

ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ И КОМБИНАЦИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С КОЛХИЦИНОМ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ «МАЛОГО» ИШЕМИЧЕСКОГО АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА. ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯ «КОЛХИДА»

Зыков М.В.^{1,2,3}, Буцев В.В.², Трубникова О.А.¹, Барбараш О.Л.¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия,

² Городская больница №4 г. Сочи, Сочи, Россия,

³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Резюме. В настоящее время воздействие на процесс воспаления становится приоритетным фактором профилактики повторных атеротромботических событий, в том числе и инсульта. В 2022 г. нами спланировано исследование «КОЛХИДА» — двуцентровое проспективное рандомизированное открытое контролируемое клиническое исследование низких доз колхицина для профилактики раннего неврологического ухудшения и повторного нарушения мозгового кровообращения у пациентов в остром периоде атеротромботического ишемического инсульта легкой степени тяжести во время госпитализации. (ClinicalTrials.gov identifier: NCT06102720). **Цель статьи** — представить основную концепцию протокола, его дизайн и первые промежуточные результаты. **Материал и методы.** Протокол исследования основан на сравнении приёма колхицина 0,5 мг/день в дополнении к 100 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) и двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с легким атеротромботическим ишемическим инсультом. В группу колхицина и АСК включен 31 пациент, в группу ДАТТ — 34 пациента.

Результаты. В группе ДАТТ было зафиксировано 7 (20,6%) повторных нефатальных инсультов в отличие от группы колхицина и АСК, где повторные нарушения мозгового кровообращения были зарегистрированы лишь у двух больных (6,5%) [снижение относительного риска 2,2, $\chi^2 = 2,9$, $p = 0,09$]. Клинических значимых кровотечений, других нежелательных явлений не было в обеих группах.

Заключение. Промежуточные результаты исследования свидетельствуют о возможном подтверждении гипотезы, что противовоспалительная терапия низкими дозами колхицина в сочетании со стандартной терапией не уступает комбинации АСК и клопидогрела, а возможно, и эффективнее снижает количество ранних неврологических ухудшений и повторных ишемических инсультов у пациентов в остром периоде легкого атеротромботического инсульта при равном профиле безопасности.

Ключевые слова: инсульт; атеросклероз; воспаление; колхицин; клопидогрел

Для цитирования: Зыков М.В., Буцев В.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л.

Исследование сравнительной эффективности двойной антитромбоцитарной терапии и комбинации ацетилсалициловой кислоты с КОЛХИЦИНОМ у пациентов в остром периоде «малого» ишемического Атеротромботического инсульта. Промежуточный анализ данных исследования «КОЛХИДА». *Российский неврологический журнал*. 2024;29(4):36–46. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-4-36-46

Для корреспонденции: Зыков М.В., e-mail: mvz83@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Зыков М.В., <https://orcid.org/0000-0003-0954-9270>; e-mail: mvz83@mail.ru

Буцев В.В., <https://orcid.org/0000-0001-5508-5118>, e-mail: da-signa84@rambler.ru

Трубникова О.А., <https://orcid.org/0000-0001-8260-8033>, e-mail: olgalet17@mail.ru

Барбараш О.Л., <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>; e-mail: olb61@mail.ru

A STUDY OF THE COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY AND A COMBINATION OF ACETYLSALICYLIC ACID WITH COLCHICINE IN PATIENTS IN THE ACUTE PERIOD OF “MINOR” ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE DURING HOSPITALIZATION. INTERIM ANALYSIS OF DATA FROM THE «COLCHIDA» STUDY

Zykov M.V.^{1,2,3}, Butsev V.V.², Trubnikova O.A.¹, Barbarash O.L.¹

¹ Federal state budgetary scientific institution “Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russia

² State budgetary healthcare institution “Sochi City Hospital No. 4” of the Ministry of Health of the Krasnodarskiy kray, Sochi, Russia

³ Federal state budgetary educational institution higher education “Kuban State Medical University”, Krasnodar, Russia

Abstract

*Influence on inflammation is currently becoming a priority target for the prevention of recurrent atherothrombotic events, including stroke. In 2022, we planned the KOLCHIDA study, a two-center, prospective, randomized, open-label, controlled clinical trial with endpoint assessment (ClinicalTrials.gov identifier: NCT06102720). The purpose of this study is to conduct a comparative assessment of the clinical effectiveness of dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel and the combination of ASA with colchicine in patients in the acute period of "minor" ischemic atherothrombotic stroke. The purpose of this publication is to present the basic concept of the protocol, its design and the first intermediate results. **Material and methods.** The intervention consisted of colchicine 0.5 mg/day in addition to ASA versus dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with non-severe ischemic stroke. 31 patients were included in the colchicine and ASA group, and 34 patients were included in the DAPT group. **Results.** In the comparison group, 7 (20.6%) recurrent non-fatal strokes were recorded, in contrast to the colchicine group, where acute vascular events were recorded in only two patients (6.5%) [RRR 2.2, NNT = 7, $\chi^2 = 2$, 9, $p = 0.09$]. There were no clinically significant bleeding or other adverse events in both groups. **Conclusion.** Interim results of the study indicate possible confirmation of the hypothesis that anti-inflammatory therapy with low doses of colchicine in combination with standard therapy is not inferior to the combination of ASA and clopidogrel, and perhaps more effectively reduces the number of early neurological deteriorations and recurrent ischemic strokes in patients in the acute period of mild atherothrombotic stroke with equal security profile.*

