

© О.Л. БОКЕРИЯ, Т.Н. КАНАМЕТОВ  
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2015

УДК 616.12-089.168:616.12-008.313.2

DOI: 10.15275/annaritmol.2015.3.2

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛХИЦИНА КАК ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

*Тип статьи: обзорная статья*

*О.Л. Бокерия, Т.Н. Канаметов*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия); Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., зам. заведующего отделением; Канаметов Теймураз Нартшаевич, аспирант, кардиолог; e-mail: tima586@mail.ru

*Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) – это наиболее частое осложнение после вмешательства на открытом сердце. У 10–65% кардиохирургических пациентов регистрируется аритмия, наличие которой зависит от исходного состояния пациента, типа хирургического вмешательства, тщательности мониторинга и определения самого понятия «аритмия». По данным метаанализа, включившего 24 клинических исследования, инцидентность данного осложнения оценивается в 30%. Предсердные аритмии ассоциированы с повышенным риском смертности, удлинением сроков госпитализации, увеличением случаев повторного поступления в отделение интенсивной терапии и повышением стоимости лечения. Большинство случаев послеоперационной фибрилляции предсердий приходится на 2–4-й день после кардиохирургического вмешательства с пиком проявления (примерно у 70% пациентов) в конце 4-х послеоперационных суток. Основные факторы риска ее возникновения включают в себя пожилой возраст, мужской пол, наличие гипертензии, предшествующих пароксизмов фибрилляции предсердий в анамнезе, застойную сердечную недостаточность и длительную искусственную вентиляцию легких. По усредненным оценкам, стоимость госпитализации пациентов с развившейся ПОФП увеличивается более чем на 10 000 долларов США по сравнению со стоимостью госпитализации больных без данного осложнения.*

*ПОФП также может быть вызвана рядом причин, среди которых травма, ишемия, гипоксия, ацидоз, нарушение вегетативной регуляции, повышенная продукция катехоламинов, нарушение водно-электролитного баланса и воспаление перикарда. С недавних пор роль воспалительного процесса в патогенезе ПОФП стала более очевидной. Развитие синдрома системного воспалительного ответа после кардиохирургических операций, особенно после аортокоронарного шунтирования, имеет высокую частоту. Предполагается, что воспалительная реакция у пациентов возникает вследствие повышения уровней молекул адгезии и различных цитокинов из-за активации системы комплемента.*

*Колхицин является безопасным и экономически выгодным средством медикаментозной терапии для предотвращения послеоперационной фибрилляции предсердий. При хорошем профиле безопасности данные о его применении в кардиохирургии ограничены. Несмотря на то что использование колхицина у данной группы пациентов недостаточно хорошо изучено, результаты некоторых клинических исследований являются многообещающими. Дальнейшие исследования с вовлечением большего числа пациентов, вероятно, смогут подтвердить преимущества назначения колхицина в качестве профилактического средства для послеоперационной фибрилляции предсердий. Весьма полезными окажутся результаты будущих работ по изучению эффективности предоперационного назначения колхицина, а также оптимальной длительности его использования для профилактики ПОФП.*

*Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий; фибрилляция предсердий; колхицин; С-реактивный белок; интерлейкин-6; перикардит, воспаление; кардиохирургия; биомаркеры.*

## POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION: ROLE OF INFLAMMATORY BIOMARKERS AND USE OF COLCHICINE FOR ITS PREVENTION

*O.L. Bockeria, T.N. Canametov*

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Ol'ga Leonidovna, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department; Canametov Teimuraz Nartshaovich, MD, Postgraduate, Cardiologist; e-mail: tima586@mail.ru

*Postsurgical atrial arrhythmia is the most common complication following cardiac surgery. Arrhythmias have been reported in 10–65% of cardiac surgical patients, depending on the patient, surgery type, monitoring, and definition of arrhythmia. A meta-analysis of 24 trials estimated the incidence to be nearly 30%. Atrial arrhythmias are associated with significant morbidity, increased length of hospital stay, increased intensive care readmission, and increased health care costs. Most cases of postoperative atrial fibrillation (POAF) occur within 2–4 days after cardiac surgery, with a peak incidence of ~70% by the end of the 4th postoperative day. Common risk factors for the occurrence of POAF include advanced age, male sex, hypertension, previous atrial fibrillation, previous congestive heart failure, and prolonged mechanical ventilation (> 24 hrs). It is estimated that the hospital costs for a patient who develops POAF are more than \$10,000 higher than the costs for a patient without the condition. POAF may also be caused by a number of factors, including trauma, ischemia, hypoxia, acidosis, autonomic imbalance, increased catecholamine production, fluid shift, electrolyte imbalance, and pericardial inflammation. In recent years, the role of an inflammatory process in POAF has become more evident. After cardiac surgery, most commonly coronary artery bypass grafting, initiation of a systemic inflammatory response is a frequent occurrence. The inflammatory response is thought to be due to elevated levels of adhesion molecules and various cytokines due to activation of the complement system.*

*Colchicine is a safe and cost-effective pharmacologic therapy for the prevention of POAF. It has a favorable adverse-effect profile but has limited supporting evidence for its use in cardiac surgical patients. Although its use for prevention of POAF in this group of patients is understudied, the results of several studies are promising. Further research with a greater number of patients will hopefully validate the benefits of colchicine for the prevention of POAF. The results of upcoming trials that will be evaluating the effect of colchicine on POAF when initiated preoperatively as well as optimum duration of therapy will be useful.*

*Key words: postoperative atrial fibrillation; atrial fibrillation; colchicine; C-reactive protein; interleukin-6; pericarditis, inflammation; cardiac surgery; biomarkers.*

## Введение

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) – самое частое осложнение после операций на сердце, поражающее до 65% кардиохирургических пациентов. Данное состояние ассоциировано с более высоким риском смертности, удлинением сроков госпитализации и увеличением затрат на лечение. В качестве одной из потенциальных причин ПОФП рассматривается послеоперационное воспаление, которое подтверждается повышением уровня воспалительных цитокинов, а именно С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Несмотря на то что данная теория все еще является предметом научных споров, проводятся интенсивные исследования относительно роли этих медиаторов воспаления в патогенезе ПОФП. В профилактике ПОФП многообещающие результаты показали некоторые противовоспалительные препараты, в том числе нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), глюкокортикостероиды (ГКС) и статины [1, 2].

