

Возможность и перспективы применения препарата колхицин у пациентов с COVID-19

Киселёв Ю. Ю.¹, Матвеев А. В.², Сычёв Д. А.²

¹ — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

² — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Существуют теоретические предпосылки к применению колхицина в лечении пациентов с COVID-19, ведутся клинические исследования. На сегодня отсутствуют опубликованные данные, подтверждающих эффективность и безопасность применения колхицина при COVID-19 и позволяющие рекомендовать его для широкой практики. При использовании колхицина важно осуществлять клинический и гематологический контроль и избегать лекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: коронавирус; колхицин; COVID-19

Для цитирования:

Киселёв Ю.Ю., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения препарата колхицин у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.71-74. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-71-74

Current and future use of colchicine in patients with COVID-19

Kiselev YuYu¹, Matveev AV², Sychev DA²

¹ — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

² — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. There exist some theoretical premises for the use of colchicine in patients with COVID-19, and clinical trials are underway. There is currently no published evidence confirming effectiveness and safety of colchicine in COVID-19 and allowing to recommend it for general practice. If prescribing colchicine, the one should perform clinical and hematological monitoring and avoid drug interactions.

Keywords: coronavirus; colchicine; COVID-19

For citations:

Kiselev YuYu, Matveev AV, Sychev DA. Current and future use of colchicine in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:71-74. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-71-74

Введение

Лекарственный препарат колхицин (код АТХ: M04AC01) зарегистрирован в Российской Федерации (П N014955/01) для лечения острых подагрических приступов, для профилактики рецидива острых подагрических атак, с аналогичными показаниями препарат зарегистрирован в ряде европейских стран и США. Противоподагрическое действие колхицина связано со снижением миграции лейкоцитов в очаг воспаления и угнетением фагоцитоза микрокристаллов солей мочевой кислоты. Обладает также антимиотическим действием, полностью или частично подавляет клеточное деление в стадии анафазы и метафазы, предотвращает дегрануляцию нейтрофилов [1].

Согласно утверждённой инструкции по медицинскому применению, при остром приступе подагры в первые сутки пациент может принять до 8 мг, а повторно — не ранее, чем через 3 дня. Для профилактики острых приступов подагры разрешается приём по

0,5—1,5 мг ежедневно или через день в течение 3 месяцев [1]. В Великобритании применяется несколько иная схема с более жёсткими ограничениями дозы при остром приступе подагры: не более 1,5 мг в первые 12 ч, затем 12 ч перерыв, затем по 0,5 мг 3 р/д до улучшения или достижения предельной курсовой дозы 6 мг [2].

Колхицин быстро и интенсивно всасывается из ЖКТ, период полувыведения составляет 9,3 ч, объём распределения — 473 л. Колхицин метаболизируется в печени и выводится главным образом с желчью, около 23 % — почками [1].

В последние годы, колхицин, продемонстрировавший противовоспалительный эффект [3, 6], активно исследуется в отношении вторичной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, т. к. воспаление рассматривается как один из важных элементов их патогенеза. Кокрейновский обзор 2016 года заключил, что колхицин, возможно, снижает частоту инфаркта миокарда у пациентов высокого риска, но отметил необходимость дальнейших исследований

[4]. В 2019 году опубликовано клиническое исследование по длительному применению колхицина в дозе 0,5 мг в сутки у 4 757 пациентов, перенёвших инфаркт миокарда в течение 30 суток, предшествующих включению. В ходе наблюдения (22 месяца) было обнаружено снижение риска смерти, повторного инфаркта, острого нарушения мозгового кровообращения и госпитализации по поводу острого коронарного синдрома. Было выявлено повышение риска пневмонии в группе колхицина (0,9 %) в сравнении с плацебо (0,4 %) [5].

В 2018 году была продемонстрирована роль микротрубочек, полимеризацию которых нарушает колхицин, в проникновении коронавируса NL63 в клетки хозяина [7]. В 2014 году опубликовано единичное сообщение о возможном терапевтическом эффекте колхицина при тяжёлом вирусном миокардите [8]. При этом *Cumhuriyet Cure M* и *coavm*. отмечают, что колхицин не способен достичь достаточного повышения внутриклеточного рН для существенного противовирусного эффекта [18].

В связи с упомянутыми выше данными, возникли предложения использовать колхицин в лечении пациентов с COVID-19 [9, 10].

Возможность применения при COVID-19

На 6 июня 2020 года колхицин отсутствует в российских [13], американских [12], канадских [14], австралийских [11], итальянских [15] рекомендациях по лечению COVID-19.

