



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.3.006>



Агабабян И.Р. ✉, Кобилова Н.А.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Влияние колхицина на уровень С-реактивного белка у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: обзор литературы, подбор и анализ данных, концепция и дизайн исследования – Кобилова Н.А.; научное руководство – Агабабян И.Р.

Подана: 16.02.2023

Принята: 05.06.2023

Контакты: irina.agababyan17@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить влияние колхицина на уровень С-реактивного белка у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материалы и методы. Нами был проведен анализ пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, подвергшихся ЧКВ, с 1 августа по 1 ноября 2022 г., по данным Самаркандского областного регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Всего было проанализировано 52 пациента, которым была проведена реваскуляризация миокарда.

Результаты. У всех пациентов обеих групп, прошедших ЧКВ, был изначально повышен СРБ в среднем до $57,92 \pm 1,83$ мг/л в первой группе, которая получала колхицин в дозе 0,5 мг в сутки, и $52,48 \pm 1,92$ мг/л во второй группе, которая не получала колхицин. Через 3 месяца терапии у пациентов после ЧКВ на фоне приема колхицина С-реактивный белок снизился до $16,85 \pm 0,89$ мг/л, в то время как во второй группе тоже уменьшился, но незначительно – $46,6 \pm 1,81$ мг/л.

Заключение. Применение колхицина в дозе 0,5 мг в сутки в течение 3 месяцев после ЧКВ значительно снизило уровень С-реактивного белка, а в группе без колхицина СРБ практически остался на тех же позициях.

Ключевые слова: колхицин, С-реактивный белок, чрескожное коронарное вмешательство, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца

Irina R. Agababayan ✉, Nigina A. Kobilova
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Colchicine Effect on C-Reactive Protein Levels in Patients with Coronary Heart Disease after Myocardial Revascularization

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: literature review, data selection and analysis, study concept and design – Nigina A. Kobilova; scientific supervision – Irina R. Agababayan.

Submitted: 16.02.2023

Accepted: 05.06.2023

Contacts: irina.agababayan17@gmail.com

Abstract

Purpose. To study colchicine effect on C-reactive protein level in patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI).

Materials and methods. We performed an analysis of patients with coronary heart disease who underwent PCI from August 1 to November 1, 2022, according to the data of the Samarkand regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology. A total of 52 patients who underwent myocardial revascularization were analyzed.

Results. All patients in both groups who underwent PCI had initially elevated CRP: to an average of 57.92 ± 1.83 mg/L in group 1, receiving colchicine 0.5 mg per day, and 52.48 ± 1.92 mg/L in group 2, which did not receive colchicine. After 3 months of therapy, C-reactive protein significantly decreased to 16.85 ± 0.89 mg/L in patients after PCI against colchicine administration, while it also decreased, but insignificantly, to 46.6 ± 1.81 mg/L, in patients of group 2.

Conclusion. The use of colchicine at 0.5 mg per day for 3 months after PCI significantly reduced C-reactive protein levels, while in the group without colchicine CRP remained practically at the same level.

Keywords: colchicine, C-reactive protein, percutaneous coronary admixture, atherosclerosis, ischemic heart disease

■ ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) подвержены высокому риску острого инфаркта миокарда даже при оптимальной модификации факторов риска, а также при применении гиполипидемических и антитромботических препаратов. Ранее в нашем другом исследовании, которое включало 75 пациентов с поражением 2 и более коронарных артерий, по данным коронароангиографического исследования, было установлено, что сниженный уровень липопротеинов высокой плотности является неблагоприятным фактором, который ведет к повторной госпитализации пациентов. Эти пациенты поступают в стационар уже с ОКС или с острым инфарктом [1]. Одним из ведущих факторов, определяющих судьбу атеромы,



является активность иммунновоспалительных процессов в бляшке и окружающих тканях, которая сегодня определяется как остаточный воспалительный риск у пациентов с ИБС [11]. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о важной роли воспаления в прогрессировании атеросклеротических изменений в сосудах, разрушении коллагенового покрытия атеромы и последующем тромбозе. Имеются многочисленные данные о связи между уровнем в крови таких биомаркеров воспаления, как высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкины (ИЛ) IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, фактор некроза опухоли (FNO- α), и риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). До настоящего времени клиническое применение колхицина как противовоспалительного средства ограничивалось приступами подагры, семейной средиземноморской лихорадкой, синдромом Бехчета и перикардитом. Первое большое исследование по колхицину LoDoCo, которое закончилось в 2013 г., не вело изучения уровня С-реактивного белка у пациентов с ИБС на фоне приема колхицина. За последние 10 лет были проведены 2 больших рандомизированных клинических исследования (РКИ) по изучению эффективности и безопасности колхицина при вторичной профилактике коронарного атеросклероза (LoDoCo2 и COLCOT, 2020, 2019). Идея применять колхицин у пациентов с ИБС основана на хорошо известной роли, которую воспаление играет в хронической и острой фазах заболевания. Изучалось влияние колхицина на уровни биомаркеров системного воспаления у пациентов с ИБС, однако его роль у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, для профилактики вторичного стеноза не изучена.

