

Применение колхицина при подагре

М.С. Елисеев[✉], ORCID: 0000-0003-1191-5831, elicmax@yandex.ru

М.Н. Чикина, ORCID: 0000-0002-8777-7597, maria.sorokvasha@yandex.ru

А.М. Новикова, ORCID: 0000-0002-3667-722X, aleksandra.novicova@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

Колхицин – препарат, известный на протяжении нескольких тысячелетий, еще со времен Древнего Египта, но успешно используется для лечения подагры до настоящего времени. В основе действия колхицина лежит повреждение микротрубочек, подавление митоза, а также способность ингибировать активацию кристаллами моноурата натрия NLRP3 инфламмосомы и блокировать тем самым высвобождение интерлейкина (ИЛ)-1 β , ключевого цитокина в развитии подагрического воспаления. Тем не менее механизм действия колхицина до сих пор не до конца изучен.

Колхицин следует рассматривать не только как оптимальное лекарственное средство для купирования острого приступа артрита при подагре, но и как наилучший метод профилактики приступов подагрического артрита при подборе уратснижающей терапии. Последние исследования подтвердили хороший профиль эффективности и безопасности препарата при его правильном применении у пациентов с подагрой. В настоящее время рекомендовано применять низкие дозы препарата (1–1,5 мг/сут для купирования острого приступа артрита и 0,5–1,0 мг с целью профилактики приступов при инициации уратснижающей терапии). При этом, по результатам последних исследований, по эффективности низкие дозы не уступают высоким, но при использовании низких доз частота развития нежелательных эффектов намного меньше. В отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов препарат не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и может применяться у пациентов с сахарным диабетом. Это позволяет использовать препарат длительно, что особенно важно, так как рекомендуется проводить профилактику приступов артрита на протяжении как минимум 6 мес. от начала приема уратснижающих препаратов. Это позволяет избежать обострения артрита у большинства пациентов и многократно снизить их частоту. Кроме того, в свете накапливающихся данных о влиянии препарата на сердечно-сосудистую систему, а также благодаря высокому профилю безопасности следует рассматривать и другие точки приложения, где могут быть использованы как противовоспалительные, так и кардиопротективные свойства колхицина.

Ключевые слова: колхицин, подагра, профилактика, острый приступ артрита, воспаление

Для цитирования: Елисеев М.С., Чикина М.Н., Новикова А.М. Применение колхицина при подагре. *Медицинский совет.* 2021;(10):148–153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-148-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Colchicine for gout

Maxim S. Eliseev[✉], ORCID: 0000-0003-1191-5831, elicmax@yandex.ru

Mariya N. Chikina, ORCID: 0000-0002-8777-7597, maria.sorokvasha@yandex.ru

Aleksandra M. Novikova, ORCID: 0000-0002-3667-722X, aleksandra.novicova@yandex.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Colchicine is a drug that has been known for several millennia, since the days of Ancient Egypt, but has been successfully used to treat gout to this day. The action of colchicine is based on microtubule damage, mitosis suppression, as well as the ability to inhibit the activation of NLRP3 inflammasoma by monosodium urate crystals and block the release of interleukin (IL)-1 β – key cytokine in the development of gout inflammation. However, the mechanism of action of colchicine is still not fully understood.

Colchicine should be considered as the optimal drug not only for relieving an acute attack of arthritis in gout, but also as the best method for preventing attacks of gouty arthritis when choosing urate-lowering therapy. Recent studies have confirmed the good efficacy and safety profile of the drug when used correctly in patients with gout. Currently, it is recommended to use low doses of the drug (1–1.5 mg per day to relieve an acute attack of arthritis and 0.5–1.0 mg to prevent attacks when initiating urate-lowering therapy). At the same time, according to the results of recent studies on the effectiveness, low doses are not inferior to high doses, but when low doses are used, the frequency of undesirable effects is much less. Unlike non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids, the drug does not have a negative effect on the cardiovascular system and can be used in patients with diabetes mellitus. This allows the drug to be used for a long time, which is especially important, since it is recommended to prevent arthritis attacks for at least 6 months from the start of taking urate-lowering drugs. This avoids the exacerbation of arthritis in most patients and significantly reduces their frequency. In addition, in the light of the accumulating data on the effect of the drug on the cardiovascular system of the drug, in conjunction with the high safety profile, other points of application should be considered where both anti-inflammatory and cardioprotective properties of colchicine can be used.

