

КОЛХИЦИН В ФАРМАКОТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ, ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И COVID-19

Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, e-mail: seeword@mail.ru

Гиперурикемия может являться патогенетическим фактором в развитии не только подагры, но и псориатического артрита, патологии почек, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Научные дискуссии о необходимости коррекции уровня мочевой кислоты пациентам без клинических симптомов подагры проходят как в России, так и за рубежом. Показано, что уратснижающая фармакотерапия может замедлить прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы и хронической болезни почек. В Российской Федерации при наличии гиперурикемии Клинические рекомендации однозначно рекомендуют назначать уратснижающие лекарственные средства больным с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском. В настоящей публикации проведен обзор литературы по этиологии, патогенезу и методам фармакологической коррекции гиперурикемии у пациентов с сердечно-сосудистыми (ССЗ) и ревматическими заболеваниями (РЗ). Кроме того, проанализированы данные о применении колхицина в расширенной терапии COVID-19. Таким образом, развитие гиперурикемии играет важную роль в патогенезе воспаления при сердечно-сосудистой патологии. Для больных с высоким кардиоваскулярным риском с гиперурикемией колхицин может стать препаратом выбора. Учитывая новые данные о его эффективности и безопасности в терапии новой коронавирусной инфекции, можно прогнозировать повышение роли колхицина в качестве дополнительного средства лечения COVID-19.

Ключевые слова: гиперурикемия, кардиоваскулярный риск, нефропатия, подагра, колхицин, коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV2.

COLCHICINE IN PHARMACOTHERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH HYPERURICEMIA, WITH RHEUMATIC DISEASES AND COVID-19

Sivordova L.E., Polyakova Y.V., Papichev E.V., Akhverdyan Y.R., Zavodovsky B.V.

Federal State Budgetary Institution «Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology», Volgograd, e-mail: seeword@mail.ru

Hyperuricemia can be a pathogenetic factor in the development of not only gout, but also psoriatic arthritis, kidney disease, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Scientific discussions about the need to correct the level of uric acid in patients without clinical symptoms of gout are heard both in Russia and abroad. It has been shown that urate-lowering pharmacotherapy can slow the progression of diseases of the cardiovascular system and chronic kidney disease. In the Russian Federation, in the presence of hyperuricemia, the Clinical Guidelines unequivocally recommend prescribing urate-lowering drugs for patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk. This publication provides a review of the literature on the etiology, pathogenesis and methods of pharmacological correction of hyperuricemia in patients with cardiovascular (CVD) and rheumatic diseases (RD). In addition, data on the use of colchicine in the extended therapy of COVID-19 was analyzed. Thus, the development of hyperuricemia plays an important role in the pathogenesis of inflammation in cardiovascular pathology. For patients at high cardiovascular risk with hyperuricemia, colchicine may be the drug of choice. Given new data on its efficacy and safety in the treatment of new coronavirus infection, it is possible to predict an increase in the role of colchicine as an additional treatment for COVID-19.

Keywords: hyperuricemia, cardiovascular risk, nephropathy, gout, colchicine, coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV2.

Долгое время было принято считать, что повышенный уровень мочевой кислоты (МК) может являться этиологическим фактором исключительно подагры и подагрического артрита. Однако на сегодня доказано, что нарушения метаболизма при псориазе и псориатическом артрите (ПсА) также приводят к изменению обмена белков и, как следствие, к гиперурикемии.

Кроме того, результаты многих исследований доказали, что повышенный уровень мочевой кислоты является независимым фактором высокого кардиоваскулярного риска. Так, например, подтверждена взаимосвязь гиперурикемии и фатального инфаркта миокарда (ИМ) [1]. В патогенезе хронической болезни почек (ХБП) роль гиперурикемии также в настоящее время не вызывает сомнений [2]. Несмотря на это, вопрос необходимости фармакологического вмешательства с целью коррекции повышенного уровня мочевой кислоты в среде ревматологов остается дискуссионным по настоящее время.

Цель работы: изучить актуальность проблемы гиперурикемии и тактику ведения пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты в разных странах.

Материалы и методы исследования. Литературный обзор подготовлен на основе анализа открытых научных публикаций в PubMed и Cochrane, данных метаанализов, клинических рекомендаций и обзоров за период с января 2000 г. по ноябрь 2021 г.

