

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Лебедев П.А.¹, Гаранин А.А.¹, Паранина Е.В.¹, Чернышев А.В.², Дулин П.А.³

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛХИЦИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

²ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», 443095, Самара, Россия

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Московский филиал) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

Новая коронавирусная инфекция, приобретая характер пандемии, в огромной степени увеличивает интерес к поиску новых фармакологических препаратов, имеющих противовирусные и противовоспалительные свойства. Колхицин, использующийся в медицине на протяжении столетий, известный в основном как противоподгригическое средство, весьма неожиданно стал рассматриваться в качестве препарата, способного повлиять на кумулятивную конечную точку у амбулаторных пациентов, включающую смерть и потребность в госпитализации, по результатам недавнего достаточно крупного хорошо спланированного рандомизированного контролируемого исследования. В статье приводятся данные о механизме действия колхицина, который состоит в блокаде многобелкового олигомерного комплекса, отвечающего за активацию воспалительного ответа (инфламмосомы) у пациентов с COVID-19 и подагрой. Особую привлекательность перспективам использования перорального колхицина при COVID-19 придают сведения о том, что его спектр противовоспалительной активности может объяснять вазопротекторные эффекты у пациентов с ИБС, перенесших острый инфаркт, в исследовании COLCOT. Хорошая переносимость препарата, отсутствие тяжелых нежелательных реакций, простой режим дозирования, небольшая стоимость колхицина, отсутствие существенного межлекарственного взаимодействия являются дополнительными преимуществами. Авторы статьи считают, что приведенная информация вполне достаточна для планирования исследования эффективности колхицина как элемента комплексной терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19 в сочетании с острым коронарным синдромом, в том числе с потребностью в чрескожном коронарном вмешательстве. Ранняя противовоспалительная терапия у пациентов с COVID-19 до сих пор не является рекомендованной, несмотря на то, что приходит понимание ее необходимости. И в этой ситуации колхицин может быть полезен.

Ключевые слова: колхицин; COVID-19; противовоспалительная активность; профилактика осложнений.

Для цитирования: Лебедев П.А., Гаранин А.А., Паранина Е.В., Чернышев А.В., Дулин П.А. Возможности и перспективы применения колхицина в комплексной терапии у пациентов с COVID-19. *Клиническая медицина*. 2021;99(3):165–171. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-3-165-171>

Для корреспонденции: Андрей Александрович Гаранин — канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтической терапии; e-mail: sameagle@yandex.ru

Lebedev P.A.¹, Garanin A.A.¹, Paranova E.V.¹, Chernyshev A.V.², Dulin P.A.³

POSSIBILITIES AND PERSPECTIVES OF COLCHICINE APPLICATION IN COMPLEX THERAPY IN PATIENTS WITH COVID-19

¹Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

²Samara Regional Clinical Hospital named after Seredavin V.D., 443095, Samara, Russia

³Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of the Russia, 107392, Moscow, Russia

The new coronavirus infection, which has become a pandemic, is greatly increasing interest in the search for new pharmacological drugs with antiviral and anti-inflammatory properties. Colchicine, which has been used in medicine for centuries and has been mainly known as arthritifuge, has come to be unexpectedly considered as a drug affecting the cumulative endpoint in outpatients, including death and hospitalization requirement in a recent large, well-planned, randomized controlled trial. The article provides data on the pharmacodynamics of the drug, which consists in blockade of inflammasome activation in patients with COVID-19, and an effective impact on the mechanisms of “cytokine storm” — a predictor of acute respiratory distress syndrome and sepsis as a major cause of multi-organ lesions and death. The information that its spectrum of anti-inflammatory activity may explain the vasoprotective effects in patients with coronary heart disease (CHD) who underwent acute infarction in the COLCOT study, is particularly attractive from the point of view of the perspectives for the oral colchicine application in COVID-19. High tolerability of the drug, the absence of severe adverse reactions, simple dosing regimen, low cost of colchicine, the absence of significant drug interactions are additional advantages. The authors of this article believe that this information is sufficient for planning a study of the effectiveness of colchicine as an element of complex therapy in hospitalized patients with COVID-19 in combination with acute coronary syndrome, including the need for percutaneous coronary intervention. Early anti-inflammatory therapy in patients with COVID-19 is still not recommended, despite the fact that there comes an understanding of its necessity. And in this situation, colchicine has the potential to challenge.