Key words: stroke; atherosclerosis; inflammation; colchicine; clopidogrel

For citation: Zykov M.V., Butsev V.V., Trubnikova O.A., Barbarash O.L. A study of the comparative effectiveness of dual antiplatelet therapy and a combination of acetylsalicylic acid with COLCHicine in patients in the acute period of "minor" ischemic atherothrombotic stroke During hospitalization. Interim analysis of data from the «COLCHIDA» study. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(4):36–46. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-4-36-46

For correspondence: Zykov M.V., e-mail: mvz83@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Zykov M.V., <https://orcid.org/0000-0003-0954-9270>; e-mail: mvz83@mail.ru

Butsev V.V., <https://orcid.org/0000-0001-5508-5118>, e-mail: da-signa84@rambler.ru

Trubnikova O.A., <https://orcid.org/0000-0001-8260-8033>, e-mail: olgalet17@mail.ru

Barbarash O.L., <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>; e-mail: olb61@mail.ru

Received 27.01.2024
Accepted 18.03.2024

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ДАТТ — двойная антитромботическая терапия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИИ — ишемический инсульт; ИЛ — интерлейкин; ММП — матриксная металлопротеиназа; НЛС — нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТИА — транзиторная ишемическая атака; УДД — уровень достоверности доказательств; УУР — уровень убедительности рекомендаций; ECST — The European Carotid Surgery Trial (Европейское исследование хирургии сонных артерий); NIHSS — national institutes of health stroke scale (шкала инсульта национального института здоровья США); NNT — number need to treat (число больных, которых следует пролечить); RRR — relative risk reduction (снижение относительного риска).

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной каждой третьей смерти в мире. При этом 85% из них приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инсульт [1]. Основным этиологическим фактором развития ССЗ является атеросклероз. Помимо нарушения обмена липидов для

развития атеросклероза важную роль играет воспаление, принимающее участие в на каждом этапе атерогенеза — от процесса повреждения эндотелия интимы до развития острого сосудистого события [2]. Для ишемического инсульта (ИИ) атеросклероз экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий является причиной развития каждого пятого события [3]. Ведущий предиктор повторного инсульта — тяжесть стеноза ипсилатеральной сонной артерии [4], при этом максимальный риск рецидива приходится на первые две недели заболевания [5–6].

С целью снижения риска повторного инсульта в первые дни после перенесенного «малого» ИИ по современным представлениям [7] оптимальным является назначение двойной антитромботической терапии (ДАТТ) — применение препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором. Однако больших рандомизированных контролируемых исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности ДАТТ в группе пациентов с «малым» инсультом, обусловленным церебральным атеросклерозом, крайне мало. Единственный опубликованный в настоящее время мета-анализ применения ДАТТ при атеротромботическом инсульте хотя и подтверждает безопасность и эффективность

краткосрочного применения ДАТТ у этой группы пациентов, но нуждается в осторожной интерпретации, так как основан преимущественно на азиатской популяции, анализе ДАТТ на основе клопидогрела и циластазола преимущественно при интракраниальном атеросклерозе, и выборке пациентов, иногда без четкого указания степени стеноза при включении в исследование [8]. Особняком здесь находится исследование THALES, куда был включен 2351 пациент с ипсилатеральным атеросклеротическим стенозом в экстракраниальной или внутричерепной артерии. Добавление тикагрелора к АСК в этой подгруппе, привело к значительному снижению относительного риска инсульта или смерти на 27% по сравнению с плацебо. Существенного увеличения геморрагических осложнений зафиксировано не было [9].

Стоит отметить, что несмотря на действующие клинические рекомендации частота назначения ДАТТ, например, в американских центрах, связанных с лечением инсульта, не превышает 47%, при этом в 43% случаев она назначается не по показаниям [10]. Назначение ДАТТ на длительный период для пациентов этой группы, как оказалось, не улучшает долгосрочный прогноз, а, напротив, приводит к увеличению геморрагических осложнений. Ввиду этого ДАТТ показана только на ранних сроках, или оправдана для больных с высоким риском рецидива и на короткий период времени [11]. Исходя из вышеописанного, сохраняется настоятельная потребность в новых подходах, для снижения риска повторного инсульта. Именно поэтому влияние на воспаление в настоящее время становится приоритетной мишенью для профилактики повторных атеротромботических событий, в том числе и инсульта. В ряде исследований была показана связь развития ИИ и других острых сердечно-сосудистых заболеваний с субклиническим повышением концентрации воспалительных биомаркеров, например, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа, матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), растворимого лиганда CD40 и так далее [12–14].

