

Колхікум-Дисперт

Colchicum-Dispert

Швидка допомога при гострому нападі подагри

- ▶ Лікування та профілактика гострих нападів подагри
- ▶ Сімейна середземноморська лихоманка
- ▶ Профілактика амілоїдозу
- ▶ Лікування та профілактика перикардиту
- ▶ Хвороба Бехчета



Колхіцин знижує частоту госпіталізації та смертність в амбулаторних пацієнтів з COVID-19 (за результатами клінічного дослідження COLCORONA Монреальського інституту серця).**

*Державний реєстр лікарських засобів України станом на 02.2021 р.

**Tardif J.C. et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. BMJ. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1.full-text>

Інформація про лікарський засіб наведена у скороченому вигляді. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Перед застосуванням необхідно обов'язково ознайомитися з інструкцією для застосування. Р.П. МОЗ України: № УА/14633/01/01. Наказ № 2417 від 23.10.2020 р. Затверджено до друку 02.2021 р. COL-UA-0465-01-2102.

«Представництво «Фармаселект Інтернешнл Бетелігангз ГмбХ» в Україні»: 01042, м. Київ, вул. Іоанна Павла II, 4/6, корпус В, офіс 310.
Тел.: +38 063 760 72 10 • e-mail: office.ua@pharmaselect.com • www.pharmaselect.com

pharmaselect.
we care for your health

Колхіцин: нові можливості клінічного застосування давно відомого препарату

О.І. Осадчий

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Анотація. Колхіцин як потужний протизапальний препарат давно і активно застосовують у ревматології, переважно для лікування пацієнтів із подагрою, а також при системних васкулітах, хворобі Бехчета та сімейній середземноморській лихоманці [1–8]. Однак потенціал протизапальних можливостей колхіцину далеко не вичерпаний. Останнім часом з'явилося чимало досліджень, що підтверджують його високу ефективність у разі одночасного застосування з іншими препаратами для зменшення вираженості фатальних ускладнень в кардіології (порушення серцевого ритму, хронічна коронарна недостатність, легенева гіпертензія, інфаркт міокарда, перикардит) та при онкологічних захворюваннях [9–14]. Серед несподіванок, які останнім часом виявлено у клінічних випробовуваннях колхіцину, — його надзвичайно висока ефективність при лікуванні пацієнтів із COVID-19. За попередніми результатами клінічного дослідження COLCORONA, застосування колхіцину значно знизило летальність та частоту госпіталізації амбулаторних пацієнтів із COVID-19 [15]. Маючи досить давню історію застосування, як з'ясувалося, колхіцин далеко не вичерпав свої лікувальні можливості й може успішно використовуватись у різних клінічних ситуаціях із високою ефективністю. У цій публікації узагальнено раніше відомі та з'ясовані нові можливості застосування колхіцину у сучасній медичній практиці.

Ключові слова: колхіцин, подагра, системні васкуліти, хвороба Бехчета, сімейна середземноморська лихоманка, перикардит, COVID-19.

Механізм дії та безпека колхіцину

До сьогодні остаточної відповіді щодо механізму дії колхіцину не отримано. Незважаючи на довгу історію клінічного застосування, справжнє наукове дослідження препарату розпочалося у 1950–1960-х роках. Тоді ж було з'ясовано, що головна мішень, на яку націлений колхіцин, — клітинні мікротрубочки, основа клітинного цитоскелета. Мікротрубочки мають циліндричну будову, основою чого є специфічний глобулярний білок α - β -тубулін. За рахунок полімеризації α - та β - його субодиниць утворюється розмаїття трубочок, які становлять цитоскелет клітини та забезпечують її нормальне фізіологічне існування: мітотичну активність (поділ клітин), цитокінез та вакуольний транспорт. Таким чином підтримується впродовж життя біологічний гомеостаз клітинного матриксу. Саме завдяки динамічній функції мікротрубочок забезпечується така важлива біологічна функція, як поділ клітини, визначення її полярності та здатність до міграції, секреція цитокінів та хемокінів, регуляція функціонування іонних каналів та клітинна диференціація. Цей процес має взаємозалежну регуляцію, в якій беруть участь позаклітинні та внутрішньоклітинні сигнали. Головним регуляторним компонентом складного каскаду взаємодії виступають димерні білки тубуліну, ферменти, модифікуючі тубулін, та асоційовані з мікротрубочками білки [16–18].