Keywords: colchicine, gout, prevention, acute attack of arthritis, inflammation

For citation: Eliseev M.S., Chikina M.N., Novikova A.M. Colchicine for gout. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):148–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-148-153>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Срок жизни любого рецепта, лекарственного средства конечен, и препаратов, длительность применения которых исчисляется тысячелетиями, единицы. Одним из немногих препаратов, остающихся в арсенале врача и сегодня, является колхицин, первые упоминания о котором относятся к середине 2-го тысячелетия до нашей эры, в самом древнем дошедшем до нас медицинском печатном документе, египетском папирусе (папирус Эберса) (рис. 1).

Растение, из луковицы которого приготавливали средство для лечения болей и отека суставов, именуется *Colchicum autumnale* (лат.) и своим названием обязано месту произрастания Колхиде, древнему государству на территории современной Грузии. Современное название растения, безвременник осенний, имеет множество используемых в прошлом синонимов: «палец Гермеса» (*Hermodactylus*), «гибрид шафрана», «ложный шафран», «луговой шафран», «осенний крокус», «плавающий

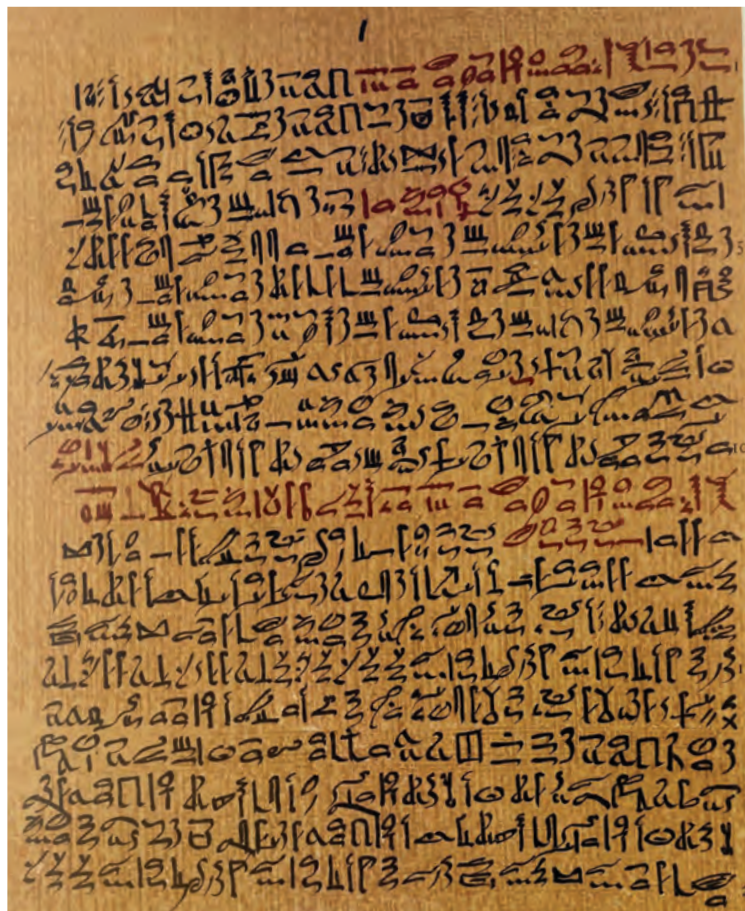
свет» (рис. 2) [1]. Активный ингредиент, колхицин (рис. 3), был выделен в еще начале 1800-х гг. и до сих пор используется в качестве действующего вещества для создания на его основе лекарственных препаратов.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Несмотря на успешное применение колхицина на протяжении нескольких тысяч лет, точный механизм действия его пока не выяснен. В середине XX в. была идентифицирована основная клеточная мишень колхицина – микротрубочка, служащая основной частью нашего цитоскелета, включая внутриклеточные органеллы и везикулы, и необходимая для осуществления процесса митоза [2, 3].

Эффективность препарата при микрокристаллических артритах, как предполагается, обусловлена сразу несколькими причинами, в основе которых мультифакторное влияние на кристаллиндуцированное воспаление (табл. 1) [3].