Колхицин, открытый в Древней Греции около 2000 лет назад, является одним из старейших лекарственных препаратов, используемых в современной медицине. Традиционно он используется как препарат первого ряда для лечения подагры и профилактики подагрического ар-

рита. Но по недавно полученным данным, Колхицин может быть использован для профилактики ПОФП. В последних исследованиях этот препарат продемонстрировал высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности в предотвращении ПОФП. Для прояснения роли колхицина в рамках данной проблемы было инициировано проведение нескольких клинических исследований.

У 10–65% кардиохирургических пациентов регистрируется аритмия, наличие которой зависит от исходного состояния пациента, типа хирургического вмешательства, тщательности мониторинга и определения самого понятия «аритмия». По данным метаанализа, включившего 24 клинических исследования, инцидентность данного осложнения оценивалась в 30%. Предсердные аритмии ассоциированы с повышенным риском смертности, удлинением сроков госпитализации, увеличением случаев повторного поступления в отделение интенсивной терапии и повышением стоимости лечения. Большинство случаев ПОФП приходится на 2–4-й день после кардиохирургического вмешательства, с пиком проявления (примерно у 70% пациентов) в конце 4-х послеоперационных суток. Основные факторы риска возникновения ПОФП включают в себя пожилой возраст, мужской пол, наличие гипертензии, пароксизмов фибрилляции

предсердий (ФП) в анамнезе, застойную сердечную недостаточность и длительную искусственную вентиляцию (более 24 ч) [3, 4]. По усредненным оценкам, стоимость госпитализации пациентов с развившейся ПОФП увеличивается более чем на 10 000 долларов США по сравнению со стоимостью госпитализации больных без данного осложнения [5].

ПОФП также может быть вызвана рядом причин, среди которых травма, ишемия, гипоксия, ацидоз, нарушение вегетативной регуляции, повышенная продукция катехоламинов, нарушение водно-электролитного баланса и воспаление перикарда [6, 7]. С недавних пор роль воспалительного процесса в патогенезе ПОФП стала более очевидной. Развитие синдрома системного воспалительного ответа после кардиохирургических операций, особенно после аортокоронарного шунтирования, имеет высокую частоту. Предполагается, что воспалительная реакция у пациентов возникает вследствие повышения уровней молекул адгезии и различных цитокинов из-за активации системы комплемента [8].

Колхицин является мощным противовоспалительным агентом, что объясняет его эффективность в лечении таких воспалительных заболеваний, как подагра [9], перикардит [10–12] и семейная средиземноморская лихорадка [13]. В отличие от НПВС и ГКС противовоспалительный механизм колхицина не затрагивает метаболизм арахидоновой кислоты и циклооксигеназный путь. Он заключается в способности препарата нарушать соединение микротрубочек клеток иммунной системы [14]. Исходя из результатов недавних исследований, возможно предположить новое показание для использования колхицина как потенциального фармакологического препарата для профилактики ПОФП.

В данной статье рассматривается роль медиаторов воспаления в развитии ПОФП и использование колхицина в качестве противовоспалительного средства для ее предотвращения. Исчерпывающий список других противовоспалительных агентов для ПОФП находится за рамками данной работы и, как другие обзоры, доступен в различных источниках [15, 16].

### **Роль маркеров воспаления**

Постоянно сообщается о повышении уровня лейкоцитов, ИЛ-6 и СРБ в послеоперационном периоде; как бы то ни было, значение элева-

ции данных показателей остается спорным моментом. Нарастание вышеуказанных параметров обычно наблюдается в течение первых 24–72 ч после кардиохирургического вмешательства. Воспалительный ответ, в свою очередь, развивается вследствие активации системы комплемента, что приводит к выбросу таких противовоспалительных медиаторов, как фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , СРБ и ИЛ-6, -8 и -10 [17]. У пациентов с ПОФП двумя основными противовоспалительными цитокинами, возращение уровня которых было доказано, являются СРБ и ИЛ-6, хотя их роль по-прежнему остается предметом для дискуссий [15].

### ***С-реактивный белок***

СРБ является первичным острофазовым белком, который продуцируется макрофагами в ответ на воспаление для активации системы комплемента [17]. Преимущественно он синтезируется гепатоцитами в ответ на выброс цитокинов, в основном ИЛ-6. В течение острой фазы воспаления концентрация СРБ в плазме может значительно возрасти [18]. Так как его сывороточный клиренс одинаков у здоровых людей и у пациентов с воспалительными реакциями, единственной значимой причиной повышения плазменной концентрации СРБ является скорость его синтеза. Поэтому определение уровня СРБ является необходимым объективным анализом как для острых, так и для хронических воспалительных заболеваний [19]. СРБ — это широко использующийся маркер воспаления в ревматологии (артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, ревматическая полимиалгия) [20], гастроэнтерологии (болезнь Крона, панкреатит) [21, 22], инфекционных заболеваниях (сепсис) [23] и кардиологии (острый инфаркт миокарда, перикардит) [24]. В то же время у пациентов с фульминантным течением заболеваний печени повышение СРБ не всегда связано с наличием воспаления [25]. Поэтому использование его у таких больных в качестве маркера воспаления нежелательно, хотя он по-прежнему остается прогностически значимым индикатором воспаления у пациентов с циррозом [26].