Key words: colchicine; COVID-19; anti-inflammatory activity; prevention of complications.

For citation: Lebedev P.A., Garanin A.A., Paranova E.V., Chernyshev A.V., Dulin P.A. Possibilities and perspectives of colchicine application in complex therapy in patients with COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(3):165–171. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-3-165-171>

For correspondence: Andrey A. Garanin — MD, PhD, assistant of the Department of Propaedeutical Therapy; e-mail: sameagle@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.01.2021

Колхицин является одним из алколоидов, выделенных из клубнелуковиц безвременника великолепного (*Colchicum Speciosum* Stev.). Он обладает антимитотической активностью, угнетает лейко- и лимфопоз, уменьшает утилизацию глюкозы фагоцитирующими и нефагоцитирующими лейкоцитами, стабилизирует мембраны лизосом нейтрофилов. В связи с наличием способности препятствовать образованию амилоидных фибрилл, блокировать амилоидоз, осуществлять урикозурическое и противовоспалительное действие колхицин предложен в основном для лечения периодической болезни и подагры. Исследования *in vitro* показали широкий спектр активности колхицина, направленный как на блокаду клеточного воспалительного ответа, вызванного кристаллизацией моноурата натрия в тканях, так и на активацию противовоспалительных медиаторов [1].

Колхицин блокирует активацию инфламмасом (олигомерных комплексов в миеоидных клетках) с последующей супрессией интерлейкина-1 (IL-1), уменьшением плотности рецепторов к фактору некроза опухоли (ФНО) на поверхности макрофагов и клеток эндотелия. После перорального приема колхицин селективно накапливается в нейтрофилах, создавая внутриклеточную концентрацию, в десятки раз превышающую плазменную, что приводит к нарушению полимеризации микроканальцев клеток с последующей их дезинтеграцией, и, таким образом, блокирует воспалительный каскад [1, 2].

Противовоспалительная активность колхицина

Противовоспалительная активность колхицина находит подтверждение в клинических исследованиях, демонстрирующих его способность уменьшать сердечно-сосудистые события и летальность у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В проспективном рандомизированном слепом клиническом исследовании приняли участие 532 пациента со стабильной ИБС, наблюдавшиеся в течение 3 лет и получавшие аспирин и/или клопидогрел (93%) и статины (95%) в сочетании с колхицином 0,5 мг/сут или без колхицина [2]. Колхицин в указанной дозе, назначаемый в дополнение к статинам и другим стандартным методам вторичной профилактики, оказался эффективным для профилактики главных сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС.

Известны результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COLCOT с участием пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [3]. Всего было зарегистрировано 4745 пациентов с недавно перенесенным ИМ, 2366 из которых были отнесены к группе колхицина (принимали 0,5 мг один раз в день) и 2379 — к группе плацебо. Пациенты наблюдались в среднем 22,6 мес. В результате исследо-

вания было выявлено, что у пациентов, принимающих колхицин в дозе 0,5 мг/сут, сердечно-сосудистые риски значительно ниже, чем группы плацебо. Так, первичная конечная точка наблюдалась у 5,5% пациентов в группе колхицина по сравнению с 7,1% пациентов в группе плацебо (отношение рисков 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,61 до 0,96; $p = 0,02$). Отношение шансов составило 0,84 (95% ДИ 0,46–1,52) для смерти от сердечно-сосудистых причин, 0,83 (95% ДИ 0,25–2,73) для реанимационной остановки сердца, 0,91 (95% ДИ 0,68–1,21) для ИМ, 0,26 (95% ДИ 0,10–0,70) для инсульта и 0,50 (95% ДИ 0,31–0,81) для экстренной госпитализации по поводу стенокардии, приводящей к реваскуляризации коронарных артерий. В марте 2020 г. опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа всех доступных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сообщающих об инсультах во время наблюдения за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, получающими колхицин в низких дозах и не принимающими данный препарат. В результате было выявлено четыре РКИ, включавших в общей сложности 5553 пациента (средний возраст 61 год, 81% мужчин) с периодом наблюдения от 1 до 36 мес., и были сделаны выводы, что назначение низких доз колхицина 161 пациенту с ИБС предотвратит один инсульт в течение последующих 23 мес. [4].