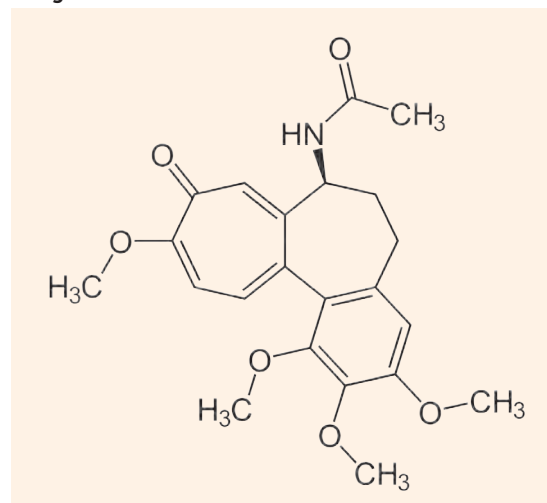
- Рисунок 1. Папирус Эберса
- Figure 1. Ebers papyrus



- Рисунок 2. Безвременник осенний
- Figure 2. *Colchicum autumnale*



- Рисунок 3. Химическая формула колхицина
- Figure 3. Chemical formula of colchicine



- **Таблица 1.** Мультимодальные эффекты ингибирования полимеризации микротрубочек колхицином
- **Table 1.** Multimodal effects of inhibition of microtubule polymerization by colchicine

Эффекты колхицина	Исследования
Ингибирование кристаллиндуцированной активации NLRP3 инфламмосомы	F. Martinon et al. (2006) [4]
Подавляет экспрессию NF-κB	R.W. Jackman et al. (2009) [5]
Уменьшает количество ФНО-α рецепторов на поверхности макрофагов и эндотелиальных клеток	A.H. Ding et al. (1990) [6]
Уменьшает экспрессию L-селектина на нейтрофилах	B.N. Cronstein et al. (1995) [7]
Изменяет распределение E-селектина на поверхности эндотелиальных клеток	B.N. Cronstein et al. (1995) [7]
Ингибирует продукцию супероксидного аниона в ответ на кристаллы МУН	C.J. Roberge et al. (1996) [8]; E.W. Chia et al. (2008) [9]
Прерывает процесс дегрануляции тучных клеток	T. Oka et al. (2005) [10]
Увеличивает уровень TGF-β1	D.R. Yagnik et al. (2004) [11]; H. Sayarlioglu et al. (2006) [12]

Примечание: МУН – моноурат натрия; NF – нуклеарный фактор; NLR – нуклеотид-связывающий домен; TGF-β1 – трансформирующий ростовой фактор β1; ФНО – фактор некроза опухоли.

В частности, колхицин *in vitro* ингибирует активацию кристаллами моноурата натрия NLRP3 инфламмосому, блокируя тем самым высвобождение интерлейкина (ИЛ)-1β, ключевого цитокина в генезе подагрического воспаления, а также подавляя экспрессию генов, участвующих в регуляции его синтеза [4–6, 13]. Колхицин также ингибирует ИЛ-1-индуцированную экспрессию L-селектина на нейтрофилах, модулирует созревание и высвобождение цитокинов, подавляет хемотаксис нейтрофилов [14, 15]. Путем повреждения микротрубочек колхицин уменьшает экспрессию рецепторов ФНО-α на макрофагах и эндотелиальных клетках (предотвращая их активацию), тем самым ингибируя передачу сигнала по пути ФНО-α – NF-κB [5].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛХИЦИНА

Ограничение применения колхицина в большинстве случаев обусловлено развитием его побочных эффектов или нарушением функции печени и почек. Побочное действие колхицина чаще проявляется симптомами, имитирующими гастроэнтерит (диарея, тошнота, рвота), которые и являются первыми маркерами отравления, интоксикация колхицином может привести к фатальным последствиям, таким как панцитопения, энцефалопатия, миопатия, а также почечная, печеночная или сердечная недостаточность [16]. В случае связанной с приемом колхицина диареи – первым признаком побочного

эффекта – дозу следует уменьшить либо прекратить лечение.