Одним з найбільш вивчених є процес порушення мітотичної активності клітин у метафазі, де колхіцин розглядається як класичний антимітотичний препарат. Головною його особливістю є здатність утворювати незворотні сполуки з димерами тубуліну, тубуліно-колхіцинові комплекси, припиняючи процес їхньої полімеризації на стадії утворення та розростання трубочок. Це призводить до порушення функціонування клітини, формування полюсів притягування ядерного матеріалу у метафазі. Врешті-решт це порушує нормальне подвоєння клітини і є біологічною особливістю колхіцину [18].

Останнім часом добре вивчено багато інших важливих властивостей колхіцину. Ось деякі з них (рис. 1):

1. Колхіцин пригнічує активацію вродженого імунітету, інфламасоми NALP3 та каспаз-1, пригнічує вивільнення хемотаксичного фактора з нейтрофілів і потім вербування нейтрофілів.
2. У низьких концентраціях колхіцин пригнічує експресію Е-селектину на ендотеліальних клітинах і запобігає адгезії нейтрофілів. У високих концентраціях колхіцин сприяє виділенню L-селектину з нейтрофілів і запобігає подальшому вербуванню нейтрофілів.

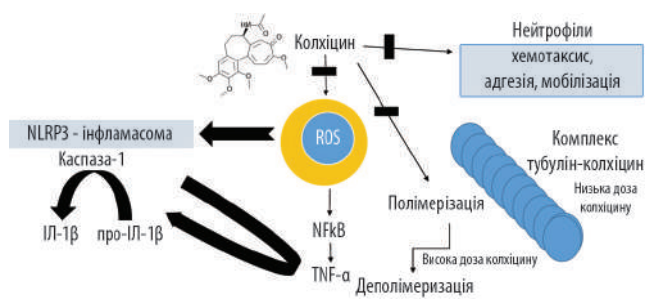
3. Колхіцин пригнічує активацію нейтрофілів і вивільнення інтерлейкіну (ІЛ)-1, -8 та супероксиду.

4. Колхіцин сприяє дозріванню дендритних клітин, щоб вони діяли як антигенпрезентаційні клітини.

5. Колхіцин пригнічує фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor — VEGF) і проліферацію ендотелію [19].

Ці властивості колхіцину не залишилися поза увагою медичного товариства. У 2009 р. Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) затвердило колхіцин як препарат першої лінії для перорального застосування при лікуванні у разі сімейної середземноморської лихоманки та гострих спалахів подагри [20]. До цього його застосовували впродовж довгих років без схвалення FDA та без обґрунтування безпечної дози прийому, застережень щодо запобігання імовірним ускладненням при взаємодії з іншими лікарськими засобами. Водночас, аналізуючи наявну інформацію про лікарський засіб, вчені встановили деякі особливості безпеки його застосування, про які раніше не було повідомлень. Перш за все це стосується токсичності та безпеки колхіцину та їх зміни від взаємодії з іншими лікарськими засобами. Підтверджено підвищення токсичності від прийому колхіцину в терапевтичній дозі при взаємодії з іншими ліками, що впливають на процес шлунково-кишкової абсорбції та/або метаболізму в печінці й відіграють вирішальну роль у підвищенні токсичності препарату. Серед іншого також підтверджено безпеку та ефективність застосування мінімальних концентрацій колхіцину для лікування пацієнтів із нападами подагри порівняно з рекомендованими, що значно знижувало частоту

Рисунок 1 Механізм дії колхіцину [19]



ROS (Reactive Oxygen Species) — активні форми кисню.

