10455741/pdf/life-13-01669.pdf> doi: 10.3390/life13081669
 - 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(15):1395-403. doi: 10.1161/circulationaha.115.017611
 - 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
 - Tashchuk VK, Bota RA. Klinichni dokazy dotsil'nosti zastosuvannya kolkhitsynu patsientamy iz aterosklerotichnymy sertevo-sudynnymy zakhvoriuvanniamy (ohliad literatury) [Clinical evidence of the feasibility of colchicine use in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases (literature review)]. *Clinical and experimental pathology*. 2022;21(4):71-7. doi: 10.24061/1727-4338.XX1.4.82.2022.11 (in Ukrainian)
 - 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
 - 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
 - Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2745-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehab221
 - 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;381:2497-505. doi: 10.1056/nejmoa1912388
 - Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191
 - 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
 - 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 metaanalysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2765-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehab115
 - Bresson D, Roubille F, Prieur C, Biere L, Ivanov 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
 - Nogic J, Mehta O, Tong D, Brown AJ, Layland J. Colchicine in the Management of Acute Coronary Syndrome: A Meta-analysis. *Cardiol Ther*. 2023;12(1):171-181. doi: 10.1007/s40119-022-00298-y.

Відомості про авторів:

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>

Ташук В. К. – д.мед.н., проф., зав. 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>

Information about the authors:

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

E-mail: romananesterovska@gmail.com

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

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

E-mail: vtashchuk@ukr.net

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

Стаття надійшла до редакції 11.03.2024

© Р. А. Бота, В. К. Ташук