Особенности назначения колхицина у пациентов с нарушением функции печени и почек непосредственно связаны с его метаболизмом. Фармакокинетика препарата включает два основных фермента: Р-гликопротеин, отвечающий за его клиренс через пищеварительный тракт и почки; и CYP3A4, ответственный за метаболизм колхицина в печени. Именно в связи с этим дозировка колхицина должна быть исходно меньшей у пациентов с нарушением функции почек (табл. 2) [17], тем не менее в низких дозах и с увеличенными интервалами дозирования его возможно применять даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. При сниженной функции печени препарат применять не рекомендовано, хотя соответствующие исследования на пациентах со сниженной функцией печени не проводились [18, 19].

Противопоказано применение колхицина и в случае одновременного назначения препаратов, влияющих на его метаболизм¹ [16]. Так, несколько часто назначаемых ингибиторов Р-гликопротеина/CYP3A4, таких как циклоспорин, кларитромицин, верапамил или кетоконазол, повышают концентрацию колхицина в плазме и существенно повышают риск серьезных побочных эффектов.

Среди других нежелательных реакций, связанных с побочным действием колхицина, следует выделить нейтропению [20], цитопению (тромбо-, лейко-, панцитопения, апластическая анемия) [21] и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [22].

К счастью, вероятность развития тяжелых нежелательных реакций невелика, но, тем не менее, при длительном приеме препарата необходимы динамические исследования крови, уровня креатинфосфокиназы, трансаминаз, что особенно важно у пожилых пациентов, особенно при совместном приеме нескольких вышеуказанных препаратов.

КОЛХИЦИН ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ОСТРОГО ПРИСТУПА АРТРИТА ПРИ ПОДАГРЕ

При отсутствии противопоказаний колхицин является одним из основных препаратов для купирования острого артрита при подагре [23]. Применение препарата макси-

¹ Colchicine. Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01394>.

- **Таблица 2.** Оптимальные дозы колхицина при сниженной СКФ
- **Table 2.** Optimal doses of colchicine in reduced GFR

Значение рСКФ	Оптимальный режим дозирования колхицина
≥50 мл/мин	0,5 мг 2 раза в сутки
35–50 мл/мин	0,5 мг 1 раз в сутки
10–24 мл/мин	0,5 мг 1 раз в 2–3 дня
10 мл/мин и/или диализ	Следует избегать

мально эффективно при инициации терапии как можно раньше, в идеале в течение первых 12 ч, в следующем режиме дозирования: 1 мг в начале обострения, затем 0,5 мг через час и в последующие дни по 0,5 мг 2–3 раза в день в зависимости от тяжести артрита [24–26].

Эффективность колхицина при лечении острых приступов подагрического артрита была продемонстрирована в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

В исследовании AGREE сравнивались высокие (4,8 мг) и низкие (1,8 мг) дозы колхицина, назначенного в течение первых 12 ч от начала обострения артрита, при этом эффективность низких и высоких доз была сопоставимой и превышала таковую плацебо, тогда как частота нежелательных явлений при применении низкой дозы была меньше, чем при применении высокой [25].

Результаты многоцентрового исследования CONTACT продемонстрировали, что эффективность приема колхицина в дозе, не превышающей 1,5 мг/сут, полностью сопоставима с низкими дозами напроксена (750 мг/сут) для купирования острого приступа артрита [27].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОЛХИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

Помимо краткосрочного применения колхицина для купирования острых приступов артрита препарат рекомендован к использованию в качестве профилактики обострений у пациентов с подагрой, особенно в период подбора уратснижающей терапии.

Одной из первых работ, где была продемонстрирована эффективность колхицина как средства для профилактики приступов артрита, было плацебо-контролируемое исследование Н.Е. Paulus et al. [28]. В наблюдение был включен 51 пациент с подагрой, с типичными приступами острого артрита и содержанием мочевой кислоты >7,5 мг/дл. Пациенты рандомизированы в 2 группы – в первой назначался пробенецид 500 мг и колхицин по 0,5 мг 3 раза в день, во второй – пробенецид 500 мг и плацебо 3 раза в день. Согласно полученным результатам обострения артрита случались достоверно реже у пациентов, которые принимали колхицин, по сравнению с теми, кто получал плацебо.