### ***Интерлейкин-6***

Также в качестве предвестников развития ПОФП были рассмотрены другие сывороточные воспалительные биомаркеры, включая ИЛ-6, -8, -10 и -12. Среди них наиболее изученным является ИЛ-6, полифункциональный

цитокин, продуцируемый на месте воспаления. Его выброс осуществляется в ответ на действие ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и эндотоксинов, а функционирование заключается во взаимодействии с другими цитокинами [27]. Биологическое действие ИЛ-6 представляет собой стимуляцию синтеза иммуноглобулинов В-клетками, роста В- и Т-клеток, дифференциации Т-клеток и макрофагов, а также инициацию синтеза острофазовых белков, таких как СРБ. Степень повышения уровней острофазовых белков отражает интенсивность воспаления. Кроме того, стимуляция Т- и В-клеток приводит к развитию и распространению хронического воспаления [28].

### Воспалительные маркеры ПОФП

У кардиохирургических пациентов послеоперационное повышение уровня СРБ может отражать развитие системного воспалительного процесса с источником в перикардальном пространстве. В поэтапном многофакторном анализе развития ПОФП у 315 пациентов периоперационно были оценены возможные факторы риска. У 66 (21%) из них развилась ПОФП. Высокие значения СРБ перед пароксизмом срыва ритма (отношение рисков (ОР) 1,06; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,11;  $p=0,018$ ) – это независимый предиктор ПОФП [29]. В исследовании Cardiovascular Health [30] при оценке данных 5806 пациентов было выявлено, что не только повышение уровня СРБ, но и наличие в анамнезе хотя бы одного пароксизма ФП также является предиктором развития ПОФП. Из 5491 пациента изначально без ФП, включенных в исследование, у 897 (16%) в последующем развилось данное нарушение ритма. Более вероятным было развитие ФП у больных с повышенным уровнем СРБ, чем у пациентов с его нормальными значениями. Авторы показали, что высокий базовый уровень СРБ (среднее  $\pm$ SD 3,65  $\pm$  6,31 мг/л) и его продолжающееся повышение с течением времени являются надежными предикторами развития ФП.

В исследовании, проведенном Y.S. Choi et al., сообщалось о значительном повышении концентрации ИЛ-6 после операций с искусственным кровообращением с первым пиком элевации в течение 6 ч и со вторым пиком, одновременным с повышением значений СРБ, на 2-е или 3-и послеоперационные сутки [31]. Неудивительно, что пик повышения данных противовоспалительных цитокинов значимо коррелиру-

ет с пиком инцидентности ПОФП у кардиохирургических пациентов. В исследовании, включившем 49 пациентов после аортокоронарного шунтирования, у 14 (29%) больных развилась ПОФП. У всех них было отмечено значительное повышение концентраций ИЛ-6 и СРБ, что также было ассоциировано с более длительным сроком проведения ИВЛ. В другом исследовании, проведенном M. Pretorius et al., изучались биомаркеры по данным анализов 253 послеоперационных кардиохирургических пациентов. У 67 (26%) больных была отмечена ПОФП [32]. Значения ИЛ-6 были существенно выше после операций с искусственным кровообращением у пациентов с развившейся ПОФП, чем у группы больных без нарушения ритма (среднее  $\pm$ SD 380,6  $\pm$  151,1 против 174,8  $\pm$  16,9 пг/мл,  $p = 0,014$ ).

Но не во всех исследованиях продемонстрирована корреляция между повышением плазменных концентраций СРБ и ИЛ-6 и возникновением ПОФП. Например, Е.Л. Насонов и др. [8] изучали уровни различных селектинов и цитокинов в трех группах пациентов: 1) больные без ФП как до, так и после операции; 2) пациенты с исходным синусовым ритмом, у которых развилась ПОФП; 3) пациенты с ФП в пред- и послеоперационном периодах. Во всех трех группах послеоперационные уровни ИЛ-6 и СРБ были намного выше по сравнению со значениями до операции и повышение концентрации цитокинов не было связано с наличием ФП. В результате авторы пришли к заключению, что данные противовоспалительные маркеры не являются надежными индикаторами развития ПОФП.

В одном ретроспективном анализе данных 2214 пациентов мужского пола изучалась роль метаболического синдрома у больных с вновь развившейся ПОФП [33]. Было выявлено, что ни повышение СРБ (более 1,5 мг/л), ни повышение ИЛ-6 (более 2,2 пг/мл) не являлись значимыми независимыми факторами риска ПОФП. Тем не менее пациенты с увеличенной окружностью талии (более 102 см) и повышением уровней СРБ имели значимо более высокий риск развития ПОФП. Такие же результаты были получены и в группе с увеличенной окружностью талии и нарастанием концентрации ИЛ-6. Известно, что абдоминальное ожирение является независимым фактором риска возникновения ПОФП. В другом исследовании D. Kaireviciute et al. оценили элевацию уровней СРБ и ИЛ-6 в периферической крови и перикарди-

альной полости у 100 пациентов после аортокоронарного шунтирования [34]. Хотя не было обнаружено значимых различий в развитии ПОФП среди пациентов с высокими значениями СРБ и ИЛ-6 в периферической крови, у больных с развившейся ПОФП определялись значимо более высокие концентрации ИЛ-6 и СРБ в полости перикарда, чем у больных с нормальным синусовым ритмом в послеоперационном периоде, что указывает на более высокое прогностическое значение интракардиальных воспалительных маркеров.

Также следует отметить, что, несмотря на продемонстрированную ассоциацию между повышением противовоспалительных маркеров (СРБ и ИЛ-6) и ПОФП, четкие причинно-следственные взаимодействия установлены не были. К тому же существует вероятность того, что повышение СРБ или ИЛ-6 может быть следствием, а не причиной ПОФП.

### Противовоспалительные препараты для профилактики ПОФП

В некоторых недавних исследованиях было показано, что существует возможность регулировать уровни СРБ и ИЛ-6 и, соответственно, снижать заболеваемость ПОФП путем использования таких фармакологических средств, как противовоспалительные препараты [5–7, 35–37] и статины [1, 2, 38].