небажаних ефектів та ускладнень. У зв'язку з цим необхідно враховувати певні застереження при призначенні колхіцину: поєднано застосовувати препарати, які метаболізуються печінкою за рахунок ізоферменту CYP 3A4 або впливають на концентрацію Р-глікопротеїну, що необхідно враховувати у разі ниркової та печінкової дисфункції. Дозу колхіцину необхідно знизити або припинити лікування у разі нормальної функції нирок та печінки, якщо виникає потреба у лікуванні препаратами, що впливають на концентрацію Р-глікопротеїну або значно пригнічують активність CYP3A4 (таблиця). Терапевтичне вікно колхіцину досить вузьке, що також потребує ретельного стеження за дозуванням. Найчастішими побічними реакціями при застосуванні препарату є діарея, спазми, нудота, біль у животі та блювання. У разі тяжких побічних реакцій дозу необхідно знизити. Виведення препарату та його метаболітів переважно відбувається з калом, лише 10–20% виводиться з сечею [21].

Клінічне застосування колхіцину

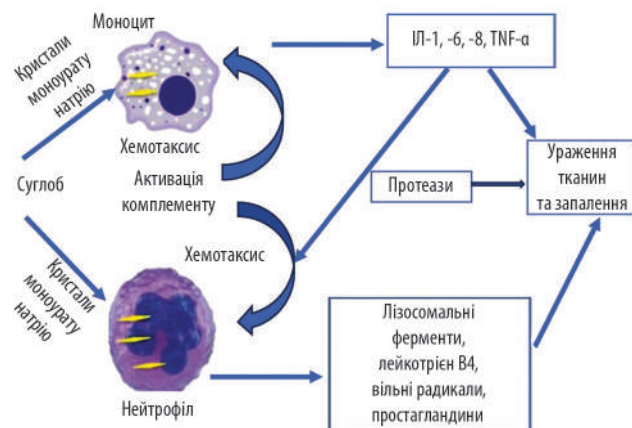
Подагра та інші системні запальні захворювання

Подагра — інвалідизуюче захворювання, поширеність якого серед європейської популяції становить 0,9–2,5% [22, 23]. Подагра має багатовікову історію лікування, і колхіцин при цьому захворюванні призначали задовго до затвердження його як лікувального засобу. Практично всі вищенаведе-

Таблиця Метаболізм колхіцину залежно від взаємодії з деякими лікарськими препаратами

Метаболізм	Екскреція
Печінка CYP 3A4, Р-глікопротеїн	Нирки, еритроцити Р-глікопротеїн
Потужні інгібітори	
CYP 3A4-інгібітори: <ul style="list-style-type: none"> • кларитроміцин; • телітроміцин; • нефазодон; • індинавір; • саквінавір; • ритонавір; • атазанавір; • кетоконазол; • грейпфрутовий сік; • еритроміцин; • флуконазол; • верапаміл; • дилтіазем; • флуоксетин; • пароксетин; • циметидин. 	Р-глікопротеїн-інгібітори: <ul style="list-style-type: none"> • циклоспорин; • кетоконазол; • такролімус; • кларитроміцин; • верапаміл; • дилтіазем; • ранолазин; • ітраконазол; • грейпфрутовий сік; • саквінавір; • теллапревір; • ловастатин; • симвастатин; • будесонід; • дексаметазон; • гідрокортизон; • еритроміцин; • аторвастатин.
Слабкі інгібітори	

Рисунок 2 Патогенез гострого подагричного нападу [25]



ні запальні процеси, на які впливає колхіцин, можуть мати місце при подагрі. У патогенезі захворювання важлива роль належить активації каскаду запальної відповіді на підвищену концентрації сечової кислоти, що призводить до активації макрофагів і нейтрофілів, підвищення адгезивної активності лейкоцитів та ендотеліоцитів, спровокованих гіперурикемією та подальшим вивільненням прозапальних цитокінів — ІЛ-1β та фактора некрозу пухлини (tumor necrosis factor — TNF)-α, які опосередковано активують інфламасоми NALP3 із вивільненням активних каспаз-1, що стимулює та пролонгує запалення (рис. 2) [24, 25].