Несмотря на возможные изменения образа жизни и снижение факторов риска, пациенты с хронической коронарной болезнью остаются в группе высокого риска острых сердечно-сосудистых событий. Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности и 20 лет назад, и в настоящее время, несмотря на то, что пациенты стали более грамотно относиться к своему здоровью, а большое количество различных медикаментов и различные интервенционные вмешательства – стентирование сосудов и аортокоронарное шунтирование [12] – позволяют продлить им жизнь.

В последние годы стала находить подтверждение роль воспаления в прогрессировании ишемической болезни [4]. Возможность того, что противовоспалительная терапия может улучшить сердечно-сосудистые исходы, была впервые подчеркнута в исследовании результатов противовоспалительного тромбоза канакинумаба (CANTOS) [10] с участием пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в Нидерландах, где исследовали повышенный исходный уровень С-реактивного белка [9]. Результаты показали, что риск повторных сердечно-сосудистых событий был ниже среди тех, кто получал канакинумаб, чем среди тех, кто получал плацебо.

Колхицин – противовоспалительный препарат, первоначально полученный из осенних крокусов (Колхикум осенний) и использовавшийся древними греками и египтянами. В отличие от избирательного ингибирования интерлейкина-1 β канакинумабом, колхицин обладает широким клеточным действием, которое включает ингибирование полимеризации тубулина и изменение чувствительности лейкоцитов. Противовоспалительные эффекты колхицина связаны с несколькими механизмами, главное, с ингибированием инфламмасом [13]. При блокаде инфламмасом и уменьшении активности каспазного механизма снижается пироптоз (программируемая гибель клеток) и выработка цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 [14]. В результате при

различных триггерах – атеросклероз, гиперурикемия, вирусная инфекция – колхицин обладает противовоспалительным потенциалом и способен к предотвращению так называемого цитокинового шторма [3, 5, 6]. В исследовании сердечно-сосудистых исходов колхицина (COLCOT) с участием пациентов, перенесших инфаркт миокарда в течение 30 дней до включения в исследование, процент тех, кто имел комбинированную конечную точку сердечно-сосудистой смерти, реанимированной остановки сердца, инфаркта миокарда, инсульта или срочной госпитализации по поводу стенокардии, показания к многососудистой коронарной реваскуляризации, был ниже среди тех, кто получал 0,5 мг колхицина 1 раз в день, чем среди тех, кто получал плацебо [13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния колхицина на уровень С-реактивного белка у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен анализ пациентов, подвергшихся ЧКВ, с 1 августа по 1 ноябрь 2022 г., по данным Самаркандского областного регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Всего было проанализировано 52 пациента с хронической ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, которым было проведено интервенционное вмешательство (ЧКВ) радиальным доступом. Мужчины составили 76,92% (n=40), женщины – 23,1% (n=12). Пациенты были разделены на 2 группы путем слепой рандомизации: основную (1) группу составили 27 пациентов, которые принимали колхицин в дозе 0,5 мг в сутки и базисные препараты согласно стандартам (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, антикоагулянты, антиагреганты, статины). Группу сравнения (2) составили 25 пациентов, которые не получали колхицина. В стационаре все пациенты до проведения ЧКВ были осмотрены кардиологом с назначением лабораторного общего анализа крови, биохимических анализов. Электрокардиография (ЭКГ) проводилась с помощью 12-канального электрокардиографа HeartScreen 80 G-L, Innomed Medical (Венгрия). Эхокардиография (ЭхоКГ) осуществлялась на стационарном УЗИ-аппарате SonoScape S20Exp. Коронароангиография выполнялась на аппарате Phillips AlluraXper FD 10/10 (производство Philips, Нидерланды, 2017 г.) или Phillips Azurion3 (Philips, Германия, 2020 г.) радиальным доступом.

