Эффективность приема колхицина при остром перикардите: результаты рандомизированного исследования ICAP (Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis)

Источник: *Imazio M., Brucato A., Cemin R., et al.* A Randomized Trial of Colchicine for Acute Pericarditis. N Engl J Med 2013; 369 (16): 1522—1528.

У больных острым перикардитом прием колхицина в дополнение к стандартной противовоспалительной терапии приводит к статистически значимому снижению частоты развития устойчивого к лечению или рецидивирующего перикардита.

Предпосылки к проведению исследования

Колхицин в течение нескольких столетий применялся для лечения и профилактики приступов подагры [1], а позднее прием препарата был рекомендован для лечения и профилактики серозита у больных с семейной средиземноморской лихорадкой и рецидивирующего перикардита [2, 3]. Предварительные данные, полученные в ходе выполнения нерандомизированных исследований, также позволяли предположить обоснованность приема колхицина для лечения и профилактики острого перикардита [4]. Результаты одноцентрового открытого РКИ COPE (Colchicine for Acute Pericarditis) свидетельствовали о том, что добавление колхицина к стандартной терапии с использованием аспирина или кортикостероидов у больных, перенесших перикардит, приводит к снижению частоты рецидива перикардита примерно в 2 раза [5].

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность применения колхицина для лечения больных с впервые развившимся острым перикардитом, а также для профилактики его рецидивирования.

Структура исследования

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое контролируемое клиническое исследование; средняя продолжительность наблюдения в группе колхицина и группе плацебо достигала 22,9±8,7 и 22,3±8,7 мес соответственно.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 18 лет или старше с впервые развившимся острым перикардитом (идиопатическим, вирусным, обусловленным травмой сердца или связанным с заболеваниями соединительной ткани). Острый перикардит диагностировали при наличии хотя бы двух из следующих критериев: типичная боль в грудной клетке (острый и плевральный характер болей, выраженность которых уменьшается в положении сидя и при наклоне вперед); наличие шума трения перикарда; изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), которые позволяют предположить наличие перикардита (распространенный подъем сегмента ST от изоэлектрической линии или снижение сегмента PR выше и ниже изоэлектрической линии соответственно); впервые развившийся или увеличившийся выпот в полость перикарда.

Критерии исключения: наличие опухолевого, туберкулезного или гнойного перикардита, тяжелое заболевание печени или повышение уровня аминотрансфераз в крови в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы, повышение концентрации креатинина в крови более 221 мкмоль/л, миопатия с поражением скелетных мышц или превышение верхней границы нормы для концентрации креатинфосфокиназы в крови , заболевания крови, воспалительные заболевания кишечника, гиперчувствительность к колхицину или другие противопоказания к его использованию, а также предполагаемая продолжительность жизни 18 мес и менее. Кроме того, в исследование не включали беременных или кормящих грудью женщин, а также женщин детородного возраста, которые не применяли контрацептивные средства, и больных с признаками миоперикардита, который диагностировали при повышении уровня тропонина в крови.

Вмешательство

Больных в соотношении 1:1 распределяли в группу приема колхицина (группа колхицина) и группу приема плацебо (группа плацебо). Рандомизацию выполняли централизованно с помощью специальной компьютерной программы. Использовали перестановочную блоковую рандомизацию с применением блоков, состоящих из 4 больных. Лечение исследуемыми препаратами проводили в отсутствие информации у больных и исследователей о результатах распределения больных в группы применения определенной тактики лечения.

Колхицин применялся в дозе 0,5—1 мг в сутки в течение 3 мес. Выбор продолжительности приема колхицина основывался на результатах ранее выполненных исследований (одного небольшого нерандомизированного исследования и одного открытого одноцентрового РКИ). Доза 0,5 мг/сут применялась у больных с массой тела 70 кг или менее, а также при развитии побочных эффектов на фоне использования более высокой дозы (т.е. 0,5 мг 2 раза в сутки). Таблетки колхицина содержали 1 мг активного препарата. Степень соблюдения предписанного режима терапии оценивали с помощью подсчета таблеток в выданных упаковках; желаемая степень соблюдения предписанного режима составляла не менее 80%.

У всех больных применялась стандартная терапия для лечения острого перикардита. В большинстве случаев она включала прием 800 мг аспирина или 600 мг ибупрофена каждые 8 ч в течение 7—10 дней с последующим снижени-

ем дозы в течение 3—4 нед. Кортикостероидные препараты (преднизолон по 0,2—0,5 мг на 1 кг массы тела в течение 2 нед с постепенным снижением дозы) использовались при наличии у больного противопоказаний к приему аспирина и ибупрофена (т.е. при наличии аллергии, пептической язвы или желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе, а также при сопутствующем приеме антикоагулянтов в случае высокого или неприемлемого риска развития кровотечений), а также при указании в анамнезе на побочные эффекты при использовании таких нестероидных противовоспалительных средств. Все больные для профилактики развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки принимали ингибиторы протонного насоса.