Висока здатність пригнічувати гострий спалах подагричного запалення продемонстрована у дослідженні AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation), що зумовило внесення колхіцину у перелік препаратів першої лінії для лікування подагри Європейською антиревматичною лігою (European League Against Rheumatism — EULAR) [26, 27]. Згідно з рекомендаціями EULAR, у разі гострого нападу подагри (протягом 12 год від початку нападу) слід призначити колхіцин у навантажувальній дозі 1 мг з подальшим прийомом через 1 год 0,5 мг у 1-й день та/або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (водночас з інгібіторами протонної помпи, якщо це необхідно), пероральні кортикостероїди (еквівалентно 30–35 мг/добу преднізолону протягом 3–5 днів) або провести аспірацію синовіальної рідини з подальшим внутрішньосуглобовим введенням кортикостероїдів. У пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок слід уникати призначення колхіцину та НПЗП. Колхіцин не слід застосовувати водночас із інгібіторами Р-глікопротеїну та/або CYP 3A4, такими як циклоспорин або кларитроміцин [27]. Такої самої тактики дотримується Американська колегія ревматологів (American College of Rheumatology — ACR), рекомендуючи призначати колхіцин як препарат першої лінії при гострому нападі подагри, у навантажувальній дозі 1,2 мг з подальшим введенням 0,6 мг впродовж першої години [28]. EULAR рекомендує протягом перших 6 міс після призначення уратзнижувальної терапії продовжити антирецидивне профілактичне застосування колхіцину у дозі 0,5–1 мг/добу, коригуючи її у пацієнтів із порушенням функції нирок [27]. Необхідно також зважати на доведену ефективність колхіцину в низьких дозах (1,8 мг) (дослідження AGREE). Така терапія може бути використана для самостійного прийому пацієнтом протягом 12 год з моменту нападу подагричного болю, аби його вгамувати. Вона має таку саму клінічну ефективність, як і доза 4,8 мг, однак більш безпечна.

Колхіцин підвищує ефективність традиційної терапії остеоартриту поєднано із застосуванням анальгетиків, НПЗП та проведенням фізіотерапевтичних процедур, що сприяє значному покращенню якості життя пацієнтів [29].

Сімейна середземноморська лихоманка

Сімейна середземноморська лихоманка — рідкісне спадкове генетичне захворювання, спричинене мутацією гена у хромосомі 16p13.3, який кодує пірин. Захворювання має переважно поширення у середземноморській популяції з характерними клінічними ознаками. Колхіцин розглядають як препарат першої лінії для стандартного лікування сімейної середземноморської лихоманки [6–8]. У 87% випадків його застосування значно зменшує тяжкість перебігу, тривалість загострення та частоту нападів [30, 31]. Повної ремісії досягнути не вдається, однак застосування препарату здатне суттєво відтермінувати розвиток амілоїдозу нирок. Застосування препарату у високих дозах (1,5–2,0 мг/добу) може суттєво обмежити процес прогресування відкладення амілоїду в нирках [32, 33].

Хвороба Бехчета

Призначення колхіцину може розглядатись як виважена терапія при ураженнях слизової оболонки порожнини рота. Його комбінація з препаратами моноклональних антитіл, а також монотерапія виявилися доволі ефективними порівняно з плацебо. Клінічно це супроводжується зменшенням кількості виразок у ротовій порожнині, пришвидшенням їх загоєння та зниженням концентрації у сироватці крові запальних цитокінів ІЛ-6, -8 та TNF-α [34, 35].

Нові можливості клінічного застосування колхіцину

Потужні протизапальні властивості колхіцину дозволили розширити його клінічне застосування. Останнім часом практика безпечного і ефективного призначення препарату набула поширення серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [36].