Повреждения сосудов и воспаления при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов после данной процедуры. По экспериментальным данным, колхицин уменьшает скопление нейтрофилов в места повреждения сосудов. Противовоспалительные эффекты острого введения колхицина до ЧКВ на последующее повреждение миокарда неизвестны. В проспективном одноцентровом исследовании COLCHICINE PCI перед планируемым ЧКВ ($n = 714$) пациенты были рандомизированы на прием 1,8 мг колхицина перорально перед процедурой или плацебо [5]. Среди 400 испытуемых, которые получили ЧКВ, частота связанного с ЧКВ повреждения миокарда не отличалась между основной ($n = 206$) и плацебо ($n = 194$) группой (57,3% по сравнению с 64,2%, $p = 0,19$). Суммарная частота смерти, несмертельного ИМ и реваскуляризации целевого сосуда в течение 30 дней (11,7% против 12,9%, $p = 0,82$), а также частота ИМ, связанного с ЧКВ (2,9% против 4,7%, $p = 0,49$), не отличались между группами колхицина и плацебо. У 280 пациентов определялись воспалительные маркеры: концентрация IL-6 не различалась между группами в течение 1 ч после проведения ЧКВ, но прирост этого параметра в пределах 24 ч после ЧКВ в группе колхицина ($n = 141$) был существенно меньшим по сравнению с группой плацебо ($n = 139$; 76% [от 6 до 898] против 338% [от 27 до 1264],

$p = 0,02$). Высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ) крови через 24 ч также увеличился в меньшей степени в группе колхицина по сравнению с группой плацебо (11% [от –14 до 80] против 66% [от 1 до 172], $p = 0,001$). Таким образом, назначение колхицина до процедуры предотвращало повышение концентрации IL-6 и высокочувствительного СРБ после ЧКВ по сравнению с плацебо, но не снизило риск поражения миокарда, связанного с процедурой реваскуляризации.

В связи с длительной историей использования колхицина в медицине рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных изучению его побочных эффектов, было проведено мало, и сохраняется некоторая осторожность в использовании этого препарата у пациентов с сопутствующими заболеваниями. С этой целью был предпринят метаанализ РКИ колхицина по всем опубликованным показаниям. Систематический обзор проводился в соответствии с методологией PRISMA [6]. Материал — двойные слепые контролируемые исследования пероральной формы колхицина у взрослых пациентов с данными о неблагоприятных событиях — получен из баз Cochrain, MEDLINE и EMBASE. Метаанализ использовался для определения относительного риска (ОР) неблагоприятных событий пользователей колхицина по сравнению с группами сравнения. В общей сложности были первоначально идентифицированы 4915 исследований и после всех исключений 35 РКИ с использованием плацебо или препаратов сравнения были включены в метаанализ. Наиболее распространенными изученными заболеваниями были подагра, цирроз печени и перикардит. Из общего количества пациентов (8659) 4225 были рандомизированы по принципу колхицин — плацебо (3956 пациентов) и колхицин — препарат сравнения (411 пациентов). Диарея была зарегистрирована у 17,9% пациентов из группы колхицина и 13,1% в группе препарата сравнения (ОР 2,4, 95% ДИ 1,6–3,7). О желудочно-кишечных событиях сообщили 17,6% потребителей колхицина и 13,1% компараторов (ОР 1,7, 95% ДИ 1,3–2,3). Симптомы со стороны печени, связанные с приемом колхицина обнаружены у 1,9%, 1,1% — в группах препаратов сравнения (ОР 1,6, 95% ДИ 0,9–3,0). Мышечные симптомы зарегистрированы у 4,2% обследуемых в группе колхицина и в 3,3% случаев в группах препаратов сравнения (ОР 1,3, 95% ДИ 0,8–1,9). Гематологические симптомы были зарегистрированы в 0,6% в группе колхицина и в 0,4% в группах компараторов (ОР 1,34, 95% ДИ 0,64–2,82). Ни одно исследование не сообщило о нейропатии. Инфекционные события зарегистрированы у 0,4% лечившихся колхицином и у 2,1% в группах сравниваемых препаратов (ОР 1,0, 95% ДИ 0,7–1,5). Ни в одном исследовании не было сообщений о смерти как о неблагоприятном событии.