Таким образом представляется весьма актуальным изучить клиническую эффективность противовоспалительной терапии в остром периоде инсульта. В 2022 году нами было спланировано исследование «КОЛХИДА» — двучетное проспективное рандомизированное открытое контролируемое клиническое исследование сравнительной эффективности двойной антитромбоцитарной терапии и комбинации АСК с КОЛХИцином у пациентов в остром периоде «малого» ишемического Атеротромботического инсульта (**ClinicalTrials.gov identifier: NCT06102720**). Целью данного исследования является проведение сравнительной оценки двойной антитромбоцитарной терапии АСК и клопидогрела и комбинации АСК с колхицином для профилактики раннего неврологического ухудшения и повторного нарушения мозгового кровообращения у пациентов в остром периоде атеротромботического

ишемического инсульта легкой степени тяжести во время госпитализации.

Цель настоящей публикации — представить основную концепцию протокола «КОЛХИДА», его дизайн и первые промежуточные результаты, полученные в 2022–2023 гг.

Материал и методы. С июня 2022 года по сентябрь 2023 года согласно первой версии протокола «КОЛХИДА» вмешательство заключалось в приеме колхицина 0,5 мг/день в дополнение к ацетилсалициловой кислоте (АСК) в дозе 300 и 100 мг/сут и стандартного лечения (гиполипидемическая, антигипертензивная, гастропротекторная, инфузионная терапия, рекомендации по образу жизни) по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией и стандартным лечением у пациентов с легким ишемическим инсультом. 21.09.2023 года принято решение об изменении протокола исследования за счёт добавления третьей группы лечения, заключающейся в назначении комбинации АСК с клопидогрелом и колхицином. ДАТТ включает назначение АСК в дозе 300 мг и 100 мг/сут и клопидогрела в дозе 300 мг и 75 мг/сут, а гиполипидемическая включает аторвастатин в дозе 40 мг/сут или розувастатин в дозе 20 мг/сут. Прием статинов, антигипертензивной и гастропротекторной терапии рекомендуется в качестве постоянного амбулаторного приема после выписки. Клинически стабильные пациенты в возрасте от 40 до 80 лет с нетяжелым ИИ, тяжесть состояния которых соответствует 5 и менее баллами по шкале инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), имеющие признаки ипсилатерального поражения экстракраниального отдела внутренней сонной артерии (BCA) более 50% по Европейскому способу измерения степени стеноза (The European Carotid Surgery Trial (ECST)), в течение первых 48 часов от начала заболевания, поочередно после подписания информированного согласия рандомизируются в группы лечения. Диагноз ИИ подтверждается по данным рентгеновской компьютерной томографии (90,7%, $n = 49$), или магнитно-резонансной томографии (9,4%, $n = 6$) головного мозга. Исключениями являются инсульты, вызванные кардиоэмболией, «болезнью мелких сосудов» или другой установленной причиной, противопоказания к колхицину, неспособность участвовать в клиническом исследовании, наличие психических, онкологических, острых и хронических вирусных и воспалительных заболеваний. Пациентам с целью последующего анализа в день рандомизации до назначения терапии проводится забор крови на высокочувствительный С-реактивный белок (вчС-РБ), анализ уровня лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов для определения фонового исходного уровня системного воспаления, а также проводится измерение лодыжечно-плечевого индекса или ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей для оценки системного атеросклеротического поражения. Срок лечения и наблюдения — 21 день. Первичным результатом эффективности является время

до первого повторного ишемического инсульта, нарастание неврологического дефицита или развитие другого острого сосудистого события за период наблюдения. Неврологический дефицит оценивается исследователем, с использованием NIHSS ежедневно. Повторный ишемический инсульт подтверждается при динамической нейровизуализации. Ухудшение неврологического дефицита определяется как увеличение показателя NIHSS ≥ 2 от момента госпитализации за время наблюдения. Колхицин приобретался за счет средств команды исследователей. Пациентам, рандомизированным для приема колхицина, препарат выдается централизованно вместе со стандартным лечением, избегая при этом противопоказанных лекарств и приема грейпфрутового сока. Соблюдение режима лечения уточняется количеством оставшихся таблеток. Если на короткий период требуется прием противопоказанного препарата (например, кларитромицина), пациент из исследования исключается. Другими критериями исключения из исследования, является выявление в ходе стационарного обследования другого конкурирующего по этиологии инсульта заболевания (например, пароксизмальной фибрилляции предсердий и др.), онкологического процесса, острого и хронического специфического инфекционного или вирусного заболевания, отказ пациента от участия в исследовании. В ходе исследования также проводится мониторинг безопасности: оцениваются явления, связанные с желудочно-кишечными, печеночными, почечными, сосудистыми, метаболическими, кожными, нервно-мышечными, инфекционными заболеваниями и кровотечениями. Фармакоэкономическая оценка будет проведена по окончании на основании результатов исследования, связанных с исходами. На рисунке 1 представлен дизайн исследования. Протокол исследования и форма информированного согласия пациента одобрены локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи» МЗ КК (заседание № 2/2022 от 21.01.2022).

Первый пациент был включен в июне 2022 года и в настоящее время представляется возможным представить промежуточные результаты сравнения 2-х групп лечения ДАТТ и АСК + колхицин.