В последние десятилетия во многих странах наблюдается рост потребления продуктов, богатых пуринами, и алкоголя; кроме того, все большее число населения ведет малоподвижный образ жизни, страдает гиподинамией и избыточной массой тела, что способствует росту частоты выявления повышенного уровня мочевой кислоты. С точки зрения патофизиологии мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма экзогенного пурина из пищи и эндогенного - из поврежденных и отмирающих клеток организма, синтез которого происходит в печени, кишечнике и эндотелии сосудов. Экскреция 70% суточного объема мочевой кислоты осуществляется почками, 30% выводятся кишечником. В норме за сутки должно выделяться от 300 до 600 мг (1,8-3,6 ммоль) МК. Подагра чаще формируется в условиях недостаточной экскреции МК. При метаболическом синдроме и инсулинорезистентности гиперурикемия обычно связана с повышенной экспрессией транспортера уратов 1 и транспортера глюкозы 9 [2].

В целом, этнические особенности образа жизни и пищевых привычек значительно влияют на распространенность гиперурикемии. Так, в США в рамках Национальной программы проверки здоровья и питания NHANES III (1988-1994 гг.) и NHANES IV (2007-2008 гг.) в исследование были включены 5926 и 5707 пациентов соответственно, наблюдавшихся в течение 16,4 года, с целью изучить распространенность сопутствующих заболеваний в зависимости от наличия подагры и различных уровней гиперурикемии [3]. По результатам исследования распространенность подагры среди мужчин составила 5,9%, среди женщин - 2%; частота выявления гиперурикемии - 21,2% и 21,6% соответственно. Показано, что среди больных подагрой 74% (6,1 млн) страдали гипертонией, 71% (5,5 млн) - хронической болезнью почек выше 2-й стадии, 53% (4,3 млн) - ожирением, 26% (2,1 млн) - диабетом, 24 % (2,0 млн) - нефролитиазом, 14% (1,2 млн) - инфарктом миокарда, 11% (0,9 млн) - сердечной

недостаточностью, 10% (0,9 млн) - перенесли инсульт. Эти показатели были значительно выше, чем у людей без подагры. Выявлено, что с увеличением уровня гиперурикемии наблюдалось постепенное увеличение распространенности сопутствующих заболеваний, максимальные показатели отмечались у пациентов с уровнем МК выше 10 мг/дл. Так, до 86% из них имели хроническую болезнь почек выше 2-й стадии, 66% - гипертонию, 65% - ожирение, 33% - сердечную недостаточность, 33% - диабет, 23% - инфаркт миокарда, 12% - инсульт. Эти показатели были в 3-33 раза выше, чем в категории пациентов с самым низким уровнем МК (ниже 4 мг/дл). Отношение шансов, как правило, было выше среди женщин, чем среди мужчин, а общая распространенность сопутствующих заболеваний была выше среди лиц, страдающих подагрой или гиперурикемией. Кроме того, выявлено, что при увеличении уровня МК на 1 мг/дл смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин увеличивалась на 9% (ОШ 1,09 [1,02-1,18]) и у женщин на 26% (1,26 [1,16-1,36]) [18]. Метаанализ продемонстрировал сильную взаимосвязь между гиперурикемией и повышенным риском смертности от ИБС у женщин, в то время как у мужчин статистически значимых корреляций не было выявлено. Динамические изменения от NHANES III (1988-1994 гг.) до NHANES IV (2007-2008 гг.) показали статистически значимый рост распространенности гиперурикемии с 19,1% до 21,4% [3].