Характеристика исследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в исследуемой группе женщин было намного меньше, чем мужчин. То же самое касалось и второй группы. Большинство пациентов обеих групп с коморбидной патологией страдали гипертонической болезнью (74% – в первой группе и 72% – во второй группе). Сахарный диабет второго типа был диагностирован у пациентов первой группы – 11,1% и второй группы – 8%, мерцательная аритмия (постоянная форма) наблюдалась у 14,8% в первой группе и 12% во второй группе.

Все пациенты обеих групп подверглись стентированию или аортокоронарному шунтированию (табл. 2).

Таблица 1
Характеристики исследуемых пациентов на исходном уровне**Table 1**
Characteristics of study patients at baseline

Характеристика	Колхицин, n=27	Плацебо, n=25
Возраст, лет	64,51±9,2	62,48±8,1
Женщины (%)	5 (18,5)	7 (28)
Текущий курильщик (%)	14 (51,8)	12 (48)
Гипертоническая болезнь (%)	20 (74)	18 (72)
СД2 (%)	3 (11,1)	2 (8)
В анамнезе фибрилляция предсердий (%)	4 (14,8)	3 (12)
В анамнезе подагра (%)	2 (7,4)	3 (12)

Таблица 2
Пациенты, подвергшиеся реваскуляризации миокарда**Table 2**
Patients underwent myocardial revascularization

Вид вмешательства	Колхицин, n=27	Плацебо, n=25
АКШ (аортокоронарное шунтирование), %	11 (11,1)	8 (8)
ЧКВ (стентирование), %	16 (59,3)	17 (48)

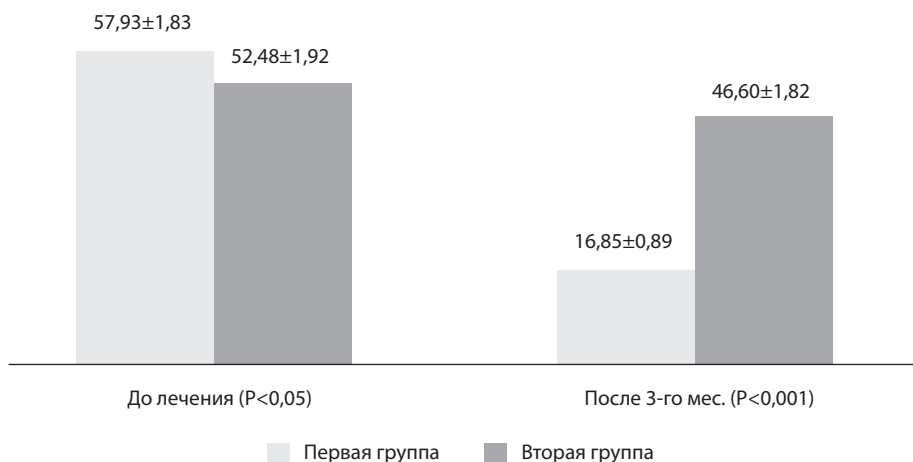
Таблица 3
Препараты, используемые в стационаре после реваскуляризации миокарда**Table 3**
Drugs used in inpatient care after myocardial revascularization

Препарат	Колхицин, n=27	Плацебо, n=25
Ацетилсалициловая кислота 75 мг, клопидогрел 75 мг (%)	27 (100)	25 (100)
Ксарелто 10 мг (%)	3 (11,1)	2 (8)
Без антиагрегантов или антикоагулянтов	0	0
Розувастатин 20 мг (%)	24 (88,9)	22 (88)
Периндоприл 4 мг (%)	15 (55,6)	13 (52)
Бисопролол 5 мг (%)	23 (85,2)	22 (88)
Амлодипин 5 мг (%)	12 (44,4)	15 (60)

После процедуры чрескожного коронарного вмешательства всем пациентам была назначена двойная антиагрегантная терапия в виде ацетилсалициловой кислоты 75 мг и клопидогрела 75 мг в течение 3 месяцев (табл. 3).

Пациентам с фибрилляцией предсердий был назначен антикоагулянт ривароксабан в дозе 15 мг в сутки.

Колхицин в дозе 0,5 мг в сутки принимали пациенты первой группы в течение 3 месяцев. Изначально уровень С-реактивного белка был высокий в обеих группах – 57,92±1,83 и 52,48±1,92 мг/л соответственно. Через 3 месяца приема колхицина в первой группе уровень С-реактивного белка значительно снизился и был равен в среднем 16,48±0,89 мг/л, тогда как во второй группе, которая не получала колхицин, С-реактивный белок оставался достаточно высоким – 46,6±1,81 мг/л.