Больных наблюдали в течение не менее 18 мес после включения в исследование. Посещение больными исследовательского центра предполагалось через 1 нед, затем через 1, 3 и 6 мес и после этого каждые 6 мес до завершения исследования. Во время каждого посещения исследовательского центра у больных брали кровь для биохимического анализа (с определением концентрации С-реактивного белка, аминотрансфераз, креатинина и креатинфосфокиназы), а также выполняли развернутый анализ крови, регистрировали ЭКГ и выполняли эхокардиографию.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: частота развития устойчивого к лечению или рецидивирующего перикардита. Дополнительные показатели: частота сохранения симптомов перикардита через 72 ч после начала терапии; частота достижения ремиссии в течение 1 нед; число рецидивов перикардита; продолжительность периода до развития первого рецидива; частота госпитализаций, связанных с перикардитом; частота развития тампонады сердца и констриктивного перикардита. Неблагоприятные клинические исходы оценивали члены комитета по подтверждению клинических исходов в отсутствие информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики лечения.

Рецидивирующий перикардит диагностировали при подтвержденном развитии первого эпизода перикардита, который соответствовал ранее указанным критериям; при продолжительности периода без клинических проявлений перикардита 6 нед или более, а также при получении данных, подтверждающих последующее развитие рецидива перикардита. Устойчивый к лечению перикардит диагностировали у больных со стойким перикардитом или при продолжительности периода без клинических проявлений перикардита менее 6 нед. Рецидив перикардита диагностировали при возобновлении болей и повторном развитии одного из следующих симптомов: шум трения перикарда, изменения на ЭКГ, эхокардиографические признаки выпота в полость перикарда, а также повышение числа лейкоцитов в крови, увеличение скорости оседания эритроцитов или С-реактивного белка. Такие критерии рецидивирующего перикардита основывались на результатах ранее выполненных исследований, обзорах и мнениях экспертов. Считалось, что у больного достигнута ремиссия перикардита, если отсутствовали клинические проявления заболевания в сочетании с исчезновением клинических, электрокардиографических и эхокардиографических признаков заболевания.

Методы статистического анализа

Предполагалось, что частота развития устойчивого к лечению или рецидивирующего перикардита в течение 18 мес наблюдения в группе плацебо будет достигать 30%, а также рассчитывали, что прием колхицина позволит примерно в 2 раза снизить частоту развития такого перикардита. При использовании двустороннего уровня альфа 0,05 для обеспечения 80% статистической мощности исследования с целью выявления снижения абсолютного риска развития указанных неблагоприятных исходов на 15% требовалось включение в исследование 240 больных. Все виды анализа выполняли исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение. Данные представляли в виде среднего ± стандартное отклонение. Непрерывные данные и качественные признаки анализировали с помощью критерия Манна—Уитни и критерия χ^2 соответственно. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$ для двустороннего критерия. Для оценки распределения продолжительности периода до развития неблагоприятных исходов использовали метод Каплана—Мейера, а сравнения между группами выполняли с помощью лог-рангового критерия. Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ SPSS версия 13.0.

Основные результаты

В целом в период с августа 2005 г. по декабрь 2010 г. в исследование были включены 240 больных, которых распределяли в группу колхицина и группу плацебо (по 120 больных в каждую группу). Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в **таблице**. Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель частоты развития устойчивого к лечению или рецидивирующего перикардита, в группе колхицина и группе плацебо развились у 16,7 и 37,5% больных соответственно (ОР=0,56 при 95% ДИ от 0,30 до 0,72; $p<0,001$). Число больных, которые должны были принимать колхицин для предупреждения одного неблагоприятного исхода, включенного в основной показатель, достигало 4. Прием колхицина приводил к снижению частоты сохранения симптомов заболевания через 72 ч после начала терапии: в группе колхицина и группе плацебо такая частота достигала 19,2 и 40% соответственно ($p=0,001$). Число рецидивов на одного больного в группе колхицина и группе плацебо составляло 0,21 и 0,52 случая соответственно ($p=0,001$), а частота госпитализаций — 5 и 14,2% соответственно ($p=0,02$). Прием колхицина приводил также к увеличению частоты достижения ремиссии через 1 нед после начала лечения, которая в группе колхицина и группе плацебо достигала 85 и 58,3% соответственно ($p<0,001$). В целом частота развития побочных эффектов и стойкого прекращения приема исследуемых препаратов были сходными в двух группах. Не отмечено случаев развития тяжелых побочных эффектов.

Выводы

У больных с острым перикардитом прием колхицина в дополнение к стандартной противовоспалительной терапии приводит к статистически значимому снижению частоты развития устойчивого к лечению или рецидивирующего перикардита.