В Китае распространенность гиперурикемии среди мужчин - 21,6%, среди женщин - 8,6%. В метаанализе данных на китайском языке за период с 1980 по 2014 гг. показан более высокий уровень мочевой кислоты у пациентов с псориазом в Западной Европе (0,68 [0,26-1,09]; $p=0,002$). Между подгруппами из Восточной Азии и Индии (1,22 [0,13-2,56]; $p=0,08$) и Ближнего Востока (0,48 [0,49-1,44]; $p=0,33$) не было выявлено статистически значимых различий [4]. Еще одно многоцентровое исследование больных ПсА из клиник Азии выявило гиперурикемию у 30,6% пациентов; средний уровень МК у мужчин составил $500,7 \pm 95,9$ мкмоль/л, у женщин - $427,8 \pm 83,1$ мкмоль/л. Значимыми факторами риска были ожирение, площадь поражения кожи и индекс тяжести псориаза. Математическое моделирование показало, что избыточный вес увеличивает вероятность развития гиперурикемии при ПсА в 4,4 [2,0-9,5] раза [5]. В Японии на фоне гиперурикемии показан рост распространенности гипертензии за последнее десятилетие, особенно среди мужчин - в 4 раза [6].

В Российской Федерации по данным исследования ЭССЕ распространенность гиперурикемии с учетом гендерных различий составляет 16,8% (по унифицированному критерию - 9,8%) с преобладанием мужчин в 2 раза (по унифицированному критерию - даже в 5 раз). Доказана зависимость частоты развития гиперурикемии от возраста: от 14,7% в молодом возрасте до 20,5% в возрасте 55-64 лет [7]. В России до 76% больных подагрой

страдают артериальной гипертензией, 56% - ожирением, 23% - ишемической болезнью сердца, 15,4% - сахарным диабетом 2-го типа, 10,2% - хронической болезнью сердца и у 9,1% в анамнезе наблюдались сосудистые катастрофы [8, 9].

Надо учитывать, что как исследователи, так и клиницисты чаще всего принимают во внимание уровень мочевой кислоты как непрерывную переменную, но в клинических условиях более полезными являются пороговые значения показателя. Однако в разных странах пороговые значения мочевой кислоты могут отличаться, так как референсный уровень рассчитывается на основании перекрестных исследований или даже отчетов государственных и частных лабораторий. Чаще всего уровень МК выше 6 мг/дл считается патологическим, но все больше данных свидетельствует о том, что МК может оказывать пагубное влияние на сердечно-сосудистую систему, мозг, почки и даже на метаболизм глюкозы в значениях ниже предела насыщения. Это указывает на то, что патологическое влияние мочевой кислоты зависит не только от осаждения кристаллов уратов. Есть данные, что взаимосвязь между МК и сердечно-сосудистыми заболеваниями возможна и при уровнях, которые обычно рассматриваются как нормальные. Так, в Италии рабочая группа по изучению мочевой кислоты и сердечно-сосудистого риска Общества гипертензии провела общенациональное исследование, направленное на поиск прогностических пороговых значений мочевой кислоты в сыворотке крови для прогнозирования фатального инфаркта миокарда (ИМ). В многоцентровое обсервационное когортное исследование URic acid Right for Health Health было включено 23 467 лиц, страдающих гипертензией, в возрасте 18-95 лет, со всей территории Италии, со средним сроком наблюдения 122,3±66,9 месяца. Методом многофакторного регрессионного анализа Кокса были определены независимые факторы взаимосвязи уровня мочевой кислоты и летального исхода ИМ (возраст, артериальная гипертензия, диабет, хроническое заболевание почек, курение, злоупотребление этанолом, индекс массы тела, гематокрит, холестерин, ЛПНП, использование диуретиков) в популяции (ОШ 1,381 [1,096-1,758], $p=0,006$), у женщин (ОШ 1,514 [1,105-2,075], $p<0,01$). Также показано, что предиктором летального ИМ у лиц женского пола является уровень мочевой кислоты выше 5,26 мг/дл, у мужчин - выше 5,49 мг/дл [1].

Вопрос о необходимости снижения уровня мочевой кислоты в среде ревматологов по-прежнему остается дискуссионным. Зарубежные данные свидетельствуют о том, что фармакологическая коррекция уровня МК замедляет прогрессирование заболеваний ССС и ХБП [2]. В Российской Федерации согласно утвержденным Министерством здравоохранения Клиническим рекомендациям («Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском», 2019 г. и «Клинические рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией», 2020 г.) гиперурикемия подлежит обязательной

фармакологической коррекции даже в отсутствие подагры у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Однако важно подчеркнуть, что не все уратснижающие препараты уменьшают кардиоваскулярные риски. Так, аллопуринол и фебуксостат показали противоречивые результаты в отношении исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Однако колхицин в дозе 0,5 мг в сутки в исследовании COLCOT уменьшал долгосрочные нежелательные кардиоваскулярные явления после инфаркта миокарда в течение 22,6 месяца: первичной комбинированной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых причин (реанимационной остановки сердца, инфаркта миокарда, инсульта) или срочной повторной госпитализации по поводу стенокардии, приводящей к коронарной реваскуляризации у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда (в среднем через 13,5 дня после инфаркта миокарда по сравнению с группой плацебо (0,77 [0,61-0,96]; $p=0,02$) [10].

По рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) при остром перикардите колхицин рекомендуется назначать на срок до 3 месяцев в качестве терапии первой линии наряду с НПВП, что уменьшает симптоматику через 72 ч и частоту рецидивов и госпитализаций (ESC I, A). Колхицин также показан при выпоте в перикард (системном воспалении) и эффузионном констриктивном перикардите (ESC I, C) [11].

Исследование S. Deftereos показало, что лечение колхицином после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) может привести к уменьшению рестеноза стента. Для приема колхицина 0,5 мг 2 раза в день или плацебо в течение 6 месяцев были рандомным образом отобраны 196 пациентов ($63,6 \pm 7,0$ года, из них 128 мужчин) после ЧКВ, с сахарным диабетом и противопоказаниями к применению стента с лекарственным покрытием. Через 6 месяцев после ЧКВ в группе колхицина частота рестеноза составила 16%, в контрольной группе - 33% ($p=0,007$; ОШ 0,38 [0,18-0,79]). Число пациентов, которых необходимо пролечить для того, чтобы избежать 1 случай рестеноза, составило 6 (ДИ [3,4-18,7]). Потеря площади просвета стента составила 1,6 [1,0-2,9] мм у пациентов, получавших колхицин, и 2,9 [1,4-4,8] мм в контрольной группе ($p=0,002$). Побочные эффекты, ассоциированные с приемом колхицина, ограничивались незначительными желудочно-кишечными симптомами. Таким образом, терапия колхицином ассоциировалась с меньшей гиперплазией неоинтимы и пониженной частотой рестеноза у пациентов с диабетом после ЧКВ, которым имплантация стента с лекарственным покрытием противопоказана или нежелательна [12].

В исследовании LoDoCo низкие дозы колхицина у 532 пациентов со стабильной ИБС, наблюдаемых в течение 3 лет, достоверно снизили частоту ОКС, остановки сердца и ишемического инсульта (0,33 [0,18-0,59]; $p<0,001$). Полученные позитивные данные способствовали планированию новых исследований с целью углубленного изучения результатов на большем количестве пациентов. Так, было проведено плацебо-контролируемое

исследование LoDoCo2, в которое вошли 5522 пациента, выбранных рандомно, с хронической ИБС, ежедневно получавших колхицин или плацебо в течение в среднем 28,6 месяца. Его результаты подтвердили позитивное влияние колхицина на предотвращение будущих ишемических событий, продемонстрировали снижение показателей смертности от сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, реваскуляризации и инсульта (0,69 [0,57-0,83]; $p < 0,001$). Благодаря противовоспалительному действию колхицин уменьшал объем бляшек коронарной артерии и стабилизировал их ($p = 0,008$), снижал уровень С-реактивного белка и цитокинов ($p < 0,001$); обладал антитромбоцитарной активностью *in vitro*, снижает частоту стеноза *in vivo* после острого коронарного синдрома (ОКС) [13]. При подагре колхицин в двух ретроспективных обсервационных исследованиях показал снижение риска сердечно-сосудистых событий [14]. Метаанализ пяти РКИ с участием 1412 пациентов показал, что колхицин снижает частоту послеоперационной фибрилляции предсердий на 30% и сокращает продолжительность госпитализации [15].