К сентябрю 2023 года в рамках первой версии протокола «КОЛХИДА» удалось включить 65 пациентов (16 женщин и 49 мужчин). Средний возраст у мужчин 65 [95% ДИ: 63–67] лет и женщин 66 [95% ДИ: 61–72] лет. В группу колхицина и АСК включено 31 пациент, (47,7%), в группу сравнения ДАТТ (АСК + Клопидогрел) — 34 пациента (52,3%). Данные таблицы 1 подтверждают, что обе группы достоверно не отличаются по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям (артериальной гипертензии, сахарному диабету, перенесенному в анамнезе инфаркта миокарда, хронической болезни почек, язвенной болезни желудка, уровню дислипидемии, перенесенных оперативных вмешательств на сердце, коронарных и каротидных сосудах и других соматических заболеваний). 3 пациента в группе ДАТТ и 4 в группе колхицина перенесли ранее ишемический

инсульт. Ни у одного из этих больных конечных точек не было. За период наблюдения ни один из пациентов не подвергся хирургическому вмешательству на сонных артериях. Тромбэкстракции, как и реперфузионной терапии, не было ни у одного больного.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics версии 26 компании IBM Corp. (США). Количественные данные представлены в виде среднего значения с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), а оценка достоверности различия средних в группах лечения проводилась с помощью U-критерия Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, выраженных в процентах. Сравнение различий частот в анализируемых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Расчетное количество пациентов исследования по методике К.А. Отдельной при $p < 0,005$, среднем уровне точности и мощности исследования 80% — 100 [15]. Для группы «АСК + колхицин» рассчитывалось снижение относительного риска (RRR), число пациентов, которых необходимо пролечить (NNT). Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты. Средний исходный уровень вЧСРБ в группе «АСК + колхицин» составил 3,97 мг/дл [95% ДИ: 2,40–5,54], в группе ДАТТ 3,80 мг/дл [95% ДИ: 1,74–5,86] ($p = 0,576$). Средний уровень нейтрофильно-лейкоцитарного соотношения (НЛС) в группе колхицина 3,32 [95% ДИ: 1,49–5,15], в группе ДАТТ 3,43 [95% ДИ: 2,37–4,49] ($p = 0,251$). Средний уровень лейкоцитов в группах колхицина и ДАТТ составил соответственно 8,46 [95% ДИ: 7,68–9,23] и 7,54 [95% ДИ: 6,84–8,25] ($p = 0,709$). Вышеперечисленные данные свидетельствуют о равном системном воспалительном «фоне» в обеих группах.

За период наблюдения было зафиксировано 2 летальных исхода, вследствие повторного инсульта у пациентов изначально включенных в группу ДАТТ. К моменту развития повторного нарушения мозгового кровообращения эти пациенты были исключены из исследования по причине выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий и необходимости смены схемы профилактической терапии. Также за период исследования в группе ДАТТ было зафиксировано 7 (20,6%) повторных нефатальных ИМ в отличие от группы колхицина, где ИИ зарегистрированы лишь у двух больных (6,5%) [RRR 2,2, NNT = 7, $\chi^2 = 2,9$, $p = 0,09$]. Повторные нарушения мозгового кровообращения развивались в первые 4–7 суток заболевания и были обусловлены рецидивом атеротромбоэмболии. Клинических значимых кровотечений, других нежелательных явлений и побочных эффектов не зафиксировано в обеих группах лечения.

Таким образом, промежуточные результаты исследования свидетельствуют о возможном подтверждении гипотезы, что противовоспалительная терапия низкими дозами колхицина в сочетании со стандартной терапией не уступает комбинации АСК

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика исследуемых групп

Параметры	Группа «АСК + Клопидогрел» (n = 34)	Группа «АСК + колхицин» (n = 31)	p
Средний возраст, лет	65 [95% ДИ: 62–68]	66 [95% ДИ: 63–69]	0,616
Мужской пол, n (%)	28 (83,3)	21 (67,7)	0,172
Средний уровень общего холестерина, ммоль/л	5,98 [95% ДИ: 5,03–6,92]	6,06 [95% ДИ: 5,22–6,89]	0,668
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	214 [95% ДИ: 185–243]	212 [95% ДИ: 189–235]	0,958
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,44 [95% ДИ: 0,32–0,56]	0,40 [95% ДИ: 0,31–0,49]	0,813
Фибриноген, г/л	3,3 [95% ДИ: 2,2–4,3]	2,2 [95% ДИ: 1,0–3,4]	0,153
Креатинин, мкмоль/л	96,9 [95% ДИ: 90,0–103,7]	105,1 [95% ДИ: 92,5–117,7]	0,551
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,1 [95% ДИ: 7,5–8,8]	8,4 [95% ДИ: 7,3–9,5]	0,709
Курение, n (%)	19 (55,9)	17 (54,8)	0,859
Ожирение, n (%)	10 (29,4)	8 (25,8)	0,377
Перенесенный ранее инфаркт миокарда, n (%)	6 (17,7)	6 (19,4)	0,924
Артериальная гипертензия, n (%)	31 (91,2)	31 (100)	0,368
Хроническая болезнь почек С3а-б, n (%)	15 (44,1)	13 (41,9)	0,680
Анемия, n (%)	2 (5,9)	3 (9,7)	0,142
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	10 (29,4)	9 (20,0)	0,940
Перенесенный ранее ИИ, n (%)	3 (8,8)	4 (12,9)	0,431
Стеноз ипсилатеральной сонной артерии > 75%	10 (29,4)	10 (32,3)	0,812
Стеноз ипсилатеральной сонной артерии 50–75%	18 (52,9)	13 (41,9)	0,341
Окклюзия ипсилатеральной сонной артерии	6 (17,7)	8 (25,8)	0,451