Комментарий

Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ ICAP свидетельствуют о том, что добавление колхицина по сравнению с плацебо к стандартной противовоспалительной терапии приводит к статистически значимому снижению частоты развития устойчивого к лечению или рецидивирующего перикардита, а также к увеличению продолжительности периода до развития рецидива. Большинство больных, включенных в исследование, принимали аспирин, а меньшая часть — ибупрофен, но результаты оказались устойчивыми независимо от применяемой базовой противовоспалительной терапии. Наиболее частым побочным эффектом, ограничивающим применение колхицина, была диарея, о развитии которой сообщали менее 10% больных. В ходе выполнения исследования не регистрировались тяжелые побочные эффекты.

Точный механизм, за счет которого применение колхицина эффективно при лечении больных с перикардитом, до конца не понятен. Считается, что терапевтический эффект может быть связан со способностью колхицина разрушать микротрубочки и концентрироваться в лейкоцитах, особенно гранулоцитах, в которых максимальная концентрация колхицина может в 16 раз превышать его концентрацию в крови даже при использовании таких очень небольших доз, какие применялись в данном исследовании [2, 6]. Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению болезней перикарда 2004 г. [7], в соответствии с которыми прием колхицина относится к терапии первого ряда при лечении больных с рецидивирующим перикардитом (класс показаний I), были основаны на результатах небольших нерандомизированных исследований и мнении экспертов. В 2005 г. были опубликованы результаты открытого РКИ CORE (Colchicine for Recurrent Pericarditis), которые свидетельствовали о преимуществах применения колхицина при лечении рецидивирующего перикардита [8]. После этого были опубликованы результаты многоцентрового двойного слепого РКИ CORP (Colchicine for Recurrent Pericarditis) [9], а затем и мета-анализа клинических исследований [3], которые подтверждали обоснованность применения колхицина у таких больных.

Однако в ходе выполнения указанных ранее исследований не оценивалась эффективность приема колхицина у больных с впервые развившимся острым перикардитом. У таких больных причина заболевания отличается от таковой у больных с рецидивирующим перикардитом. Имеются данные о том, что развитие рецидивирующего перикардита может быть обусловлено иммунными реакциями, а применение колхицина может способствовать прекращению циклического воспалительного процесса, который участвует патогенезе такого перикардита [10, 11]. Напротив, при остром перикардите часто имеется инфекционная причина заболевания, которая в экономически развитых странах у большинства больных предположительно бывает вирусной [12—15]. В таких случаях влияние колхицина на функцию лейкоцитов теоретически может отрицательно влиять на клиренс инфекционного возбудителя. С учетом таких различий в патогенезе этих форм перикардита следовало специально подтвердить эффективность применения колхицина для лечения больных с острым перикардитом.

В соответствии с Европейскими рекомендациями 2004 г., использование колхицина при лечении острого перикардита относится к рекомендации IIa класса [7]. Результаты одноцентрового открытого РКИ COPE, которые были опубликованы позднее, позволяли предположить наличия преимуществ при использовании колхицина для лечении больных с острым перикардитом [5]. Результаты исследования ICAP подтверждают ранее опубликованные предварительные данные, но имеют большую доказательную сила в связи с тем, что были получены в ходе выполнения многоцентрового двойного слепого РКИ, в которое было включено большее число больных.

В соответствии с имеющимися рекомендациями колхицин рекомендуется принимать по 2 мг в течение первых 1—2 дней с последующим использованием поддерживающей дозы 1 мг/сут [7]. Следует, однако, отметить, что применение меньших доз может повысить степень соблюдения предписанного режима терапии, обеспечивая сходную эффективность. В ходе выполнения исследований COPE, CORE и CORP использовалась поддерживающая доза 0,5 мг 2 раза в сутки, которую уменьшали до 0,5 мг/сут у больных с массой тела менее 70 кг. В исследовании ICAP не применялась насыщающая доза колхицина, а частота развития побочных эффектов была сходной в группе колхицина и группе плацебо, что подтверждает обоснованность подбора дозы в зависимости от массы тела больного без использования любой насыщающей дозы.

Необходимо отметить и ряд недостатков данного исследования. Полученные результаты не могут распространяться на другие клинические условия или больных с другими характеристиками. Так, следует отметить, что в исследование не включались больные с повышенным уровнем в крови аминотрансфераз, креатинина или тропонина, а также больные с заболеваниями печени, миопатией, нарушениями свертывающей системы крови или воспалительными заболеваниями кишечника. Полученные данные не могут применяться к беременным или кормящим грудью женщинам. Кроме того, в исследование не включали больных с бактериальным или опухолевым перикардитом. Следует также обратить внимание на то, что колхицин не одобрен к применению для профилактики рецидивирующего перикардита в Северной Америке и Европе, поэтому в таких случаях его использование будет относиться к применению по показаниям, не указанным в инструкции, утвержденной соответствующими регуляторными органами. Кроме того, небольшой объем выборки мог затруднять выявление редких побочных эффектов. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования с целью установления оптимальной продолжительности лечения колхицином. Поскольку в ходе выполнения исследования ICAP продолжительность терапии 3 мес была выбрана достаточно произвольно лишь на основании результатов ранее выполненных исследований [3—5], то, по мнению авторов, нельзя исключить, что более длительный прием колхицина приведет к дополнительному снижению на 9—10% частоты развития рецидива перикардита.