Место колхицина в терапии COVID-19

Пандемия COVID-19 является серьезным испытанием для общества и систем здравоохранения. Высокая контагиозность вируса SARS-CoV-2, тропность к легоч-

ной ткани, признаки интерстициального и альвеолярного воспаления у большинства инфицированных, значительная потребность в протезировании респираторной функции легких, отсутствие эффективных противовирусных препаратов на данный момент — основные отличия COVID-19 от вирусных респираторных инфекций последнего времени. Тропность вируса к сосудистому эндотелию во многом объясняет многочисленные органические поражения, системные венозные и артериальные тромбозы [7]. Связь потребности в госпитализации и смертности с возрастом пациентов, а также коморбидностью указывает на то, что собственные параметры организма являются определяющими факторами исхода. Среди 5700 госпитализированных в Нью-Йорке (средний возраст 63 года) наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (АГ), ожирение — 42%, сахарный диабет (СД) — 34% [8]. Подобный профиль коморбидности отмечался у 1591 госпитализированного пациента с COVID-19 в отделение интенсивной терапии в Ломбардии: у 49% в анамнезе выявлена АГ, у 21% ИБС и у 17% СД [9]. Именно иммунный ответ определяет время, в течение которого сохраняется репликативная активность вируса. У выживших среднее время репликации составило 20 дней (17,0–24,0) [10], тяжелые клинические синдромы, особенно острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) возникают на 8–12-й день болезни на фоне сохраняющейся виремии. РНК вируса определялось у всех умерших пациентов с признаками ОРДС в плевральной жидкости и верхних отделах респираторного тракта [12]. В острой фазе инфекции типична тяжелая лейкопения с потерей 90–100% CD4+ и 80–90% CD8+ Т-лимфоцитов, эта реакция настолько характерна для SARS-CoV-2, что в эпидемический период может быть диагностическим критерием [12]. Депрессия клеточного иммунитета сопровождается нейтрофилизом и моноцитозом. При гистологическом исследовании легких находят интенсивную инфильтрацию макрофагами и нейтрофилами интерстиция и альвеол. Выброс фактора некроза опухоли (ФНО) усугубляет дефицит противовирусной активности путем стимуляции Т-клеточного апоптоза [12].

Доказанным механизмом осложненного течения COVID-19 является т.н. «цитокиновый шторм», образный термин, характеризующий значительную концентрацию интерлейкинов, хемокинов, ФНО, которые также отражают активацию макрофагов с выбросом активных радикалов, увеличивающих проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны и клинические проявления ОРДС-некардиогенного отека легких. Предупреждение этого грозного состояния определяет потребность в глюкокортикостероидах (ГКС) и генно-инженерных препаратах [13], вмешивающихся в механизмы этой неадекватной реакции вследствие неполноценной противовирусной защиты, наносящей удар по ткани легкого, или жизненно важным органам, что является сущностью тяжелого сепсиса и септического шока. Не отрицая имеющихся доказательств прямого поражения вирусом сосудистой стенки артерий мозга, сердца [14], периферических артерий [15], самого миокарда [16] ввиду его

тропности к эндотелиоцитам через взаимодействие с рецепторами к ангиотензин-превращающему ферменту, все же лидирующей причиной осложнений и смерти следует считать системную воспалительную реакцию [12]. Показана активация нейтрофилов при тромбозе глубоких вен, степень выраженности которой также является предиктором венозных тромбоэмболических осложнений [16]. Тромбозы и тромбоэмболические осложнения известны как типичные осложнения тяжелого течения COVID-19 и, согласно имеющимся рекомендациям МЗ РФ, все госпитализированные пациенты должны получать антикоагулянты как минимум в профилактических дозах [17]. Вирус SARS-CoV-2 как таковой не имеет свойств прямого воздействия на коагуляционный каскад [12], поэтому коагулопатия возникает вторично, вследствие прямого поражения эндотелия вирусом, с последующим апоптозом эндотелиоцитов, микротромбозами, ответственными за миокардит и церебральную ишемию.

Показано, что вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), генетически мало отличающийся от вируса SARS-CoV-2, ответственного за COVID-19, активирует воспаление, вызываемое NLRP3-инфламмасомой [19], которая является мишенью для колхицина. NLRP3-инфламмаза является молекулярной платформой, способствующей воспалению через расщепление и активацию ключевых молекул, к которым относятся активная каспаза-1 (Casp1p20), IL-1 β и IL-18. T.S. Rodrigues и соавт. (2020) впервые показали, что NLRP3 активируется в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 [19]. Средней тяжести и тяжелая форма COVID-19 характеризуются активацией NLRP3 мононуклеарных клеток периферической крови и тканей у умерших пациентов. Воспалительные медиаторы, такие как Casp1p20 и IL-18, в сыворотке крови связаны с маркерами тяжести COVID-19, включая IL-6 и лактатдегидрогеназу. Более того, более высокие уровни IL-18 и Casp1p20 соответствуют тяжелому течению и неблагоприятному клиническому исходу. Таким образом, активация NLRP3-инфламмассы может быть маркером тяжести заболевания и потенциальной мишенью для терапевтического воздействия [20].