Table 1

Comparative clinical characteristics of the study groups

Параметры	ASC + Clopidogrel group (n = 34)	ASK + colchicine group (n = 31)	p
Average age, years	65 [95% CI: 62–68]	66 [95% CI: 63–69]	0,616
Male gender, n (%)	28 (83,3)	21 (67,7)	0,172
Average total cholesterol, mmol/l	5,98 [95% CI: 5,03–6,92]	6,06 [95% CI: 5,22–6,89]	0,668
Platelets, 10 ⁹ /l	214 [95% ДИ: 185–243]	212 [95% CI: 189–235]	0,958
Monocytes, 10 ⁹ /l	0,44 [95% CI: 0,32–0,56]	0,40 [95% CI: 0,31–0,49]	0,813
Fibrinogen, g/l	3,3 [95% CI: 2,2–4,3]	2,2 [95% CI: 1,0–3,4]	0,153
Creatinine, μmol/l	96,9 [95% CI: 90,0–103,7]	105,1 [95% CI: 92,5–117,7]	0,551
Leukocytes, 10 ⁹ /l	8,1 [95% CI: 7,5–8,8]	8,4 [95% CI: 7,3–9,5]	0,709
Smoking, n (%)	19 (55,9)	17 (54,8)	0,859
Obesity, n (%)	10 (29,4)	8 (25,8)	0,377
Previous myocardial infarction, n (%)	6 (17,7)	6 (19,4)	0,924
Arterial hypertension, n (%)	31 (91,2)	31 (100)	0,368
Chronic kidney disease C3a-b, n (%)	15 (44,1)	13 (41,9)	0,680
Anemia, n (%)	2 (5,9)	3 (9,7)	0,142
Type 2 diabetes, n (%)	10 (29,4)	9 (20,0)	0,940
Previous ischemic stroke, n (%)	3 (8,8)	4 (12,9)	0,431
Stenosis of the ipsilateral carotid artery > 75%	10 (29,4)	10 (32,3)	0,812
Stenosis of the ipsilateral carotid artery 50–75%	18 (52,9)	13 (41,9)	0,341
Occlusion of the ipsilateral carotid artery	6 (17,7)	8 (25,8)	0,451

и клопидогрела, а возможно, и эффективнее снижает количество ранних неврологических ухудшений и повторных ишемических инсультов у пациентов в остром периоде легкого атеротромботического инсульта при равном профиле безопасности. Для достижения достоверности данных при условии сохранения вышеописанных частот конечных точек в исследуемых группах необходимо увеличить выборку не менее, чем на 50%.

Обсуждение. Согласно текущим клиническим рекомендациям 2021 года необходимо назначить комбинированную антиагрегантную

терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой пациентам, перенесшим ишемический инсульт с сопутствующей нестабильной стенокардией/не-Q-образующим инфарктом миокарда, после ангиореконструктивных операций (например, стентирования сонных артерий) или мультифокальным атеросклерозом с целью вторичной профилактики (уровень убедительности рекомендаций (УУР) А, уровень достоверности доказательств (УДД) — 2 [16]. Вышеописанная позиция основана на результатах исследования CHARISMA, где двойная антитромбоцитарной терапии по сравнению с монотерапией

АСК снижала у вышеописанной категории пациентов относительный риск всех повторных ишемических инсультов на 20% ($p < 0,0001$), без увеличения риска внутричерепной геморрагии. В исследовании CHARISMA не изучалось раннее, то есть в остром периоде ИИ, назначение ДАТТ [17]. Другая позиция

с УУР А и УДД 2 текущих клинических рекомендаций по ишемическому инсульту [16], заключающаяся в назначении ДАТТ в первые 3 недели пациентам после ИИ с легкой очаговой неврологической симптоматикой (NIHSS ≤ 3 балла), основана на данных метаанализа исследований CHANCE и POINT [18].