Ішемічна хвороба серця

Згідно з результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження LoDoCo2, колхіцин у низьких дозах (0,5 мг/добу) істотно знижує частоту серйозних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця [10]. У дослідження включено 5522 пацієнти зі стабільною ішемічною хворобою серця, рандомізованих для прийому колхіцину в дозі 0,5 мг/добу або плацебо. Медіана тривалості спостереження становила 28,6 міс. Частота виникнення первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, спонтанний (не пов'язаний із реваскуляризацією) інфаркт міокарда, ішемічний інсульт або зумовлена ішемією реваскуляризація) становила 6,8 та 9,6% у групі колхіцину та плацебо відповідно (відношення ризиків 0,69; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,57–0,83; $p < 0,001$). При оцінці частоти індивідуальних подій кінцевої первинної точки встановлено, що застосування колхіцину асоційоване з достовірно нижчою частотою інфаркту міокарда та необхідністю у реваскуляризації міокарда внаслідок ішемії. Однак частота виникнення ішемічного інсульту, серцево-судинної смерті, а також смерті від усіх причин між групами достовірно не розрізнялися, натомість, частота нападів подагри була істотно нижчою. Авторами з цього приводу зазначено, що застосування колхіцину у низьких дозах у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця асоціюється зі зниженням частоти ішемічних ускладнень і знижує частоту реваскуляризацій.

Гострий інфаркт міокарда

Мета одного із останніх клінічних досліджень — перевірити гіпотезу, чи можливе зменшення потреби у реваскуляризації та розміру зони некрозу у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда після черезшкірного коронарного втручання [37]. Пацієнтам з інфарктом міокарда та елевациєю сегмента ST протягом ≤ 12 год від початку нападу випадковим чином призначали колхіцин або плацебо впродовж 5 днів. Площа під кривою МВ-фракції креатинкінази (creatine kinase-myocardial brain fraction) становила 3144 та 6184 нг-год/мл у групі колхіцину і плацебо відповідно ($p < 0,001$). При подальшому обстеженні на магнітно-резонансній томограмі площі некрозу показник ураження міокарда у групі колхіцину був набагато менший — 18,3 та 23,2 мл/1,73 м² відповідно ($p = 0,019$). Відносний розмір інфаркту (визначений як порція до об'єму міокарда лівого шлуночка) становив 13,0 та 19,8% відповідно ($p = 0,034$). Отримані результати доводять потенційну користь застосування колхіцину при інфаркті міокарда з підйомом сегмента ST. Здатність препарату обмежувати зону ішемічного ураження міокарда навіть при вдало проведеній реваскуляризації може значно підвищити якість лікування хворих, особливо у скрутних клінічних обставинах.

Перикардит

Проблема лікування пацієнтів із перикардитом набуває все більшого значення не лише тому, що частота виявлень підвищилася після вдосконалення візуалізуючих методик: 80–90% випадків у Західній Європі та Північній Америці здебільшого є ідіопатичними за походженням, переважно після проведення діагностичних процедур, хірургічного втручання на тлі онкологічної патології [38]. Сьогодні жоден із запропонованих методів лікування, як гострого, так і рецидивного перикардиту, не забезпечує стабільного клінічного результату. Однак у багатьох дослідженнях виявлено значну користь від застосування у схемі лікування колхіцину. У рандомізованих контрольованих дослідженнях вивчали ефективність застосування колхіцину у лікуванні пацієнтів із гострим та рецидивуючим перикардитом [39–40]. Колхіцин, введений у схему лікування разом із традиційними протизапальними препаратами, суттєво зни-

жував частоту рецидивів після вперше проведеного лікування, а також сприяв значному скороченню терміну лікування та ризику розвитку безперервно рецидивуючих станів і хронізації процесу. Ефективність і безпека колхіцину для первинної профілактики постперикардіотомічного синдрому, післяопераційної ексудації у перикард та запобігання післяопераційній фібриляції передсердь продемонстрована у дослідженні COPPS (COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome) [41]. Ця особливість клінічного застосування колхіцину сьогодні може мати неабияку вагу з огляду на бурхливий розвиток кардіохірургічних втручань. Систематичний огляд показав, що на сьогодні колхіцин є єдиним препаратом з доведеною ефективністю та безпекою для профілактики перикардиту, з подібним ефектом щодо первинної та вторинної профілактики. Виходячи з цього, препарат слід розглядати як засіб першої лінії для профілактики перикардиту [42].