В базе ClinicalTrials.gov обнаружено 13 клинических исследований (КИ) по применению колхицина в лечении или профилактике COVID-19, завершённых исследований нет. В исследовании NCT04350320 изучается эффект колхицина в дополнение к стандартной терапии у госпитализированных пациентов, режим дозирования составляет 1,5 мг в первые сутки, затем 1 мг ежедневно в течение недели и 0,5 мг ежедневно до окончания 28-дневного периода терапии [21]. У госпитализированных пациентов с гипоксемией в КИ NCT04375202 изучается эффект применения 0,5 мг препарата 3 р/д в течение 30 дней или до выписки [21]. В исследовании NCT04363437 колхицин применяется для предотвращения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у госпитализированных пациентов с выраженной клиникой COVID-19 в дозе 1,2 мг в первые сутки (с дополнительным болюсом 0,6 мг спустя 2 ч при отсутствии желудочно-кишечной симптоматики), а затем по 0,6 мг 2 р/д в течение 14 дней или до выписки [21]. В исследовании NCT04355143 оценивается эффект колхицина в дополнение к стандартной терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19 и признаками повреждения миокарда, режим дозирования составляет 0,6 мг 2 р/д в течение 30 суток [21].

Обращает на себя внимание крупное канадское рандомизированное многоцентровое исследование

NCT04322682, в которое предполагается включить 6 000 пациентов в возрасте 40 лет или старше с диагнозом COVID-19, установленным в течение 24 часов перед включением, находящихся на амбулаторном лечении и обладающих как минимум одним из следующих факторов риска: возраст от 70 лет и старше, сахарный диабет, неконтролируемая гипертензия, обструктивное заболевание лёгких, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, лихорадка выше 38,3 °С, одышка при осмотре, панцитопения или лимфопения с нейтрофильным лейкоцитозом. Режим дозирования: 0,5 мг 2 р/д в первые трое суток, и 0,5 мг однократно в течение последующих 27 суток. Первичная конечная точка — смерть или госпитализация [21].

В реестре клинических исследований МЗ РФ информации о КИ с использованием колхицина не обнаружено. В режиме *off label* препарат применяется в Медицинском центре Московского государственного университета в составе комплексной базовой терапии пациентов с COVID-19 средней и тяжёлой степени: 1 мг в первый день, далее 0,5 мг 1 р/д, либо 1 мг 1 р/д в течение 3 дней, далее 0,5 мг 1 р/д [16]. На момент подготовки настоящего обзора научных публикаций по результатам применения этой схемы не обнаружено.

В публикации *Della-Torre E* и *coavm*. описываются 9 клинических случаев пациентов с COVID-19, получивших колхицин в дозе 1 г с интервалом в 12 часов, затем по 1 г в сутки до 3-го дня стабильной нормотермии. У всех пациентов температура нормализовалась в течение 72 часов [17].

Ретроспективный анализ когорты из 14 520 человек, протестированных на SARS-CoV-2 в Израиле, не обнаружил различий в частоте использования колхицина среди инфицированных и неинфицированных лиц, что ставит под сомнение профилактическую эффективность этого препарата [19].

Безопасность колхицина

Из нежелательных эффектов колхицина отмечаются диарея, тошнота, рвота и боли в желудке, реже лейкопения и агранулоцитоз. Частота прочих нежелательных эффектов (поражение почек, печени, нейропатия, миопатия и др.) точно не установлена [1, 2]. Колхицин противопоказан к применению при беременности и в период лактации, при печёночной или почечной недостаточности (в особенности у пациентов, находящихся на диализе), а также при выраженном угнетении кроветворения. С осторожностью следует назначать больным пожилого возраста; с кахексией; имеющим тяжёлые нарушения функции ЖКТ; имеющим тяжёлые нарушения функции сердечно-сосудистой системы [1]. Женщины детородного возраста могут получать колхицин только при условии применения эффективного метода контрацепции [2].

Лечение необходимо проводить под тщательным гематологическим и клиническим контролем. При появлении выраженных побочных эффектов со стороны ЖКТ следует уменьшить дозу или отменить препарат. При снижении количества лейкоцитов ниже 3000/мкл ($3 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ниже 100000/мкл ($100 \times 10^9/\text{л}$) приём прекращают до нормализации картины крови [1].

Лекарственные взаимодействия: колхицин усиливает эффект депримирующих и симпатомиметических средств, нарушает всасывание цианокобаламина, НПВС и других препаратов, вызывающих миелодепрессию, повышает риск развития лейкопении и тромбоцитопении [1].