Кроме того, есть данные, что колхицин в низких дозах, сочетая противовоспалительное действие с благоприятным профилем безопасности, может оказывать благоприятное влияние на клинические исходы у пациентов с коронавирусной болезнью (COVID-19). Доказано, что эффективность колхицина определяется его антицитокиновым действием на IL-1b, IL-6, снижением СРБ за счет ингибирования активации инфламмасом NLRP3. В то же время в патогенезе COVID-19 ведущую роль играет повышение уровня IL-6, IL-8, IL-10 и фактора некроза опухоли- α , а при тяжелом остром респираторном синдроме наблюдается активация инфламмасом NLRP3. Отметим также продолжающееся РКИ 3-й фазы по применению колхицина в расширенной терапии коронавирусной инфекции SARS-CoV2 (COLCORONA), где планируется оценить его влияние на смертность и легочные осложнения COVID-19 [16]. По данным российских ученых, включение колхицина в схему терапии SARS-CoV2 уменьшало риск госпитализаций на 25%, потребность в ИВЛ на 50%, летальность на 44% [17]. Данные об эффективности колхицина при COVID-19 подтверждены также в проспективном открытом рандомизированном клиническом исследовании, куда были включены 105 пациентов (61 мужчина (58,1%) средний возраст - 64 [54-76] года), госпитализированных с COVID-19 с 3 по 27 апреля 2020 г. в 16 больницах Греции, рандомно отобранных в две группы. Первая группа: 50 пациентов (47,6%) - получали стандартную терапию; вторая группа: 55 больных (52,4%) - дополнительно к стандартному лечению получали колхицин (ударная доза 1,5 мг, затем 0,5 мг через 60 мин и поддерживающая доза 0,5 мг 2 раза в день) в течение 3 недель. Основными конечными точками были: 1) максимальный уровень высокочувствительного сердечного тропонина; 2) время снижения С-реактивного белка более чем в 3 раза от максимального; 3) время до ухудшения на 2 балла по 7-балльной шкале

клинического статуса от способности вернуться к нормальной деятельности до смерти. Вторичные конечные точки: 1) процент участников, нуждающихся в ИВЛ; 2) смертность от всех причин; 3) количество, тип, тяжесть и серьезность нежелательных явлений. Медиана пиковых значений сердечного тропонина составила 0,0112 (0,0043-0,0093) нг/мл в контрольной группе и 0,008 (0,004-0,0135) нг/мл в группе колхицина ($p=0,34$). Медиана максимальных уровней С-реактивного белка составила 4,5 (1,4-8,9) мг/дл против 3,1 (0,8-9,8) мг/дл ($p=0,73$) соответственно. Частота клинических первичных конечных точек составила 14,0% в контрольной группе (7 из 50 пациентов) и 1,8% в группе колхицина (1 из 55 пациентов) (ОШ 0,11 [0,01-0,96]; $p=0,02$). Среднее время бессобытийной выживаемости составило $18,6\pm 0,83$ дня в контрольной группе по сравнению с $20,7\pm 0,31$ дня в группе колхицина, отличия были статистически значимыми ($p=0,03$). Кроме того, применение колхицина снижало скорость клинического ухудшения (0,11 [0,01-0,96]; $p=0,046$). Нежелательные явления были схожими в 2 группах, за исключением диареи, которая в группе колхицина наблюдалась чаще, чем в контрольной (25 пациентов (45,5%) против 9 (18,0%); $p=0,003$) [18]. Полученные результаты позволяют предположить, что применение колхицина в низких дозах в расширенной терапии COVID-19 может оказывать благоприятное влияние на клинические исходы.

Таким образом, распространенность гиперурикемии значительно выросла за последние десятилетия, и доказано, что уровень МК выше у лиц с высоким кардиоваскулярным риском. Однако сама МК обладает антиоксидантными свойствами, способствует окислению липопротеинов низкой плотности. Избыток же ее вызывает воспаление и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, эндотелиальную дисфункцию, активацию ренин-ангиотензиновой системы и ингибирует синтез оксида азота. Важность поддержания уровня МК в пределах референсных значений не вызывает сомнений, но остаются нерешенными вопросы порога вмешательства у здоровых лиц и пациентов с невысоким СС риском. Согласно инструкции к применению, колхицин показан при остром подагрическом приступе, для профилактики рецидивов подагрических атак, амилоидозе, болезни Бехчета, средиземноморской лихорадке. Кроме того, на сегодня колхицин в низких дозах хорошо зарекомендовал себя в профилактике осложнений ССЗ. Хорошую переносимость колхицина при коморбидной патологии подтверждает и наш клинический опыт [19]. Учитывая профиль безопасности колхицина, данные о его эффективности и фармакоэкономические преимущества, можно прогнозировать повышение его роли в качестве дополнительной терапии не только при кардиоваскулярной патологии, но и при коронавирусной инфекции.