Беручи до уваги висновки досліджень, Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) рекомендувало колхіцин для лікування перикардиту та постперикардіотомічного синдрому як доповнення до НПЗП або у монотерапії [43].

Застосування колхіцину для лікування пацієнтів із COVID-19

Проблема ефективного і дієвого лікування пацієнтів із COVID-19 сьогодні є пріоритетним завданням глобального масштабу для закладів охорони здоров'я усього світу. COVID-19 вразив на сьогодні >112 млн людей в усьому світі й характеризується розвитком великої кількості ускладнень та високою смертністю. Особливо вразливими виявилися пацієнти групи ризику на тлі серцево-судинної патології та з підвищеними маркерами гострої травми міокарда. Смертність серед цієї категорії хворих може сягати 40–70%. Остаточного бачення патогенетичного ланцюга подій при COVID-19 до сьогодні не встановлено. Однак розглядається декілька механізмів, що, імовірно, за все, мають відношення до ураження легень, серця та інших органів (пряме вірусне ураження) та опосередковане — за рахунок активації імунної відповіді (гуморального та клітинного імунітету) та синтезу прозапальних цитокінів і хемокинів у відповідь на вірус. Цитокіновий викид у відповідь на вірусне навантаження (так званий цитокіновий шторм) розглядається як найімовірніша причина запального процесу. Саме ця гіпотеза патогенезу захворювання сьогодні підтримується вірусологами, епідеміологами та імунологами і є провідною. Цьому є клінічне підтвердження, що зіставне зі значним підвищенням прозапальних біомаркерів у пацієнтів [44]. Висока протизапальна здатність колхіцину виявилася досить придатною для поліпшення лікування хворих на COVID-19. Так, попередні результати рандомізованого подвійного сліпого дослідження COLCORONA виявилися більше ніж обнадійливими [15]. Це найбільше у світі дослідження, в якому вивчали препарат для перорального прийому у негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19. У дослідженні взяли участь 4488 амбулаторних пацієнтів із COVID-19, діагноз яких підтверджено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції або за клінічними критеріями. Учасникам призначали або колхіцин (0,5 мг 2 рази на добу протягом 3 днів та 1 раз на добу — після цього) або плацебо протягом 30 днів. Первинною кінцевою точкою ефективності була смерть або госпіталізація з приводу COVID-19. Застосування колхіцину зменшило кількість госпіталізацій на 25%, потребу у проведенні штучної вентиляції легень на 50% та смертність — на 44%. Через 1 міс терапії спостерігали зниження ризику настання первинної комбінованої кінцевої точки — смерті або госпіталізації — на 21% порівняно із плацебо. Серйозні побічні явища зареєстровані у 4,9 та 6,3% ($p = 0,05$), пневмонія — у 2,9 та 4,1% ($p = 0,02$), діарея — у 13,7 та 7,3% пацієнтів у групах відповідно ($p < 0,0001$). Зроблено висновок, що застосування колхіцину в амбулаторних пацієнтів із COVID-19 знижує частоту летального кінця чи госпіталізації. Це наукове відкриття робить колхіцин першим у світі пероральним препаратом, який можна застосовувати для лікування негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19 та для зниження частоти фатальних наслідків.

Спричинена вірусом SARS-CoV-2 пандемія коронавірусної хвороби стрімко поширилася, спричинивши світовий хаос. Основною проблемою цього явища стала не стільки сама хвороба, а, швидше, безвихідь у пошуку ефективного лікування. Намагання віднайти дієвий препарат потребує часу, якого катастрофічно бракує. Натомість застосування хімічних сполук, які мають проти-запальні властивості, мало б стати в нагоді. Колхіцин завдяки його добре вивченим протизапальним властивостям, можливо, і є саме таким препаратом. Його противірусну і протизапальну активність всебічно досліджують останнім часом у низці досліджень [45].