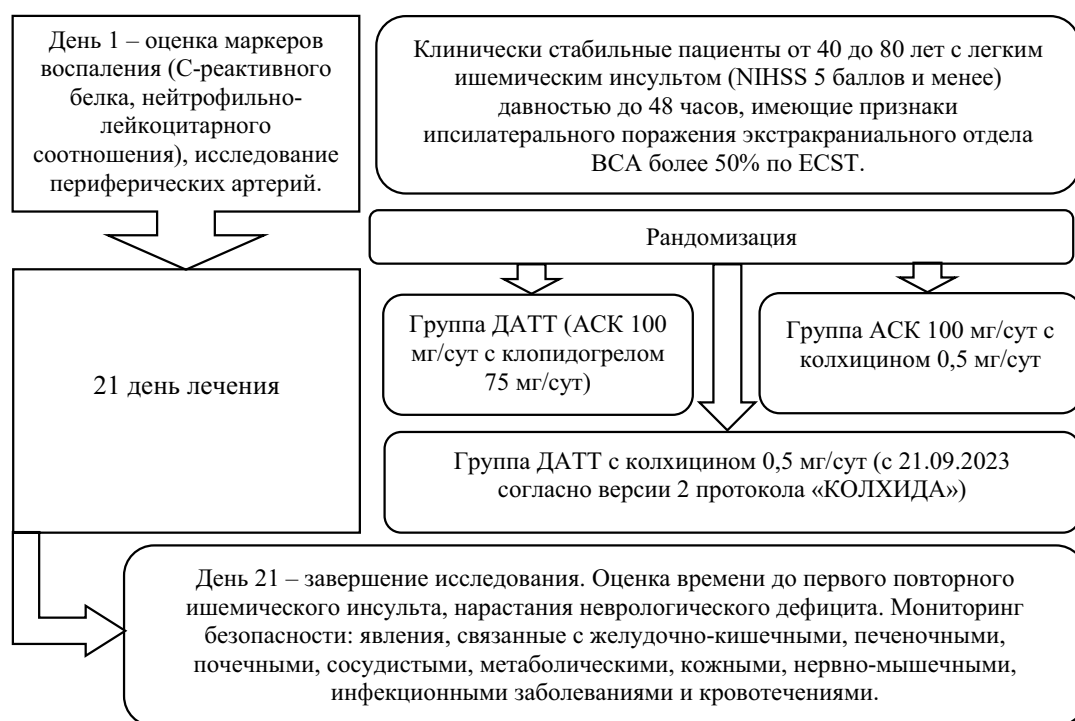


Рисунок 1. Дизайн исследования КОЛХИДА

Примечание: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, АСК — ацетилсалициловая кислота, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale, ECST — The European Carotid Surgery Trial.

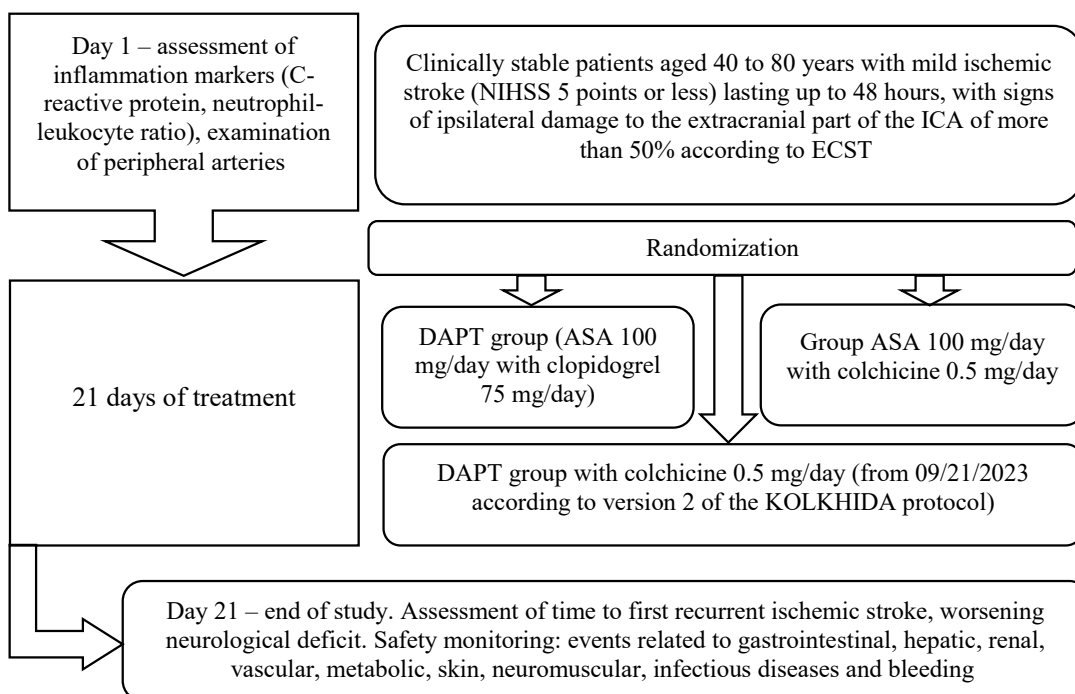


Figure 1. Design of the KOLKHIDA study

Note: PADT — Dual antiplatelet therapy, ASA — acetylsalicylic acid, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale, ECST — The European Carotid Surgery Trial.

Стоит отметить, что в протокол CHANCE включалась китайская популяция пациентов, а в протоколе POINT получены повышенные геморрагические риски от ДАТТ.

Таким образом, несмотря на существующий уровень рекомендаций А до сих пор существуют основания для дальнейшего обсуждения как сроков, так и компонентов ДАТТ. Вышеописанные стратегии противоречат и результатам ранее проведенных исследований ECST (European Carotid Surgery Trial), NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), отраженных в клинических рекомендациях 2021 года [16] о наибольшей эффективности каротидной эндартерэктомии в течение первых 2-х недель от момента развития ИИ (не ранее 48 часов) [16], ведь пациент в это время вынужден находится на комбинации АСК и клопидогрела. При этом отмена последнего — обязательное условие выполнения каротидной эндартерэктомии.