Однако, как бы там ни было, результаты РКИ ICAP имеют большое значение для доказательной кардиологии и свидетельствуют о том, что прием колхицина по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной противовоспалительной терапии приводит к снижению частоты развития рецидивирующего или устойчивого к лечению перикардита у больных с впервые развившимся острым перикардитом.

Таблица. **Исходные характеристики больных, включенных в исследование***

Характеристика	Группа колхицина (n=120)	Группа плацебо (n=120)
Возраст, годы	53,5±16,2	50,7±17,5
Мужской пол, число больных (в %)	59,2	61,7
Определенная причина перикардита, число больных (в %):		
идиопатический	76,7	77,5
постперикардиотомный синдром	20,8	19,2
заболевания соединительной ткани**	2,5	3,3
Определенные результаты клинического обследования, число больных (в %):		
боли в грудной клетке, связанные с поражением перикарда	100	99,2
шум трения перикарда	36,7	31,7
подъем сегмента ST подъемом сегмента ST от изоэлектрической линии	29,2	21,7
выпот в полость перикарда:		
любой	63,3	68,3
небольшой (<10 мм)	53,3	63,3
умеренный (10—20 мм)	7,5	1,7
большой (>20 мм)	2,5	3,3
тампонада сердца	1,7	1,7
повышенный уровень СРБ	70,8	74,2
Применение определенных препаратов, число больных (в %):		
аспирин	71,7	80
ибупрофен	20	15
преднизолон	8,3	5

Примечание. * — данные представлены в виде средней ± стандартное отклонение, если не указано другое. ** — к таким заболеваниям относили системную красную волчанку, синдром Шогрена и ревматоидный артрит у 4, 2 и 1 больного соответственно. *** — при идиопатическом перикардите и других причинах перикардита выпот в полость перикарда выявляли у 56,8 и 64% больных соответственно; умеренный — у 7,6 и 7% больных соответственно. СРБ — С-реактивный белок.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cocco G., Chu D.C., Pandolfi S.* Colchicine in clinical medicine: a guide for internists. Eur J Intern Med 2010;21:503—508.
2. *Imazio M., Brucato A., Trinchero R., et al.* Colchicine for pericarditis: hype or hope? Eur Heart J 2009; 30:532—539.
3. *Imazio M., Brucato A., Forno D., et al.* Efficacy and safety of colchicine for pericarditis prevention: systematic review and meta-analysis. Heart 2012;98:1078—1082.
4. *Millaire A., Ducloux G.* Treatment of acute or recurrent pericarditis with colchicine. Circulation 1991;83:1458—1459.
5. *Imazio M., Bobbio M., Cecchi E., et al.* Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COlchicine for acute PEricarditis (COPE) trial. Circulation 2005;112:2012—2016.
6. *Adler Y., Finkelstein Y., Guindo J., et al.* Colchicine treatment for recurrent pericarditis: a decade of experience. Circulation 1998;97:2183—2185.
7. *Maisch B., Seferović P.M., Ristić A.D., et al.* Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary: the Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Dis- eases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;25:587—610.
8. *Imazio M., Bobbio M., Cecchi E., et al.* Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COlchicine for REcurrent pericarditis) trial. Arch Intern Med 2005;165:1987—1991.
9. *Imazio M., Brucato A., Cemin R., et al.* Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. Ann Intern Med 2011;155:409—414.
10. *Brucato A., Maestroni S., Cumetti D., et al.* Recurrent pericarditis: infectious or autoimmune? Autoimmun Rev 2008;8:44—47.
11. *Caforio A.L., Brucato A., Doria A., et al.* Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. Heart 2010;96:779—784.
12. *Little W.C., Freeman G.L.* Pericardial disease. Circulation 2006;113:1622—1632. [Erratum, Circulation 2007;115(15):e406.]
13. *Lange R.A., Hillis L.D.* Acute pericarditis. N Engl J Med 2004;351:2195—2202. [Erratum, N Engl J Med 2005;352:1163.]
14. *Imazio M., Spodick D.H., Brucato A., et al.* Controversial issues in the management of pericardial diseases. Circulation 2010;121:916—928.
15. *Imazio M., Brucato A., Derosa F.G., et al.* Aetiological diagnosis in acute and recurrent pericarditis: when and how. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2009;10:217—230.