По аналогии с острым приступом артрита есть данные о высокой эффективности и безопасности применения колхицина с целью профилактики приступов подагрического артрита. В 2004 г. G.C. Borstad et al. [29] провели первое исследование для оценки эффективности низких доз колхицина при инициации уратснижающей терапии. Включены 43 пациента с достоверным диагнозом подагры, которым был назначен аллопуринол. Для профилактики приступов артрита пациенты получали, в зависимости от рандомизации, колхицин 0,6 мг 2 раза в сутки или плацебо. Обе группы были схожи по базовым характеристикам и дозам аллопуринола, необходимым для достижения целевого уровня мочевой кислоты. Период наблюдения составил 6 мес. Пациенты, получавшие колхицин, гораздо реже отмечали появление острых

приступов артрита, чем те, кто принимал плацебо (в среднем 0,52 и 2,91 в месяц соответственно, $p = 0,008$), в случае же развития приступа интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на фоне лечения колхицином была меньше, чем в контроле (в среднем 3,64 и 5,08 см в месяц соответственно, $p = 0,018$). Была отмечена хорошая переносимость препарата, однако при использовании колхицина частота развития диареи была выше, чем у пациентов, принимающих плацебо (38,0 и 4,5% соответственно), снижение дозы колхицина до 0,6 мг 1 раз в сутки эти различия почти полностью нивелировало.

Н. Karimzadeh et al. [30] оценивали оптимальную продолжительность профилактической терапии колхицином у больных подагрой. 229 пациентов, получающих аллопуринол и колхицин по 1 мг/сут, были рандомизированы на 3 группы: первая получала колхицин в течение 3–6 мес., вторая – 7–9 мес. и третья – 10–12 мес. После 1 года наблюдения 54% пациентов 1-й, 27,5% пациентов 2-й и 23% пациентов 3-й группы перенесли по крайней мере один приступ. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что оптимальная продолжительность профилактического приема колхицина составляет 7–9 мес. Однако это исследование имело ряд ограничений: оно не было плацебо-контролируемым, больные сообщали не количество обострений артрита, а только промежуток времени до наступления обострения. Кроме того, авторы не сообщают, на основании каких критериев был установлен диагноз подагры. Еще одним важным ограничением данного, как и многих других исследований, следует признать отсутствие четкого определения обострения артрита для самостоятельной оценки пациентом. Недавно были опубликованы результаты многоцентровой работы, в которой было проведено сравнение нескольких простых способов самооценки, которые, как предполагается, могут уменьшить вероятность ошибки результатов исследований [31].


Доказано, что биодоступность колхицина у пожилых и молодых людей одинакова, однако объем распределения колхицина может снижаться, что приводит к более высокой концентрации в плазме и значительно большему риску побочных эффектов. Для противодействия этому эффекту некоторые эксперты рекомендуют уменьшить дозу колхицина в 2 раза у пациентов старше 70 лет [32].

Переносимость колхицина при профилактическом приеме также дозозависима, как и при купировании острого артрита, и назначение препарата для профилактики артрита по 0,6 мг 1 или 2 раза в день, как правило, лучше переносится, чем более высокие дозы, используемые ранее для лечения острого приступа подагрического артрита (1,2 мг при остром приступе, затем по 0,6 мг каждый час) [33]. Самые частые нежелательные реакции, связанные с приемом колхицина, наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта. Это тошнота и диарея, которая возникает у 5–10% пациентов даже при использовании низких доз [34]. Гастротоксичность зависит от дозы и может уменьшаться при ее снижении.

Целесообразность профилактического приема колхицина обусловлена не только его противовоспалительными свойствами, но и потенциально благоприятным влиянием на состояние сердечно-сосудистой системы [35]. Так, по данным D.B. Crittenden et al. [36], при сравнении риска развития инфаркта миокарда у пациентов с подагрой его распространенность была достоверно ниже среди пациентов, получающих колхицин, в сравнении с теми, кто колхицин не принимал, и составила соответственно 1,2 и 2,6% ($p = 0,03$).

По данным другой работы было продемонстрировано, что прием колхицина по 0,5 мг ежедневно в дополнение к терапии статинами и другими препаратами, применяемыми для вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, привел к достоверному сокращению случаев развития острого коронарного синдрома, остановки сердца и развития ишемических инсультов (отношение рисков 0,33; 95% доверительный интервал 0,18–0,59; $p < 0,001$) [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом колхицин, являясь препаратом с более чем тысячелетней историей, остается препаратом выбора для пациентов с подагрой не только в период обострения заболевания, но и для профилактического применения. Это связано как с мультифакторностью его влияния на микрокристаллическое воспаление, а вследствие этого и с высокой эффективностью препарата, так и с хорошим профилем безопасности, а также кардиопротективным влиянием. Последнее особенно актуально при длительном применении препарата, в том числе у пожилых пациентов. Однако, несмотря на все проведенные исследования, механизм действия колхицина до сих пор известен не до конца, и его изучение может быть перспективным для открытия новых точек приложения для использования препарата. 