Список литературы

1. Casiglia E., Tikhonoff V., Viridis A., Masi S., Barbagallo M.C., Bombelli M., Bruno B., Cicero A.F.G., Cirillo M., Cirillo P., Desideri G., D'Elia L., Ferri C., Galletti F., Gesualdo L., Giannattasio C., Laccarino G., Lippa L., Mallamaci F., Grassi G., Borghi C. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: detection of prognostic cut-off values: the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) study. *J. Hypertens.* 2020. Vol. 38. P. 412-419.
2. Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Katsuyama H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22 (17). P. 9221. DOI: 10.3390/ijms22179221.
3. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am. J. Med.* 2012. Vol. 125 (7). P. 679-687.
4. Liu B., Wang T., Zhao H.N., Yue W., Yu H., Liu C., Yin J., Jia R.Y., Nie H.W. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2011. Vol. 11. P. 832.
5. Lai T.L., Yim C.W., Wong P.Y., Leung M.C., Ng W.L. Hyperuricemia in Asian psoriatic arthritis patients. *Int. J. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 21 (4). P. 843-849.
6. Nagahama K., Inoue T., Iseki K., Touma T., Kinjo K., Ohya Y., Takishita S., Takishita S. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertension Res.* 2004. Vol. 27 (11). P. 835-841. DOI: 10.1291/hypres.27.835.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Муромцева Г.А., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Титов В.Н., Тогузова З.А., Трубачева И.А., Фурменко Г.И., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. № 10 (2). С. 153-159.
8. Елисеев М.С., Мукагова М.В., Глухова С.И. Связь клинических проявлений и коморбидных заболеваний с показателями качества жизни у больных подагрой // Научно-практическая ревматология. 2015. № 53 (1). С. 45-50. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-45-50.
9. Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В. Оценка безопасности, переносимости и эффективности первого отечественного генерика ацеклофенака у пациентов с недифференцированным артритом // Терапевтический архив. 2020. Т. 92. № 5. С. 61-68. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000589.
10. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P., Pinto F.J., Ibrahim R., Gamra H., Kiwan G.S., Berry C., López-Sendón J. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J. Med.* 2019. Vol. 381. P. 2497-2505.

11. Adler Y., Charron Ph., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J. ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J.* 2015. Vol. 36. P. 2921-2964.
12. Deftereos S., Giannopoulos G., Raisakis K., Kossyvakis C., Kaoukis A., Panagopoulou V., Driva M., Hahalis G., Pyrgakis V., Alexopoulos D., Manolis A.S., Stefanadis C., Cleman M.W. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61. P. 1679-1685. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.055.
13. Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T.S.J. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J. Med.* 2020. Vol. 383. P. 1838-1847.
14. Crittenden D.B., Lehmann R.A., Schneck L., Keenan R.T., Shah B., Greenberg J.D. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J. Rheumatol.* 2012. Vol. 39. P. 1458-1464. DOI: 10.3899/jrheum.111533.
15. Lennerz C., Barman M., Tantawy M., Sopher M., Whittaker P. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J. Cardiol.* 2017. Vol. 249. P. 127-137. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.039.
16. Papadopoulos C., Patoulias D., Teperikidis E., Mouselimis D., Tsarouchas A., Toumpourleka M. Colchicine as a potential therapeutic agent against cardiovascular complications of COVID-19: an exploratory review. *SN Compr Clin Med.* 2020. DOI: 10.1007/s42399-020-00421-x.
17. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И., Белов Б.С., Каратеев А.Е., Дубинина Т.В., Никитинская О.А., Баранов А.А., Абдулганиева Д.И., Моисеев С.В., Загребнева А.И. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» // Научно-практическая ревматология. 2021. № 59 (3). С. 239-254.
18. Deftereos S.G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., Siasos G.D., Giotaki S.G., Gargalianos P. 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. Vol. 3. P. 2013136.
19. Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Современные возможности фармакологической коррекции гиперурикемии при ревматических заболеваниях // Мед.совет. 2021. № 12. С. 313-319. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-313-319.