Список використаної літератури/References:

- Dasgeb B., Kornreich D., McGuinn K. et al. (2018) Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br. J. Dermatol.*, 178(2): 350–356. doi: 10.1111/bjd.15896.
- Niel E., Scherrmann J.-M. (2006) Colchicine today. *Joint Bone Spine*, 73(6): 672–678. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.03.006.
- Jithpratuck W., Elshenawy Y., Saleh H. et al. (2011) The clinical implications of adult-onset henoch-schönlein purpura. *Clin. Mol. Allergy*, 9: 9. doi: 10.1186/1476-7961-9-9.
- Slobodnick A., Shah B., Pillinger M.H., Krasnokutsky S. (2015) Colchicine: old and new. *Am. J. Med.*, 128(5): 461–470. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.12.010.
- Saleh Z., Arayssi Th. (2014) Update on the therapy of Behçet disease. *Ther. Adv. Chronic Dis.*, 5(3): 112–134. doi: 10.1177/2040622314523062.
- Wu B., Xu T., Li Y., Yin X. (2018) Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10(10): CD010893. doi: 10.1002/14651858.CD010893.pub3.
- Zemer D., Revach M., Pras M. et al. (1974) A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N. Engl. J. Med.*, 291(18): 932–934. doi: 10.1056/NEJM197410312911803.
- Sahr T., Kiltz U., Weseloh C. et al. (2020) Results of the systematic literature search as basis for the «Evidence-based treatment recommendations for familial Mediterranean fever patients with insufficient response or intolerance to colchicine» of the Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology and the German Society for Rheumatology. *Z. Rheumatol.*, 79(9): 943–951. doi: 10.1007/s00393-020-00886-0.
- Salih M., Smer A., Charnigo R. et al. (2017) Colchicine for prevention of post-cardiac procedure atrial fibrillation: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Cardiol.*, 243: 258–262. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.022.
- Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A. et al.; LoDoCo2 Trial Investigators (2020) Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N. Engl. J. Med.*, 383: 1838–1847. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372.
- Prins K.W., Tian L., Wu D. et al. (2017) Colchicine Depolymerizes Microtubules, Increases Junctophilin-2, and Improves Right Ventricular Function in Experimental Pulmonary Arterial Hypertension. *J. Am. Heart Assoc.*, 6(6): e006195. doi: 10.1161/JAHA.117.006195.
- Deftereos S., Giannopoulos G., Angelidis C. (2015) Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 132(15): 1395–403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611.
- Imazio M., Brucato A., Trinchero R. et al. (2009) Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur. Heart J.*, 30(5): 532–539. doi: 10.1093/eurheartj/ehn608.
- Zhang T., Chen W., Jiang X. et al. (2019) Anticancer effects and underlying mechanism of Colchicine on human gastric cancer cell lines *in vitro* and *in vivo*. *Biosci. Rep.*, 39(1): BSR20181802. doi: 10.1042/BSR20181802.
- Tardif J.-C., Bouabdallaoui N., L'Allier Ph.L. et al. (2021) Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1>).
- Etienne-Manneville S. (2010) From signaling pathways to microtubule dynamics: the key players. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 22(1): 104–111. doi: 10.1016/j.ceb.2009.11.008.
- Swanson K.V., Deng M., Ting J.P.-Y. (2019) The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat. Rev. Immunol.*, 19(8): 477–489. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0.
- Komlodi-Pasztor E., Sackett D.L., Fojo A.T. (2012) Inhibitors targeting mitosis: tales of how great drugs against a promising target were brought down by a flawed rationale. *Clin. Cancer Res.*, 18(1): 51–63. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0999.
- Leung Y.Y., Hui L.L.Y., Kraus V.B. (2015) Colchicine — update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.*, 45(3): 341–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
- FDA (2009) Colchicine (marketed as Colcrys) Information (<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/colchicine-marketed-colcrys-information>).
- <https://compendium.com.ua/info/353453/kolkhikum-dispert/>
- Bardin T., Bouée S., Cleron P. et al. (2016) Prevalence of gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 68(2): 261–266. doi: 10.1002/acr.22660.