Поступила / Received 30.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 23.05.2021
Принята в печать / Accepted 31.05.2021

Список литературы / References

1. Terkeltaub R.A. Colchicine Update: 2008. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(6):411–419. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.08.006>.
2. Komlodi-Pasztor E., Sackett D.L., Fojo A.T. Inhibitors targeting mitosis: tales of how great drugs against a promising target were brought down by a flawed rationale. *Clin Cancer Res*. 2012;18(1):51–63. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-0999>.
3. Dalbeth N., Lauterio T.J., Wolfe H.R. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther*. 2014;36(10):1465–1479. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.07.017>.
4. Martinon F., P  trilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237–241. <https://doi.org/10.1038/nature04516>.
5. Jackman R.W., Rhoads M.G., Cornwell E., Kandarian S.C. Microtubule-mediated NF-  b activation in the TNF-   signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2009;315(19):3242–3249. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.08.020>.
6. Ding A.H., Porteu F., Sanchez E., Nathan C.F. Downregulation of tumor necrosis factor receptors on macrophages and endothelial cells by microtubule depolymerizing agents. *J Exp Med*. 1990;171(3):715–727. <https://doi.org/10.1084/jem.171.3.715>.
7. Cronstein B.N., Molad Y., Reibman J., Balakhane E., Levin R.I., Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*. 1995;96(2):994–1002. <https://doi.org/10.1172/jci118147>.
8. Roberge C.J., Gaudry M., Gilbert C., Malawista S.E., de M  dicis R., Lussier A. et al. Paradoxical effects of colchicine on the activation of human neutrophils by chemotactic factors and inflammatory microcrystal. *J Leukoc Biol*. 1996;59(6):864–871. <https://doi.org/10.1002/jlb.59.6.864>.
9. Chia E.W., Grainger R., Harper J.L. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low-dose colchicine. *Br J Pharmacol*. 2008;153(6):1288–1295. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.20>.
10. Oka T., Hori M., Ozaki H. Microtubule disruption suppresses allergic response through the inhibition of calcium influx in the mast cell degranulation pathway. *J Immunol*. 2005;174(8):4584–4589. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.8.4584>.
11. Yagnik D.R., Evans B.J., Florey O., Mason J.C., Landis R.C., Haskard D.O. Macrophage release of transforming growth factor beta1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2273–2280. <https://doi.org/10.1002/art.20317>.
12. Sayarlioglu H., Dogan E., Erkok R., Ozbek H., Bayram I., Sayarlioglu M. et al. The effect of colchicine on the peritoneal membrane. *Ren Fail*. 2006;28(1):69–75. <https://doi.org/10.1080/08860220500461286>.
13. Misawa T., Takahama M., Kozaki T., Lee H., Zou J., Saitoh T., Akira S. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;14(5):454–460. <https://doi.org/10.1038/ni.2550>.
14. Kuijpers T.W., Raleigh H., Kavanagh T., Janssen H., Calafat J., Roos D., Harlan J.M. Cytokine-activated endothelial cells internalize E-selectin into a lysosomal compartment of vesiculotubular shape. A tubulin-driven process. *J Immunol*. 1994;152(10):5060–5069. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7513727/>
15. Paschke S., Weidner A.F., Paust T., Marti O., Beil M., Ben-Chetrit E. Technical advance: Inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. *J Leukoc Biol*. 2013;94(5):1091–1096. <https://doi.org/10.1189/jlb.1012510>.
16. Finkelstein Y., Aks S.E., Hutson J.R., Juurlink D.N., Nguyen P., Dubnov-Raz G. et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(5):407–414. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.495348>.
17. Wason S., Mount D., Faulkner R. Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin Drug Investig*. 2014;34(12):845–855. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0238-6>.
18. Slobodnick A., Shah B., Krasnokutsky S., Pillinger M.H. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1 suppl):i4–i11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex453>.
19. Terkeltaub R.A., Furst D.E., Digiaccio J.L., Kook K.A., Davis M.W. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2226–2237. <https://doi.org/10.1002/art.30389>.
20. Kuritzky L., Panchal R. Gout: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colchicine to prevent painful flares during early urate-lowering therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010;24(4):397–401. <https://doi.org/10.3109/15360288.2010.526689>.
21. Singh J., Yang S., Foster J. The risk of aplastic anemia and pancytopenia with colchicine: a retrospective study of integrated health system database. *Arthritis Rheum*. 2014;66(11):20. Available at: https://www.researchgate.net/publication/293133294_The_Risk_of_Aplastic_Anemia_and_Pancytopenia_with_Colchicine_A_Retrospective_Study_of_Integrated_Health_System_Database.
22. Stanley M.W., Taurog J.D., Snover D.C. Fatal colchicine toxicity: report of a case. *Clin Exp Rheumatol*. 1984;2(2):167–171. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6532621/>
23. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles A.M. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>.
24. Ahern M.J., Reid C., Gordon T.P., McCredie M., Brooks P.M., Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med*. 1987;17(3):301–304. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1987.tb01232.x>.
25. Terkeltaub R.A., Furst D.E., Bennett K., Kook K.A., Crockett R.S., Davis M.W. 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*. 2010;62(4):1060–1068. <https://doi.org/10.1002/art.27327>.
26. Rozenberg S., Lang T., Laatar A., Koeger A.C., Orcel P., Bourgeois P. Diversity of opinions on the management of gout in France. A survey of 750 rheumatologists. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996;63(4):255–261. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8738444/>
27. Roddy E., Clarkson K., Blagojevic-Bucknall M., Mehta R., Oppong R., Avery A. et al. Open-label randomised pragmatic trial (CONTACT) comparing