В 2007 г. в двойном слепом рандомизированном мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании оценивалась вероятность возникновения ФП в течение 84 ч после кардиохирургической операции у пациентов с применением терапии гидрокортизоном в дозе 100 мг внутривенно каждые 8 ч в течение 3 послеоперационных суток (вводить начинали в первые часы после оперативного вмешательства) [6]. Уровень развития ПОФП в группе с назначенным гидрокортизоном (36 (30%) из 120 пациентов) был значительно ниже, чем уровень в группе, принимавшей плацебо, – 58 (48%) из 120 пациентов (ОР 0,54; 95% ДИ 0,35–0,83;  $p=0,004$ ). Однако важно отметить, что применение кортикостероидов связано со значимыми нежелательными лекарственными реакциями при их использовании в высоких дозах или при увеличении длительности лечения.

НПВС также рассматривались с точки зрения их способности предотвращать развитие ПОФП. При проспективном наблюдении за ко-

гортой из более чем 4500 пациентов было обнаружено, что использование НПВС может обеспечить защиту от ПОФП [39]. В недавнем рандомизированном двойном слепом одноцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 161 пациента, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования, авторы сравнивали результаты назначения 275 мг напроксена перорально каждые 12 ч сразу после операции в течение 120 ч после вмешательства с плацебо [5]. Несмотря на доказанный в исследовании факт существенно меньшей длительности эпизода ПОФП в группе, принимавшей напроксен (0,35 против 3,74 ч,  $p=0,04$ ), значимых различий между инцидентностью ПОФП, длительностью нахождения в палате интенсивной терапии и общей длительностью госпитализации обнаружено не было. Данное клиническое исследование было досрочно прекращено из-за значительного увеличения случаев почечной недостаточности у пациентов, принимавших напроксен.

В рандомизированном проспективном двойном слепом клиническом исследовании ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmias After cardiac surgery – «Аторвастатин для снижения числа аритмий после кардиохирургии»), включившем 200 пациентов, оценивалась эффективность применения аторвастатина перорально в дозе 40 мг/сут, назначенного за 1 нед до кардиохирургического вмешательства, в профилактике ПОФП по сравнению с результативностью плацебо [38]. По данным многомерного анализа терапия аторвастатином привела к снижению относительного риска ПОФП на 61% (ОР 0,39; 95% ДИ 0,18–0,85;  $p=0,01$ ). Длительность нахождения в стационаре в группе плацебо была больше (среднее  $\pm$ SD 6,9 $\pm$ 1,4 против 6,3 $\pm$ 1,2 дня,  $p=0,001$ ). Как и предполагалось, пиковые уровни СРБ были выше у пациентов с развившейся ПОФП независимо от проведенной рандомизации.

Описанные лекарственные препараты, в основном благодаря противовоспалительным свойствам, показали свою эффективность в уменьшении воспалительного процесса, что является благоприятным фактом в контексте предотвращения ПОФП. Поэтому и возникло предположение, что другие противовоспалительные средства, например колхицин, могут показать хорошие результаты в рамках профилактики ПОФП.

### Фармакология колхицина

Противовоспалительный эффект колхицина (рис. 1) заключается в его способности нарушать процесс сборки микротрубочек в иммунных клетках [16]. В высоких концентрациях он связывается с концевыми фрагментами микротрубочек и вызывает процесс деполимеризации, в то время как в низких концентрациях ингибирует формирование веретена деления [40]. Путем торможения полимеризации тубулина колхицин предотвращает активацию, дегрануляцию и миграцию нейтрофилов, то есть факторы, инициирующие воспалительный процесс [41] (рис. 2).

У колхицина отмечается биодоступность на уровне 45% и слабая связь с альбумином (32%) [42]. Время достижения максимальной плазменной концентрации составляет около 1 ч с периодом полувыведения в среднем 27–31 ч [43]. Объем распределения препарата составляет 5–8 л/кг. Колхицин в высоких концентрациях в организме распределяется между почками, селезенкой, печенью и лейкоцитами [44]. Фактически, препарат может быть обнаружен в лейкоцитах через несколько дней после его приема [45]. Колхицин в минимальных количествах накапливается в скелетной мускулатуре и мозге, а также в ткани сердца, что является интересной особенностью, учитывая его эффективность в лечении перикардита. Препарат подвергается биотрансформации в печени с помощью цитохрома P450 (CYP) 3A4, а его выделение осуществляется преимущественно с мочой (до 65%) [44]. Поэтому его плазменные концентрации значительно возрастают у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью [46].

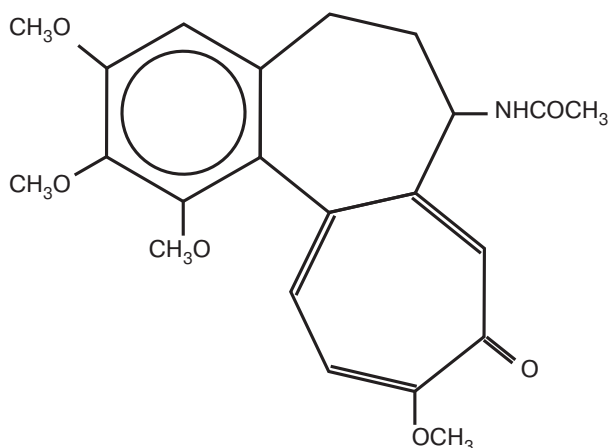


Рис. 1. Химическая формула колхицина

Лекарства, ингибирующие активность CYP 3A4 (кларитромицин, азитромицин, кетоконазол, ритонавир, верапамил и дилтиазем), могут приводить к возрастанию уровня колхицина в плазме [46]. Использование колхицина должно строго контролироваться из-за относительной узости его терапевтического действия. Хотя препарат является относительно безопасным при долгосрочном применении, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, в особенности при высоких дозах, могут ограничить его использование. Серьезные нежелательные лекарственные реакции, включая апластическую анемию, лейкопению, миелосупрессию и тромбоцитопению, являются крайне редкими и возникают только при использовании токсических доз колхицина или его передозировке [47].