Американское управление по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) опубликовало в 2015 году предупреждение с новыми данными о рисках применения колхицина. Были выявлены случаи фатальной токсичности колхицина при использовании его в терапевтических дозах в сочетании с другими лекарственными средствами, в частности кларитромицином. Это подчёркивает ведущую роль препаратов, влияющих на кишечную абсорбцию и/или печёночный метаболизм колхицина, в развитии токсичности. Кроме того, было отмечено, что дозы ниже традиционно используемых оказывали достаточный эффект при подагре, при этом сопровождалась менее выраженными нежелательными эффектами. Агентство рекомендует не использовать ингибиторы Р-гликопротеина или сильные ингибиторы СYP3A4 у пациентов с нарушением функции печени или почек, получающих колхицин. Если же такие препараты жизненно необходимы, то дозу колхицина следует снизить или прекратить его применение [20]. Британское агентство по лекарственным средствам рекомендует, в частности, следующие корректировки дозы: снизить дозу колхицина в 4 раза при совместном приме-

нии с ритонавиром, кетоконазолом, кларитромицином, циклоспорином; в 2 раза — при применении с дилтиаземом и верапамилом [2]. Указанные рекомендации представляются особо актуальными для пациентов с COVID-19.

Заключение

1. Существуют теоретические предпосылки к применению колхицина в лечении пациентов с COVID-19. Эти предпосылки были сочтены достаточно значимыми для инициации ряда клинических исследований в нескольких странах мира и для применения колхицина в отдельных клиниках России и Италии.
2. На сегодняшний день отсутствуют данные клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения колхицина при COVID-19 и позволяющих рекомендовать его для широкой практики. Колхицин не упоминается в клинических рекомендациях РФ, США, Канады, Италии и Австралии.
3. Решение о применении колхицина вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, следует принимать коллегиально на врачебной комиссии с учётом всех аспектов безопасности его применения (клинический и гематологический контроль, контроль потенциальных взаимодействий с другими лекарственными препаратами).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Киселёв Ю.Ю. — написание текста; Матвеев А.В., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Сычѳв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. <https://grls.rosminzdrav.ru/>
2. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6415/smpc>
3. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2013 May;14(5):454-60. DOI: 10.1038/ni.2550
4. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 27;2016(1):CD011047. DOI: 10.1002/14651858.CD011047.pub2
5. Tardif JC, Kouz S, Waters DD et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019 Dec 26;381(26):2497-2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
6. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine-update on mechanism of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Dec;45(3):341-50. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013
7. Milewska A, Nowak P, Owczarek K et al. Entry of human coronavirus NL63 into the cell. *J Virol.* 2018;92:e01933-17. DOI: 10.1128/JVI.01933-17
8. Gultekin N, Kucukates E. Microtubule inhibition therapy by colchicine in severe myocarditis especially caused by Epstein-Barr and cytomegalovirus co-infection during a two-year period: a novel therapeutic approach. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(12):1420-3
9. Piantoni S, Patroni A, Toniati P et al. Why not to use colchicine in COVID-19? An old anti-inflammatory drug for a novel auto-inflammatory disease [Access publication 2020 May 30]. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:1769-1770. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa217
10. Nasiripour S, Zamani F, Farasatinasab M. Can Colchicine as an Old Anti-Inflammatory Agent Be Effective in COVID-19? [Access publication 2020 May 23]. *J Clin Pharmacol.* 2020 Jul;60(7):828-829. DOI: 10.1002/jcph.1645
11. <https://covid19evidence.net.au/>
12. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
13. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
14. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html>
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097833/pdf/idr-12-1-8543.pdf>
16. http://mc.msu.ru/protokol-COVID-MNOC.pdf?fbclid=IwAR0pcfEk_LpYL8O6YKNGEbe3b_FuEpYTbiap8JTH6ZhnVjYLzTFtHBKpYNY
17. Della-Torre E, Della-Torre F, Kusanovic Pcp M et al. Treating COVID-19 with colchicine in community healthcare setting [Access publication 2020 May 31]. *Clin Immunol.* 2020 Aug;217:108490. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108490
18. Cumhuri Cure M, Kucuk A, Cure E. Colchicine may not be effective in COVID-19 infection; it may even be harmful? [Access publication 2020 May 11]. *Clin Rheumatol.* 2020 Jul;39(7):2101-2102. DOI:10.1007/s10067-020-05144-x
19. Gendelman O, Amital H, Bragazzi NL et al. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102566. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102566
20. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/colchicine-marketed-colcris-information>
21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=colchicine&cntry=&state=&city=&dist=>

Материал подготовлен: 06.06.2020 г.