- naproxen and low-dose colchicine for the treatment of gout flares in primary care. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):276–284. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216154>.
28. Paulus H.E., Schlosstein L.H., Godfrey R.G., Klinenberg J.R., Bluestone R. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum.* 1974;17(5):609–614. <https://doi.org/10.1002/art.1780170517>.
 29. Borstad G.C., Bryant L.R., Abel M.P., Scroggie D.A., Harris M.D., Alloway J.A. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(12):2429–2432. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15570646/>
 30. Karimzadeh H., Nazari J., Mottaghi P., Kabiri P. Different duration of Colchicine for preventing recurrence of gouty arthritis. *J Res Med Sci.* 2006;11(2):104–107. Available at: <https://www.sid.ir/FileServer/IE/91720060206>.
 31. Gaffo A.L., Dalbeth N., Saag K.G., Singh J.A., Rahn E.J., Mudano A.S. et al. Brief Report: Validation of a Definition of Flare in Patients With Established Gout. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(3):462–467. <https://doi.org/10.1002/art.40381>.
 32. Rochdi M., Sabouraud A., Girre C., Venet R., Scherrmann J.M. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46(4):351–354. <https://doi.org/10.1007/bf00194404>.
 33. Yang L.P. Oral colchicine (Colcrys®) in the treatment and prophylaxis of gout: Profile report. *Drugs Aging.* 2010;27(10):855–857. <https://doi.org/10.2165/11206330-000000000-00000>.
 34. Angelidis C., Kotsialou Z., Kossyvakis C., Vrettou A.R., Zacharoulis A., Kolokathis F. et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des.* 2018;24(6):659–663. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180123110042>.
 35. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685–1695. <https://doi.org/10.1056/nejmra043430>.
 36. Crittenden D.B., Lehmann R.A., Schneck L., Keenan R.T., Shah B., Greenberg J.D. et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1458–1464. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111533>.
 37. Nidorf S.M., Eikelboom J.W., Budgeon C.A., Thompson P.L. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):404–410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.027>.

Информация об авторах:

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; elicmax@yandex.ru

Чикина Мария Николаевна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; maria.sorokvasha@yandex.ru

Новикова Александра Михайловна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; aleksandra.novikova@yandex.ru

Information about the authors:

Maxim S. Eliseev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Microcrystalline Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; elicmax@yandex.ru

Mariya N. Chikina, Junior Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; maria.sorokvasha@yandex.ru

Aleksandra M. Novikova, Junior Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; aleksandra.novikova@yandex.ru