Представляют большой интерес данные о способности колхицина блокировать механизм ОРДС, полученные в эксперименте. J. Dupus и соавт. изучали влияние предварительного введения колхицина на развитие ОРДС, вызванное внутривенным введением олеиновой кислоты у крыс в условиях плацебо-контроля [21]. Колхицин сократил область гистологической травмы легких на 61%, уменьшил отек легких и заметно улучшил оксигенацию. Количество нейтрофилов в легочной ткани, оцениваемое по иммуностаинингу миелопероксидазой, в контроле в значительной мере увеличилось после воздействия с $1,16 \pm 0,19\%$ до $8,86 \pm 0,66\%$, а в группе с предварительным введением колхицина было существенно ниже: $5,95 \pm 1,13\%$, восстанавливалась экспрессия лимфоцитов CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$. Также приводятся доказательства потенциальной возможности колхицина воздействовать на воспалительные биомаркеры цитокинового

шторма при COVID-19, например IL-6, IL-8, IL-10, ФНО, СРБ, хотя данные литературных источников по препарату в основном касаются хронических неинфекционных заболеваний [22].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование (COLCORONA) [23], проведенное в Канаде и еще 6 странах, с участием амбулаторных пациентов с диагнозом COVID-19 на сегодняшний момент является самым крупным и тщательно спланированным трайлом по оценке клинической эффективности колхицина. COVID-19 диагностировался методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) биоматериала назофарингеального мазка или по клинко-эпидемиологическим критериям. Пациенты были рандомизированы для получения колхицина (0,5 мг 2 раза в день в течение 3 дней и 0,5 мг/сут в течение последующего периода) или плацебо. Период наблюдения составил 30 дней. Пациенты могли быть включены в исследование в возрасте 40 лет и старше с подтвержденным диагнозом COVID-19, если в настоящее время они не были госпитализированы и не находились на стадии немедленного рассмотрения на предмет госпитализации, и если они имели по крайней мере по одному из следующих критериев высокого риска: возраст 70 лет и старше, ожирение (индекс массы тела 30 кг/м 2 и более), диабет, неконтролируемая АГ (систолическое артериальное давление ≥ 150 мм рт. ст.), известные респираторные заболевания, известная сердечная недостаточность, известная ИБС, лихорадка, по крайней мере 38 °C, в течение последних 48 ч, одышка, бицитопения, панцитопения или сочетание высокого содержания нейтрофилов и низкого содержания лимфоцитов.

Пациенты исключались, если у них были воспалительные заболевания кишечника, хроническая диарея или мальабсорбция, существовавшие ранее прогрессирующие нейромышечные заболевания, предполагаемая скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м 2 , тяжелые заболевания печени, текущее лечение колхицином, текущее химиотерапевтическое лечение рака или анамнез непереносимости колхицина. Информированное согласие было получено в электронной форме или письменно от всех пациентов до зачисления на курс лечения после телемедицинской консультации или личного посещения соответственно. Медикаменты для исследования были доставлены на дом пациента в течение 4 ч после зачисления. Клиническая оценка проводилась по телефону в течение 15 и 30 дней после рандомизации.

Первичная конечная точка была композитной и учитывала смерть и госпитализацию, связанные с COVID-19. Набор в исследование начался в марте 2020 г. и завершился в декабре 2020 г. В общей сложности 4488 пациентов прошли рандомизацию, период наблюдения составил 30 дней. Пациенты были включены в исследование в среднем через 5,3 дня после появления симптомов COVID-19. Средний возраст участников составил 54,7 года, 53,9% — женщины, средний индекс массы тела 30,0 кг/м 2 , СД наблюдался у 19,9%. Средняя продолжительность лечения исследуемым препаратом составила 26,2 дня, информация о наступлении первичного