- Myasoedova S.E. (2017) Modern approaches to the treatment of gout. *Consilium Medicum*, 19(2): 141–145 (In Rus.).
- Nuki G. (2008) Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 10(3): 218–227. doi: 10.1007/s11926-008-0036-3.
- Golovach I.Yu., Yegudina E.D. (2019) Gout: a look at a known disease through the prism of recent discoveries and modern recommendations (<https://health-ua.com/article/42527>) (In Ukr.).
- Terkeltaub R.A., Furst D.E., Bennett K. et al. (2010) High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.*, 62(4): 1060–1068. doi: 10.1002/art.27327.
- Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. (2017) 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.*, 76(1): 29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
- Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D. et al. (2012) 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part II: Therapy and Anti-inflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 64(10): 1447–1461. doi: 10.1002/acr.21773.
- Aran S., Malekzadeh S., Seifirad S. (2011) A double-blind randomized controlled trial appraising the symptom-modifying effects of colchicine on osteoarthritis of the knee. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 29(3): 513–518.
- Dinarello C.A., Wolff S.M., Goldfinger S.E. et al. (1974) Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N. Engl. J. Med.*, 291(18): 934–937.
- Kallinich T., Haffner D., Niehues T. (2007) Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever: Literature Review and Consensus Statement. *Pediatrics*, 119(2): e474–83. doi: 10.1542/peds.2006-1434.
- Ben-Chetrit E. (2003) Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis — phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J. Nephrol.*, 16(3): 431–434.
- Oner A., Erdogan O., Demircin G. et al. (2003) Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatr. Nephrol.*, 18: 521–526.
- Davatchi F., Abdollahi B.S., Banihashemi A.T. et al. (2009) Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod. Rheumatol.*, 19(5): 542–549. doi: 10.1007/s10165-009-0200-2.
- Takeuchi M., Asukata Y., Kawagoe T. et al. (2012) Infliximab monotherapy versus infliximab and colchicine combination therapy in patients with Behçet's disease. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 20(3): 193–197.
- Deftereos S., Giannopoulos G., Papoutsidakis N. et al. (2013) Colchicine and the heart: pushing the envelope. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62: 1817–1825. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.726.
- Deftereos S., Giannopoulos G., Angelidis Ch. et al. (2015) Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Circulation*, 132(15): 1395–1403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611.
- Gouriet F., Levy P.-Y., Casalta J.-P. et al. (2015) Etiology of Pericarditis in a Prospective Cohort of 1162 Cases. *Am. J. Med.*, 128(7): 784.e1–784.e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.040.
- Imazio M., Bobbio M., Cecchi E. et al. (2005) Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (Colchicine for Recurrent pericarditis) trial. *Arch. Intern. Med.*, 165(17): 1987–1991. doi: 10.1001/archinte.165.17.1987.
- Imazio M., Bobbio M., Cecchi E. et al. (2013) Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PEricarditis (COPE) trial. *Circulation*, 127(13): 2012–2016. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542738.
- Imazio M., Trinchero R., Brucato A. et al. (2010) Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J.*, 31(22): 2749–2754. doi: 10.1093/eurheartj/ehq319.
- Imazio M., Brucato A., Forno D. et al. (2012) Efficacy and safety of colchicine for pericarditis prevention. Systematic review and meta-analysis. *Heart*, 98: 1078e1082. doi:10.1136/heartjnl-2011-301306.
- Maisch B., Seferović P.M., Ristić A.D. et al. (2004) Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur. Heart J.*, 25(7): 587–610. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.002.
- Huang Ch., Wang Y., Li X. et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223): 497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Schlesinger N., Firestein B.L., Brunetti L. (2020) Colchicine in COVID-19: an Old Drug, New Use (<https://link.springer.com/article/10.1007/s40495-020-00225-6>).