### Колхицин для профилактики ПОФП

В некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях была доказана безопасность и эффективность колхицина в профилактике воспалительных осложнений сердечной хирургии, таких как ПОФП и послеоперационный перикардит. По их результатам лечение колхицином сопровождается значительно лучшими результатами с незначительным риском появления побочных эффектов. Исследование COPPS-POAF (COlchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome Atrial Fibrillation – «Колхицин для профилактики постперикардотомного синдрома фибрилляции предсердий») [7, 48] было пилотным исследованием, включив-

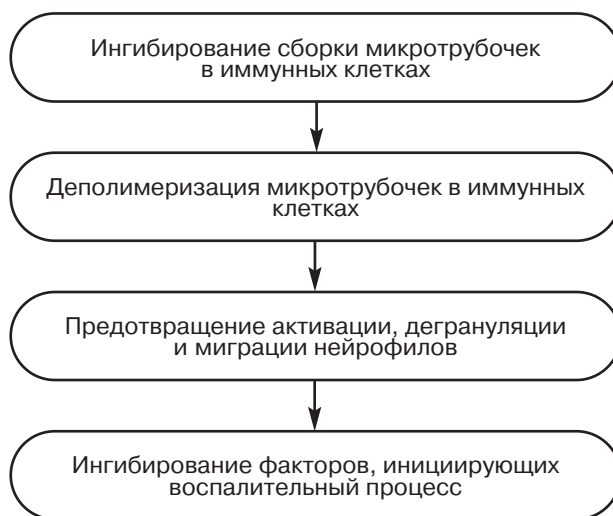


Рис. 2. Схема противовоспалительного действия колхицина

шим 336 пациентов (средний возраст  $65,7 \pm 12,3$  года; 69% мужчин) из рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования COPPS, в котором изучалась инцидентность постперикардотомного синдрома при лечении колхицином [10].

Первичной конечной точкой исследования COPPS-POAF являлось предотвращение развития ПОФП с помощью колхицина после кардиохирургического вмешательства. Вторичные конечные точки включали длительность госпитализации, развитие инсульта и смерть. Пациенты были рандомизированы в две группы: 1) получавшие колхицин (169 человек); 2) принимавшие плацебо (167 человек) дополнительно к стандартной терапии. Первая группа получала колхицин в дозе 1 мг перорально 2 раза в день в 1-й день (начало терапии – сразу после операции), затем по 0,5 мг 2 раза в день в течение 1 мес. Для пациентов с массой тела менее 70 кг или для больных с непереносимостью высоких доз применялись дозы, меньшие исходных в 2 раза. У пациентов, получавших колхицин, отмечалось меньшее количество случаев возникновения ПОФП по сравнению с плацебо (12 против 22%,  $p=0,021$ ; ЧБНЛ 11). У больных с развившейся ПОФП длительность эпизода нарушения ритма была меньше, чем в группе, принимавшей колхицин (среднее  $\pm SD$   $3 \pm 1,2$  против  $7,7 \pm 2,5$  дня,  $p < 0,001$ ). Как и предполагалось, у больных, использовавших колхицин, отмечались более короткие сроки пребывания в стационаре ( $9,4 \pm 3,7$  против  $10,3 \pm 4,3$  дня,  $p=0,040$ ), менее длительный период реабилитации ( $12,1 \pm 6,1$  против  $13,9 \pm 6,5$  дня,  $p=0,009$ ) и нахождения на больничном (21 против 24 дней,  $p=0,030$ ). Частота возникновения инсульта и смерти была одинакова в обеих группах (1,2 против 2%,  $p=0,616$ ). За время исследования не поступило сообщений о развитии серьезных побочных эффектов, а нежелательные лекарственные реакции были схожи в обеих группах по частоте возникновения (колхицин 9,5% против плацебо 4,8%,  $p=0,137$ ) и, как правило, ограничивались гиперчувствительностью со стороны желудочно-кишечного тракта. Частота возникновения синдрома отмены была также одинакова (колхицин 8% против плацебо 6,6%,  $p=0,131$ ). В клиническом исследовании COPPS продемонстрирована тенденция к увеличению частоты вышеуказанных побочных эффектов [10]. Также начало терапии колхицином на 3-и послеоперационные сутки послужило причиной

для дискуссий [48]. Ученые полагали, что раннее назначение препарата может быть более эффективным, так как в 43% документированных случаев ПОФП в исследовании COPPS-POAF срыв ритма происходил до начала лечения колхицином [7]. Хотя данное предположение представляется обоснованным, оно до сих пор остается недоказанным.

В рандомизированном двойном слепом двухцентровом контролируемом исследовании, проведенном S. Deftereos et al., оценивались результаты лечения 170 пациентов с пароксизмальной ФП после изоляции устьев легочных вен [49]. Первичной конечной точкой являлся рецидив ПОФП, вторичными – уровни СРБ и ИЛ-6 на 1-е и 4-е послеоперационные сутки. Начиная со дня аблации пациенты получали или 0,5 мг колхицина 2 раза в день (85 человек), или плацебо (85 человек) в течение 3 мес. Применение антиаритмических препаратов было строго запрещено в течение всего периода исследования. Авторы сообщили, что частота рецидива ФП была значительно ниже в группе пациентов, принимавших колхицин (16 против 33,5%,  $p=0,01$ ; ЧБНЛ 5,6). Несмотря на то что уровни СРБ и ИЛ-6 были одинаковы в двух группах на 1-е послеоперационные сутки, на 4-й послеоперационный день в группе с терапией колхицином отмечались значительно меньшие концентрации СРБ (3,6 против 4,6 мг/л,  $p < 0,01$ ) и ИЛ-6 (2,6 против 3,0 пг/мл,  $p < 0,01$ ). Единственными побочными эффектами, отмеченными в группе колхицина, были диарея (8,6%) и тошнота (4,9%). Авторы пришли к выводу, что колхицин является безопасным и эффективным препаратом для предотвращения рецидива ФП после катетерной аблации. Они связали снижение частоты рецидива ПОФП после изоляции устьев легочных вен с мощным противовоспалительным действием колхицина, что и привело к значительному снижению концентрации медиаторов воспаления, в том числе СРБ и ИЛ-6.