Вопреки отсутствию доказательств о связи исходного уровня воспаления и эффективности колхицина в снижении риска повторных атеротромботических событий нами все же была проведена оценка исходного уровня вЧСРБ, НЛС в группах исследования без получения достоверных различий. Выбор в пользу вЧСРБ продиктован его особенностями — длительным периодом полувыведения, стабильным уровнем в циркулирующей крови, минимальными циркадными колебаниями и доступностью проверенных высокочувствительных методов его определения [19]. Повышение уровня вЧСРБ коррелирует со смертностью, неблагоприятным функциональным исходом, высоким риском повторного инсульта. Данная тенденция сохраняется после поправки на возраст, пол, исходный показатель по шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS), подтип инсульта, сопутствующую госпитальную инфекцию и классические факторы риска [20, 21]. Также вЧСРБ коррелирует с исходами после проведения внутривенной тромболитической терапии [22] и внутрисосудистой тромбэкстракции [23]. При этом имеется мнение, что повышенные уровни СРБ после инсульта являются не только следствием инфаркта головного мозга, но и сами способствуют ишемическому повреждению. То есть, с одной стороны, церебральное повреждение запускает воспалительную реакцию, характеризующуюся активацией и высвобождением белков острой фазы, в том числе СРБ и цитокинов [24]. Данные процессы начинаются в первые часы инсульта и продолжаются в течение нескольких дней [25, 26]. С другой стороны, сам вЧСРБ может способствовать вторичному повреждению головного мозга через опосредованное системой комплемента увеличение повреждения тканей [27, 28].

В рамках проведенных исследований также удалось доказать высокую корреляцию между инсультом обусловленным атеросклерозом крупной экстра- и интракраниальной артерии и повышением уровня СРБ [29]. Причем риск повторного атеротромботического инсульта, степень стеноза, также коррелируют с повышенным уровнем СРБ [30].

Другим перспективным «прикроватным» маркером системного воспаления при инсульте является НЛС. Как было описано выше, процесс воспаления после инсульта связан с патогенезом ишемического повреждения головного мозга, включая активацию различных типов воспалительных клеток, таких как микроглия, нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги [31]. Медиаторы воспаления, высвобождаемые из ишемизированных тканей головного мозга, способствуют экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках, что сопровождается привлечением лейкоцитов к очагам повреждения головного мозга. Нейтрофилы — первый тип лейкоцитов, проникающих в поврежденную ткань головного мозга [32], выбрасывают токсические количества активных форм кислорода вместе с медиаторами воспаления, еще больше усугубляя воспалительный процесс. Среди этих медиаторов воспаления присутствует и ММП-9, которая играет важную роль в нарушении гематоэнцефалического барьера и развития геморрагической трансформации [33]. Таким образом НЛС оказывается системным воспалительным биомаркером, отражая баланс между циркулирующими нейтрофилами и лимфоцитами. Например, в ходе исследований оказалось, что более высокое НЛС коррелирует с большей тяжестью инсульта при поступлении и более высоким уровнем краткосрочной смертности [34, 35], а также с худшими краткосрочными функциональными исходами и повышенным риском повторного ИИ [36]. Также более высокий уровень НЛС связан с рядом постинсультных осложнений, включая более высокий риск симптомной геморрагической трансформации и внутримозгового кровоизлияния, а также развитию геморрагических осложнений после ВТТ [37]. Недавний систематический обзор и метаанализ показали, что раннее неврологическое ухудшение у пациентов с инсультом связано с более высоким уровнем НЛС [38]. Было обнаружено, что когнитивные нарушения через 3 месяца после начала инсульта также коррелируют с более высокими уровнями НЛС [39].

Знания о воспалении как участнике атеросклеротической прогрессии привели к поиску новых терапевтических мишеней и переосмыслению старых стратегий лечения. Например, исследования статинов доказали, что применение этих препаратов снижает уровень воспаления (эффект, выражающийся в снижении вЧСРБ). Причем более значимое снижение уровня вЧСРБ способствует большему снижению риска атеросклеротического заболевания, чем контроль только одних липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [40], хотя эффективность разных представителей статинов не одинакова и механизм противовоспалительного действия требует дальнейшего изучения [41]. Противовоспалительный эффект антитромбоцитарной терапии после перенесенного инсульта хорошо известен [42]. Также доказана иммуномодулирующая активность большинства назначаемых гипотензивных препаратов [43]. Ряд методов немедикаментозной терапии, например, снижение веса, соблюдение диеты, физические упражнения,

отказ от курения и другие, также способны снижать уровень системного воспаления, контролируемого СРБ [44].