Изменение уровня С-реактивного белка (мг/л) на фоне приема колхицина в дозе 0,5 мг в сутки
Changes in C-reactive protein level (mg/L) against colchicine 0.5 mg per day

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов обеих групп, прошедших реваскуляризацию миокарда, был изначально повышен СРБ в среднем до $57,93 \pm 1,83$ мг/л в первой группе, которая получала колхицин на фоне базисной терапии в дозе 0,5 мг в сутки, и $52,48 \pm 1,92$ мг/л во второй группе, которая не получала колхицин и была только на базисной терапии (см. рисунок). Через 3 месяца у пациентов первой группы после реваскуляризации миокарда на фоне приема колхицина С-реактивный белок значительно снизился и составил $16,85 \pm 0,89$ мг/л, в то время как во второй группе тоже уменьшился, однако, незначительно – $46,60 \pm 1,82$ мг/л.

В настоящее время имеется ряд исследований, которые показали, что колхицин в низких дозах может надежно снижать уровень воспалительных маркеров, включая высокочувствительный С-реактивный белок и интерлейкин-6, у пациентов с сердечной недостаточностью и у пациентов, перенесших абляцию по поводу фибрилляции предсердий; однако только в 1 рандомизированном исследовании изучался эффект препарата у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [7]. С-реактивный белок, так же как и провоспалительные цитокины, поддерживает воспаление у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов сердца. Колхицин при длительном применении в дозе 0,5 мг в сутки в течение 3 месяцев значительно снижает уровень СРБ (с $57,92 \pm 1,8$ мг/л до $16,85 \pm 0,89$ мг/л). Наше исследование не закончено. Пациенты продолжают принимать колхицин в настоящее время.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные данные еще раз подтверждают, что с медленно прогрессирующей природой атеросклероза лучше всего бороться, обращаясь к 3 основным столпам болезни: контролю дислипидемии, коагулограммы и воспалительной реакции. Кристалл-холестерин-индуцированное воспаление представляет собой взаимодействие

интерлейкинов, нейтрофилов и комплемента. Колхицин обладает способностью подавлять все эти клеточные пути воспаления. В нашем исследовании колхицин в дозе 0,5 мг в сутки у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, в течение 3 месяцев значительно снизил уровень С-реактивного белка, что еще раз подтверждает его противовоспалительный эффект. Работа продолжается, и в последующих публикациях мы постараемся информировать о влиянии колхицина на уровень липопротеинов в крови у наших пациентов, а также о побочных реакциях препарата, если таковые будут.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agababyan I., Soliyeva S., Ismoilova Y. Condition of Coronary Arteries and Change of Lipid Profile in Coronary Heart Disease. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021;25(1):207–213.
2. ANZCTR. LoDoCo2 study: low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. 2014 ACTRN1261400093684
3. Brunetti L, Diawara O, Tsai A, Firestein BL, Nahass RG, Poiani G, et al. Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2961. DOI: 10.3390/jcm9092961
4. Libby P, Loscalzo J, Ridker P.M., et al. Inflammation, immunity, and infections in atherothrombosis: topic of the week for JACC review. *J. Am Coll Cardiol*. 2018;72:2071–81.
5. Martinez GJ, Celemajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 2018;269:262–71. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027
6. Montealegre-Gómez G, Garavito E, Gómez-López A, Rojas-Villarraga A, Parra-Medina R. Colchicine: A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of 5 patients. *Reumatología Clínica*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.05.001
7. 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;99:805e807.
8. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *Am Coll Cardiol*. 2013;61:404e410.
9. Ridker P.M., Everett B.M., Pradhan A., et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2019;380:752–62.
10. Ridker P.M., Everett B.M., Touraine T., et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119–31.
11. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *European Heart Journal*. 2016;(37):17201722. DOI:10.1093/eurheart/ehj024
12. Rizaev E. A., Agababyan I. R., Arzikulova M. Sh. K. Autoimmune inflammation as a causal relationship of periodontitis and atherosclerosis. *Problems of Science and Education*. 2022;6(162):50–64. (in Uzbek)
13. Tardif JK, Koos S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497–505.
14. Yang M, Lv H, Liu Q, Zhang L, Zhang R, Huang X, et al. Colchicine Alleviates Cholesterol Crystal-Induced Endothelial Cell Pyroptosis through Activating AMPK/SIRT1 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020:9173530. DOI: 10.1155/2020/9173530