### *Будущие исследования*

В настоящее время три рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследования, направленных на изучение роли колхицина в профилактике ПОФП, находятся на стадии планирования и рекрутинга. Клиническое исследование COPPS-2 имеет сходный дизайн с исследованием COPPS [10] с той только разницей, что лечение колхицином начнется через 48–72 ч после хирургического

вмешательства, а не сразу после операции и будет продолжаться в течение 30 дней. В другом исследовании группа ученых из Mayo Clinic будет рассматривать влияние колхицина на уровень СРБ у пациентов с хроническими формами ФП и у больных после операции аблации. Пациенты будут рандомизированы в две группы: 1-я будет получать 0,6 мг колхицина 2 раза в день, 2-я – плацебо в течение 30 дней. В третьем исследовании, проводимом Канадскими институтами исследования здоровья (The Canadian Institutes for Health Research – CIHR), изучается влияние колхицина в дозе 0,6 мг дважды в день, назначаемого на 10-дневный срок, на развитие периоперационной ФП у пациентов с торакальным хирургическим вмешательством. Результаты этих испытаний обеспечат лучшее понимание эффективности колхицина в связи с проблемой ПОФП [50].

#### ***Общие выводы по результатам клинических исследований***

В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что воспалительный процесс является возможной причиной ФП у кардиохирургических и других групп пациентов [51]. Данное предположение подтверждается фактом снижения инцидентности ФП при использовании таких противовоспалительных средств, как ГКС, НПВС и статины. Колхицин, обладающий мощными противовоспалительными свойствами, показал высокую эффективность и безопасность при применении для профилактики как перикардита, так и ПОФП. Он значительно снижает заболеваемость ПОФП, уменьшает сроки госпитализации, длительность реабилитационного периода при начале терапии в послеоперационном периоде. У пациентов с развившейся ПОФП на момент приема колхицина длительность эпизода ПОФП значительно уменьшалась [7]. Колхицин также эффективен для предотвращения рецидива ФП после катетерной аблации [48]. Эффективность препарата была показана в отношении значительного снижения частоты рецидивирующего перикардита, а также первичной профилактики постперикардитомного синдрома и других связанных с ним осложнений после кардиохирургии [10, 11]. Также была продемонстрирована его результативность в снижении концентраций противовоспалительных маркеров СРБ и ИЛ-6 в послеоперационном периоде [45, 49].

С позиций безопасности терапия колхицином не была ассоциирована с проявлением жиз-

неугрожающих побочных эффектов. Единственными значимыми отмеченными побочными эффектами были гастроинтестинальные, в основном диарея и тошнота, которые присутствовали у менее 10% пациентов [7, 10, 11, 48, 49]. Колхицин обладает всеми преимуществами противовоспалительных средств с хорошим профилем безопасности, в отличие от кортикостероидов и НПВС. Это может улучшить compliance пациентов и снизить процент возможных осложнений.

Однако необходимо принять во внимание некоторые важные соображения. Во-первых, дозы колхицина, использованные в приведенных исследованиях, составляли 0,5 и 1,0 мг, что в обычной практике не может быть осуществлено: единственным доступным продуктом является таблетированный колхицин в дозе 0,6 мг (хотя можно предположить, что оральные дозы 0,6 и 1,2 мг соответственно будут также эффективны в профилактике ПОФП при сохранении хорошего профиля безопасности). Во-вторых, возможные преимущества начала терапии колхицином до операции еще не были изучены. Возможно, что на данные вопросы будет получен ответ по результатам клинических исследований, проводимых в настоящее время. Другим важным моментом является нынешняя доступность колхицина в виде оригинального препарата Colcrys (Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc., Дирфилд, Иллинойс, США), а это может значительно повлиять на стоимость терапии. Кроме того, использование колхицина для профилактики ПОФП не прошло одобрения и поэтому относится к категории недокументированного применения лекарственного препарата. Как бы то ни было, следует принять во внимание, что колхицин получил одобрение FDA для лечения подагры относительно недавно (в 2009 г.), хотя успешно используется в этих целях вот уже примерно 100 лет. И наконец, оптимальная длительность лечения колхицином для предотвращения ПОФП пока не изучена.

#### **Заключение**

Колхицин является безопасным и экономически выгодным средством медикаментозной терапии для предотвращения ПОФП. Он обладает хорошим профилем безопасности, но данные о его применении в кардиохирургии ограничены. Несмотря на то что использование колхицина у данной группы пациентов недостаточно хорошо изучено, результаты некоторых



клинических исследований являются многообещающими. Дальнейшие исследования с вовлечением большего числа пациентов, вероятно, смогут подтвердить преимущества назначения колхицина в качестве профилактического средства для ПОФП. Весьма полезными окажутся результаты будущих работ по изучению эффективности предоперационного назначения колхицина, а также оптимальной длительности его использования для профилактики ПОФП.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список

1. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Кудзоева З.Ф. Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 273–8. DOI: 10.15690/vgramm.v70i3.1322.
2. Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Шварц В.А., Ахобеков А.А. Эффективность статинотерапии в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (3): 160–9. DOI:10.15275/annaritmol.2014.3.4.
3. Davis E.M., Packard K.A., Hilleman D.E. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2010; 30: 749, 274e–318e.
4. Wann L.S., Curtis A.B., January C.T., Ellenbogen K.A., Lowe J.E., Estes N.A. 3rd et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123: 104–23.
5. Mitchell L.B., CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can. J. Cardiol*. 2011; 27: 91–7.
6. Reinhart K., Baker W.L., Ley-Wah Siv M. Beyond the guidelines: new and novel agents for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16: 5–13.
7. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P. et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results from the Colchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome atrial fibrillation (COPPS-POAF) substudy. *Circulation*. 2011; 124 (21): 2290–5.
8. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер. Аpx.* 2002; 5: 80–5.
9. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation*. 2009; 119: 1853–66.
10. Imazio M., Trincherо R., Brucato A. et al. COLchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 2749–54.
11. Imazio M., Brucato A., Cermin R. et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1522–8.
12. Imazio M., Brucato A., Cemin R. et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 409–14.
13. Imazio M., Trincherо R., COPPS Investigators. COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 2749–54.
14. Imazio M., Brucato A. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur. Heart J*. 2009; 30: 532–9.
15. Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M., van Osch D., Kluin J., van Dijk D. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44: 402–28.
16. Granier M., Massin F., Pasquie J.L. Pro- and anti-arrhythmic effects of anti-inflammatory drugs. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 2013; 12: 83–93.
17. Imazio M., Spodick D.H. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation*. 2010; 121: 916–28.
18. Melduni R.M., Suri R.M. Duration of new-onset postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery predicts the development of late atrial fibrillation [abstract]. *Eur. Heart J*. 2010; 31 (abstract supplement): 886.
19. Rostagno C., La Meir M. Atrial fibrillation after cardiac surgery: incidence, risk factors, and economic burden. *Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010; 24: 952–8.
20. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanswix A.E. High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 1095–7.
21. Mendoza J.L., Abreu M.T. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical considerations for clinicians. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2009; 33 (Suppl. 3): S158–73.
22. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Салахова Г.М., Плотникова М.Р. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 3 (5): 15–9.
23. Povoja P., Coelho L., Almeida E. et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11: 101–8.
24. De Beer F.C., Hind C.R., Fox K.M. et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br. Heart J*. 1982; 47: 239–43.
25. Silvestre J.P., Coelho L.M., Povoja P.M. Impact of fulminant hepatic failure in C-reactive protein? *J. Crit. Care*. 2010; 25: 657.
26. Bota D.P., Van Nuffelen M., Zakariah A.N. et al. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J. Lab. Clin. Med.* 2005; 146: 347–51.
27. Norris J.G., Tang L.P., Sparacio S.M., Benveniste E.N. Signal transduction pathways mediating astrocyte IL-6 induction by IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *J. Immunol.* 1994; 152: 841–50.
28. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis. Res. Ther.* 2006; 8 (Suppl. 2): S3.
29. Ucar H.I., Tok M., Atalar E. et al. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg. Forum*. 2007; 10: E131–5.
30. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108: 3006–10.
31. Choi Y.S., Shim J.K., Hong S.W., Kim D.H., Kim J.C., Kwak Y.L. Risk factors of atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass graft surgery: predictive value of C-reactive protein and transfusion requirement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 36: 838–43.
32. Pretorius M., Donahue B.S., Yu C., Greelish J.P., Roden D.M., Brown N.J. Plasminogen activator inhibitor-1 as a predictor of postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2007; 116 (11 Suppl.): I1–7.
33. Girerd N., Pibarot P., Fournier D. et al. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated C-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur. Heart J*. 2009; 30: 1270–8.
34. Kaireviciute D., Blann A.D., Balakrishnan B. et al. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. *Thromb. Haemost.* 2010; 104: 122–7.
35. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation*. 2009; 119: 1853–66.
36. Halonen J., Halonen P., Jarvinen O. et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297: 1562–7.
37. Horbach S.J., Lopes R.D., da C Guaragna J.C. et al. Naproxen as prophylaxis against atrial fibrillation after cardiac surgery: the NAFARM randomized trial. *Am. J. Med.* 2011; 124: 1036–42.

38. Patti G., Chello M., Candura D. et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 study. *Circulation*. 2006; 114: 1455–61.
39. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C. et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004; 291: 1720–9.
40. Bhattacharyya B., Panda D., Gupta S., Banerjee M. Antimitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Med. Res. Rev.* 2008; 28: 155–83.
41. Tonnesen M.G., Smedly L.E., Henson P.M. Neutrophil-endothelial cell interactions: modulation of neutrophil adhesiveness induced by complement fragments C5a and C5a des arg and formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine in vitro. *J. Clin. Invest.* 1984; 74: 1581–92.
42. Sabouraud A., Chappey O., Dupin T., Scherrmann J.M. Binding of colchicine and thiocholchicoside to human serum proteins and blood cells. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 32: 429–32.
43. Ferron G.M., Rochi M., Jusko J.W., Scherrmann J.M. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J. Clin. Pharmacol.* 1996; 36: 874–3.
44. Terkeltaub R.A. Colchicine update: 2008. *Semin. Arthritis Rheum.* 2009; 38: 411–9.
45. Chappey O.N., Niel E., Wautier J. et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54: 360–7.
46. 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 volunteers and elderly subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 46: 351–4.
47. Mutual Pharmaceutical Company. Product Information: COL-CRYSTM oral tablets, colchicine oral tablets. Philadelphia, PA; 2009.
48. Van Wagoner D.R. Colchicine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a new indication for a very old drug? *Circulation*. 2011; 124: 2281–2.
49. Deftereos S., Giannopoulos G., Kossyvakis C. et al. Colchicine for the prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 1790–6.
50. ClinicalTrials.gov website. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=colchicine+atrial+fibrillation> (дата обращения 14 марта 2014).
51. Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера. *Креативная кардиология*. 2015; 2: 40–53. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04.
7. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P. et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results from the Colchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome atrial fibrillation (COPPS-POAF) substudy. *Circulation*. 2011; 124 (21): 2290–5.
8. Nasonov E.L. Immunological markers of atherosclerosis. *Therapeutic archives*. 2002; 5: 80–5 (in Russian).
9. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation*. 2009; 119: 1853–66.
10. Imazio M., Trinchero R., Brucato A. et al. COLchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2749–54.
11. Imazio M., Brucato A., Cermin R. et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1522–8.
12. Imazio M., Brucato A., Cemin R. et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 409–14.
13. Imazio M., Trinchero R., COPPS Investigators. COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2749–54.
14. Imazio M., Brucato A. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur. Heart J.* 2009; 30: 532–9.
15. Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M., van Osch D., Kluin J., van Dijk D. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44: 402–28.
16. Granier M., Massin F., Pasquie J.L. Pro- and anti-arrhythmic effects of anti-inflammatory drugs. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 2013; 12: 83–93.
17. Imazio M., Spodick D.H. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation*. 2010; 121: 916–28.
18. Melduni R.M., Suri R.M. Duration of new-onset postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery predicts the development of late atrial fibrillation [abstract]. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (abstract supplement): 886.
19. Rostagno C., La Meir M. Atrial fibrillation after cardiac surgery: incidence, risk factors, and economic burden. *Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010; 24: 952–8.
20. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanswix A.E. High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 1095–7.
21. Mendoza J.L., Abreu M.T. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical considerations for clinicians. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2009; 33 (Suppl. 3): S158–73.
22. Oganov R.G., Zakirova N.E., Zakirova A.N., Salakhova G.M., Plotnikova M.R. Immuno-inflammatory responses in acute coronary syndrome. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 3 (5): 15–9 (in Russian).
23. Pova P., Coelho L., Almeida E. et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11: 101–8.
24. De Beer F.C., Hind C.R., Fox K.M. et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br. Heart J.* 1982; 47: 239–43.
25. Silvestre J.P., Coelho L.M., Pova P.M. Impact of fulminant hepatic failure in C-reactive protein? *J. Crit. Care.* 2010; 25: 657.
26. Bota D.P., Van Nuffelen M., Zakariah A.N. et al. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J. Lab. Clin. Med.* 2005; 146: 347–51.
27. Norris J.G., Tang L.P., Sparacio S.M., Benveniste E.N. Signal transduction pathways mediating astrocyte IL-6 induction by IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *J. Immunol.* 1994; 152: 841–50.
28. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis. Res. Ther.* 2006; 8 (Suppl. 2): S3.
29. Ucar H.I., Tok M., Atalar E. et al. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg. Forum.* 2007; 10: E131–5.