конечного события была доступна для 97,9% пациентов. События, соответствующие первичной конечной точке, наблюдались у 4,7% пациентов в группе колхицина и 5,8% пациентов в группе плацебо (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,61–1,03; $p = 0,08$). Среди 4159 пациентов с ПЦР-подтвержденным COVID-19 первичная конечная точка произошла у 4,6 и 6,0% пациентов в группе колхицина и плацебо соответственно (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99; $p = 0,04$). У пациентов с подтвержденным методом ПЦР COVID-19, ОШ составило 0,75 (95% ДИ 0,57–0,99) для госпитализации в связи с COVID-19; 0,50 (95% ДИ 0,23–1,07) — для механической вентиляции; 0,56 (95% ДИ 0,19–1,66) — для смерти. Серьезные неблагоприятные события отмечены в 4,9 и 6,3% в группах колхицина и плацебо ($p = 0,05$); пневмония возникла у 2,9 и 4,1% пациентов ($p = 0,02$). Диарея была зарегистрирована в 13,7 и 7,3% в группах колхицина и плацебо ($p < 0,0001$). Таким образом, среди амбулаторных пациентов с COVID-19 колхицин снижает суммарный показатель смертности и госпитализации или госпитализацию как таковую. Эти данные представляют исключительный интерес, подтверждая влияние противовоспалительной терапии колхицином в профилактике осложненного течения у амбулаторных пациентов легкой и средней степени тяжести, у которых не рекомендуется использование ГКС [18]. Ранняя противовоспалительная терапия у пациентов с COVID-19 до сих пор не является рекомендованной, несмотря на то что понимание ее необходимости среди клиницистов возрастает [13].

Терапия высокими дозами системных ГКС, блокаторами IL-6, специфическими антителами к IL-1 имеет подтвержденную эффективность при непосредственной угрозе ОРДС и к ранней противовоспалительной стратегии не относится. Именно колхицин способен занять эту нишу.

Позитивные данные в отношении клинической эффективности колхицина у пациентов с COVID-19 подтверждены и в метаанализе [24]. Проведен поиск статей в поисковых системах в PubMed и MedRxiv (репозиторий препринтов), содержащих в названиях «колхицин» и «COVID-19», с 2019 г. до января 2021 г. Также проведен поиск в библиографиях соответствующих статей. Критериями включения в метаанализ были: 1) клиническое исследование, когортные исследования и исследования случай–контроль; 2) исследования, включавшие пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, которые получили колхицин, в сравнении с пациентами с подтвержденным COVID-19, не получавшими колхицин; 3) запланированные исходы были учтены в исследовании. В анализ включались статьи независимо от языка написания. В качестве исходов выбраны смертность от всех причин и потребность в механической вентиляции. Результатом первоначального запроса к базам данных стал пул из 132 потенциальных исследований, из них только 8 с общим числом 5259 пациентов с COVID-19 включены в метаанализ. Около 48,3% пациентов в этих исследованиях получили колхицин.

Смертность среди пациентов, получивших колхицин, составила 3,2%, тогда как смертность среди тех,

кто не получал колхицин, — 8,3%, с высокодостоверным различием (ОР=0,62, 95% ДИ 0,48–0,81). В отношении использования механической вентиляции только 5 исследований сообщили об этом. Около 2,4% пациентов в группе колхицина требовали протезирования функции легких в сравнении с 6,7% среди тех, кто не получал колхицин. Однако статистической разницы по этому параметру не удалось достичь (ОР 0,75, 95% ДИ 0,45–1,25).

Клиническая эффективность у госпитализированных пациентов с COVID-19 получила оценку в небольшом проспективном рандомизированном открытом исследовании [25]. Включено 105 госпитализированных пациентов, средний возраст составил 64 года. Колхицин назначался в нагрузочной дозе 1,5 мг, через 60 мин — еще 0,5 мг, далее по 0,5 мг 2 раза в день в течение 3 нед. Практически все включенные в исследование пациенты получали также хлорохин или гидроксихлорохин, а также азитромицин. Первичная конечная точка исследования — клиническое ухудшение в течении COVID-19 в течение 3 нед. от момента рандомизации (на 2 или более баллов по стандартной шкале ВОЗ, где 1 балл присваивается при хорошем самочувствии, а 7 — в случае летального исхода). Первичная конечная точка была зафиксирована у 14,0% пациентов контрольной группы и 1,8% пациентов группы колхицина (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,01–0,96; $p = 0,02$). Интересно, что концентрация изученных биомаркеров (СРБ, высокочувствительного тропонина, числа лейкоцитов и тромбоцитов) между группами не различались, тогда как концентрация D-димера на фоне терапии колхицином была существенно ниже (среднее значение в группе колхицина составило 0,76 (0,41–1,59) мкг/мл, в контрольной группе — 0,92 (0,68–2,77) мкг/мл, ($p = 0,04$). Эти данные имеют важное значение с учетом роли D-димера как независимого фактора смерти госпитализированных пациентов с COVID-19 [10].

С апреля 2020 г. в Аргентине проводится рандомизированное открытое интервенционное исследование эффективности колхицина у госпитализированных пациентов с COVID-19 среднего и тяжелого течения COLCOVID [26]. Включено 2500 пациентов старше 18 лет, в том числе с признаками РДС. К критериям исключения относятся негативные результаты ПЦР на SARS-CoV-2, противопоказания к колхицину, ХБП 5-й ст., беременность и лактация. Окончание исследования планируется в марте 2021 г. Нагрузочная доза колхицина составляет 1,5 мг с последующим приемом через 2 ч еще 0,5 мг, в последующие дни по 0,5 мг два раза в день в течение 14 дней или до выписки из стационара. У интубированных пациентов колхицин вводится через назогастральный зонд. В качестве первичной конечной точки выбран композит из количества пациентов, потребовавших интубации, и количества летальных случаев, отдельно будет учитываться частота летальных исходов.

Возможности и перспективы применения колхицина в различных областях медицины

Проводится факториальное РКИ колхицина и спиронолактона у пациентов с ИМ (NCT03048825), регистр

Synergy (биорастворимый полимерный стент с лекарственным высвобождением). Планируемое завершение — декабрь 2021 г. [27].

Канадское исследование воспаления артерий у пациентов с диабетом и недавними сосудистыми событиями (CADENCE), в котором оценивается эффективность колхицина, планируемое завершение — 2023 г.

Влияние короткого курса колхицина в сравнении с плацебо после изоляции легочной артерии (IMPROVE-PVI Pilot, NCT04160117), планируемое завершение — январь 2022 г.

Колхицин для предотвращения миокардиального повреждения после некардиальных оперативных вмешательств (CORMAN, Pilot, NCT04139655), планируемое завершение — октябрь 2021 г.

Колхицин для профилактики периперационной фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся торакальной хирургии (COP-AF), планируемое завершение — 2022 г.