## References

1. Bockeria O.L., Akhobekov A.A., Shvartz V.A., Kudzoeva Z.F. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in early postoperative period after coronary artery bypass grafting. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015; 70 (3): 273–8. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1322 (in Russian).
2. Bockeria O.L., Bazarsadaeva T.S., Shvartz V.A., Akhobekov A.A. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting. *Annaly aritmologii*. 2014; 11 (3): 160–9. DOI:10.15275/annaritm.2014.3.4 (in Russian).
3. Davis E.M., Packard K.A., Hilleman D.E. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2010; 30: 749, 274e–318e.
4. Wann L.S., Curtis A.B., January C.T., Ellenbogen K.A., Lowe J.E., Estes N.A. 3rd et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123: 104–23.
5. Mitchell L.B., CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can. J. Cardiol.* 2011; 27: 91–7.
6. Reinhart K., Baker W.L., Ley-Wah Siv M. Beyond the guidelines: new and novel agents for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16: 5–13.

30. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108: 3006–10.
31. Choi Y.S., Shim J.K., Hong S.W., Kim D.H., Kim J.C., Kwak Y.L. Risk factors of atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass graft surgery: predictive value of C-reactive protein and transfusion requirement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 36: 838–43.
32. Pretorius M., Donahue B.S., Yu C., Greelish J.P., Roden D.M., Brown N.J. Plasminogen activator inhibitor-1 as a predictor of postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2007; 116 (11 Suppl.): I1–7.
33. Girerd N., Pibarot P., Fournier D. et al. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated C-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1270–8.
34. Kaireviciute D., Blann A.D., Balakrishnan B. et al. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. *Thromb. Haemost.* 2010; 104: 122–7.
35. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation*. 2009; 119: 1853–66.
36. Halonen J., Halonen P., Jarvinen O. et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297: 1562–7.
37. Horbach S.J., Lopes R.D., da C Guaragna J.C. et al. Naproxen as prophylaxis against atrial fibrillation after cardiac surgery: the NAFARM randomized trial. *Am. J. Med.* 2011; 124: 1036–42.
38. Patti G., Chello M., Candura D. et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 study. *Circulation*. 2006; 114: 1455–61.
39. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C. et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004; 291: 1720–9.
40. Bhattacharyya B., Panda D., Gupta S., Banerjee M. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Med. Res. Rev.* 2008; 28: 155–83.
41. Tonnesen M.G., Smedly L.E., Henson P.M. Neutrophil-endothelial cell interactions: modulation of neutrophil adhesiveness induced by complement fragments C5a and C5a des arg and formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine in vitro. *J. Clin. Invest.* 1984; 74: 1581–92.
42. Sabouraud A., Chappey O., Dupin T., Scherrmann J.M. Binding of colchicine and thiocolchicoside to human serum proteins and blood cells. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 32: 429–32.
43. Ferron G.M., Rochi M., Jusko J.W., Scherrmann J.M. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J. Clin. Pharmacol.* 1996; 36: 874–3.
44. Terkeltaub R.A. Colchicine update: 2008. *Semin. Arthritis Rheum.* 2009; 38: 411–9.
45. Chappey O.N., Niel E., Wautier J. et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54: 360–7.
46. 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 volunteers and elderly subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 46: 351–4.
47. Mutual Pharmaceutical Company. Product Information: COL-CRYSTM oral tablets, colchicine oral tablets. Philadelphia, PA; 2009.
48. Van Wagoner D.R. Colchicine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a new indication for a very old drug? *Circulation*. 2011; 124: 2281–2.
49. Deftereos S., Giannopoulos G., Kossyvakis C. et al. Colchicine for the prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 1790–6.
50. ClinicalTrials.gov website. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=colchicine+atrial+fibrillation> (accessed 14 March 2014).
51. Zholbaeva A.Z., Tabina A.E., Golukhova E.Z. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: 'ideal' marker searching. *Kreativnaya kardiologiya*. 2015; 2: 40–53 (in Russian). DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04.