Заключение

Пандемия COVID-19 имеет беспрецедентное влияние на здоровье популяции, нанося значительный медико-социальный ущерб. В условиях отсутствия эффективных противовирусных препаратов одним из направлений оптимизации терапии может рассматриваться перорально назначаемый колхицин, имеющий доказанную противовоспалительную активность. Особенно важно, что этот препарат может быть назначен в раннюю фазу болезни, не конкурируя с системными ГКС и генно-инженерными препаратами, блокирующими цитокиновый каскад. Свойства колхицина предотвращать системную воспалительную реакцию подтверждены в экспериментальных моделях, в крупном РКИ и метаанализе среди амбулаторных пациентов. Предполагается, что его главная ценность связана с влиянием на механизм «цитокинового шторма» синдрома активации макрофагов, клинически проявляющегося ОРДС, сепсисом. Доказанная способность уменьшать сердечно-сосудистые осложнения после острого ИМ является еще одной важной чертой колхицина, которая обеспечила значительный интерес к этому препарату и стала поводом для планирования целого ряда исследований в кардиологии. В работе продемонстрирована значимость активации воспалительного каскада как центрального механизма повреждающего воздействия COVID-19 не только на легочную ткань, но и на систему циркуляции в целом. Все это создает предпосылки оценки эффективности перорального колхицина в группе госпитализированных пациентов с COVID-19, в том числе и с острым ИМ, подвергнутых ЧКВ. Отсутствие тяжелых нежелательных реакций, простой режим дозирования и небольшая стоимость колхицина являются дополнительными преимуществами, способствующими высокой приверженности к лечению этим препаратом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dalbeth N., Lauterio T.J., Wolfe H.R. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. *Clin. Ther.* 2014;36(10):1465–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.07.017>
2. Nidorf S.M., Eikelboom J.W., Budgeon C.A. et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(4):404–410. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.027>
3. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(26):2497–2505. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
4. Katsanos A.H., Palaodimou L., Price C. et al. Colchicine for stroke prevention in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Neurol.* 2020;27(6):1035–1038. DOI: <http://doi.org/10.1111/ene.14198>
5. Shah B., Pillinger M., Zhong H., Cronstein B. Effects of acute colchicine administration prior to percutaneous coronary intervention: COLCHICINE-PCI Randomized Trial. *Circ. Cardiovasc. Inter.* 2020;13(4):e008717. DOI: <http://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008717>
6. Stewart S., Yang K. C., Atkins K. et al. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials *Arthritis Res. Therapy.* 2020;22(1):28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2120-7>
7. Nishiga M., Wang D. W., Han Y. et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;17(9):543–558. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
8. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
9. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574–1581. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
10. Zhou F., Ting Y., Ronghui D. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–62. Published Online March 9, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
11. Schaller T., Hirschbühl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA.* 2020;323(24):2518–2520. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8907>
12. Shang J., Du L., Han N. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 for physicians: Molecular characteristics and host immunity (Review). *Mol. Med. Rep.* 2021;23(4):1. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11901>
13. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П. и др. Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: колхицин против руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ). *Кардиология.* 2020;60(9):4–21. [Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., etc. Preventive anti-inflammatory and anticoagulant therapy in the treatment of advanced stages of new coronavirus infection (COVID-19). Clinical case analysis and study design: colchicine versus ruxolitinib and secukinumab in an open, prospective, randomized trial in patients with COVID-19 (COLORIT). *Kardiologiya.* 2020;60(9):4–21. (in Russian)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1338>
14. Thakur V., Ratho R.K., Kumar P. et al. Multi-Organ Involvement in COVID-19: Beyond Pulmonary Manifestations. *J. Clin. Med.* 2021;10(3):446. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10030446>
15. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Vasc. Surg.* 2020;72(6):1864–1872. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.483>
16. Deng Q., Hu B., Zhang Y. et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int. J. Cardiol.* 2020;311:116–121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.087>
17. Martos L., Oto J., Fernández-Pardo Á. et al. Increase of Neutrophil Activation Markers in Venous Thrombosis-Contribution of Circulating Activated Protein C. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(16):5651. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21165651>

18. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 10 (08.02.2021 г.) утвержденная МЗ РФ. [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection COVID-19. Version 10 (08.02.2021) approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russian)]. DOI: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/804/original/>
19. Chen I.Y., Moriyama M., Chang M.F., Ichinohe T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroprotein 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front. Microbiol.* 2019;10:50. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>
20. Rodrigues T.S., de Sá K.S.G., Ishimoto A.Y. et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J. Exp. Med.* 2021;218(3):e20201707. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20201707>
21. Dupuis J., Sirois M.G., Rhéaume E. et al. Colchicine reduces lung injury in experimental acute respiratory distress syndrome. *PLoS ONE*. 2020;15(12):e0242318. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242318>
22. Papadopoulos C., Patoulas D., Teperikidis E. et al. Colchicine as a potential therapeutic agent against cardiovascular complications of COVID-19: an exploratory review. *SN Compr. Clin. Med.* 2020;4:1–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00421-x>
23. Tardif J.-C., Bouabdallaoui N., L'Allier P. et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *MedRx-iv preprint* this version posted January 27, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494>
24. Salah H.M., Mehta J.L. Meta-analysis of the Effect of Colchicine on Mortality and Mechanical Ventilation in COVID-19. *Am. J. Cardiol.* 2021;145:170–172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.02.005>
25. Devereux S.G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A. et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open.* 2020;3(6):e2013136. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
26. The ECLA PHRI COLCOVID Trial. Effects of Colchicine on Moderate/High-risk Hospitalized COVID-19 Patients. (COLCOVID). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328480>
27. Kaul S., Gupta M., Bandyopadhyay D. et al. Gout Pharmacotherapy in Cardiovascular Diseases: A Review of Utility and Outcomes. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020;1–14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00459-1>

Поступила 25.01.2021

Информация об авторах

Лебедев П.А. (Lebedev P.A.), <https://orcid.org/0000-0003-3501-2354>
Гаранин А.А. (Garanin A.A.), <https://orcid.org/0000-0001-6665-1533>
Паранина Е.В., (Paranina E.V.), <https://orcid.org/0000-0001-7021-4061>
Чернышев А.В. (Chernyshev A.V.), <https://orcid.org/0000-0002-9040-9576>