Как уже было отмечено, соблюдение вышеописанных стратегий значительно сокращает риск повторного инсульта, но не в состоянии полностью его предотвратить. Так, по данным третьего общенационального многоцентрового проспективного реестра острых ишемических cerebrovasкулярных событий инсульта в Китае (CNSR-III), в котором было зарегистрировано более 15 тыс. пациентов, постоянный прием всех пяти групп препаратов для вторичной профилактики (антитромботические, гипотензивные, гиполипидемические, антидиабетические средства и антикоагулянты) во время госпитализации, при выписке, а также через 3, 6 и 12 месяцев после индексного события, значительно снизил риск повторного инсульта, но сохранил его на высоких значениях. По сравнению с пациентами с низкой комплаентностью, пациенты с высокой приверженностью к вторичной профилактике, на основе национальных руководств, имели более низкий риск повторного инсульта (8,3% против 10,2%) через 12 месяцев. Среди пациентов с приверженностью к профилактике, пациенты с повторным инсультом к концу первого года наблюдения, чаще имели в анамнезе диабет, повторные нарушения мозгового кровообращения, женский пол, симптомный экстракраниальный или интракраниальный атеросклероз, более высокий уровень вЧСРБ и ИЛ-6 [45]. Эти люди остаются в группе повышенного риска из-за стойкого повышения уровня системного воспаления, несмотря на значительное снижение уровня холестерина ЛНП и применение других стратегий. Этот «остаточный воспалительный риск» все чаще становится перспективной фармакологической мишенью. Большинство попыток снизить остаточный риск острого сосудистого события, были сосредоточены на дальнейшем снижении уровня холестерина ЛНП с использованием более интенсивных доз статинов, эзетимиба или моноклональных антител, ингибирующих пропротеинконвертазу субтилизин-кексин типа 9. Хотя и статины, и эзетимиб снижают вЧСРБ, исследователи уже давно ищут препарат, который мог бы воздействовать на воспаление независимо от воздействия на уровень холестерина ЛНП [46].

Одним из перспективных препаратов для лечения остаточного воспалительного риска кажется Канакинумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, нейтрализующее ИЛ-1 β . Ранее он использовался для лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов, таких как синдром Макла-Уэллса, и имелись ограниченные данные о его полезности при сердечно-сосудистых заболеваниях. Исследование канакинумаба (CANTOS) в качестве средства вторичной профилактики с участием 10 061 пациента с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе и остаточным воспалительным риском, определяемым как уровень вЧСРБ ≥ 2 мг/л, приводило к более значительному снижению сердечно-сосудистых событий, без влияния на атерогенные

липиды и существенного увеличения инфекционных осложнений [47].

На основании как доклинических, так и клинических данных, колхицин может оказаться другим потенциальным кандидатом. Колхицин имеет несколько возможных противовоспалительных механизмов действия. Так, он предотвращает полимеризацию цитоскелетных микротрубочек в лейкоцитах, и снижает секрецию противовоспалительных цитокинов (например, ММП-9 и др.). Кроме того, колхицин может предотвращать активацию воспаления кристаллами холестерина, что, в свою очередь, ингибирует высвобождение ИЛ-1 β [48].

За последние 3 десятилетия несколько обсервационных и рандомизированных исследований оценили влияние колхицина на пациентов с ИБС и показали значимое снижение частоты острых сосудистых событий (экстренную коронарную реваскуляризацию, инфаркт миокарда, инсульт) [49]. Систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что снижение частоты тяжелых сердечно-сосудистых событий при приеме колхицина был наибольшим для инсульта, при этом снижение риска составило 62% [50]. Другой недавний метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 6630 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, специально анализирующий роль колхицина в профилактике инсульта, также показал достоверное снижение риска [51]. В настоящее время в нескольких клинических исследованиях оценивается эффективность колхицина в профилактике сосудистых событий после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА). Например, исследование CONVINCЕ, в которое вошли 3154 пациента с некардиоэмболическим инсультом или ТИА высокого риска, направлено на то, чтобы определить, приводит ли добавление колхицина к стандартному лечению к снижению рецидивов инсульта и других сосудистых событий [52]. В международном исследовании CONVINCЕ, результаты которого были впервые представлены 15 мая 2024 г. на Конференции Европейской организации по борьбе с инсультом (ESO) 2024, противовоспалительное лечение длительным (34 месяца) приемом колхицина в дозе 0,5 мг/сутки не снизило частоту повторного инсульта и сердечно-сосудистых событий у пациентов с некардиоэмболическим инсультом. Первичной конечной точкой было сочетание первого повторного ишемического инсульта, инфаркта миокарда, остановки сердца или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. Риск неблагоприятного исхода на фоне приема препарата снижался на 16%, но полученный результат признан статистически не значимым. [53]. Также на конференции были доложены результаты мета-анализа, включившего наиболее крупные исследования с колхицином, включая CONVINCЕ. Было продемонстрировано достоверное снижение частоты ишемического инсульта: ОШ 0,73; 95% ДИ 0,58–0,90, поэтому несмотря на формальное недостижение первичной конечной точки в исследовании

CONVINCE вопрос о применении колхицина во вторичной профилактике инсульта не закрыт [54]

11 октября 2023 года в Торонто на 15-ом всемирном конгрессе по инсульту (15th World Stroke Congress (WSC) 2023) представлены результаты исследования CHANCE-3 (Colchicine in High-risk Patients with Acute Minor-to-moderate Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack). В данный протокол включено 8 238 пациентов высокого риска с острым незначительным или умеренным ИИ (NIHSS ≤ 5) или ТИА (ABCD2 ≥ 4) давностью до 24 часов и уровнем вЧСРБ ≥ 2 мг/л. Колхицин назначался в дозе 1 мг ежедневно в первые три дня, а затем по 0,5 мг в день в течение 90 дней или соответствующее плацебо на фоне оптимальной медицинской терапии. Результаты показали, что в группах колхицина и плацебо частота развития любого инсульта через 90 дней наблюдалась оказалась сопоставимой (6,3% против 6,5%, $p = 0,79$). Полученный негативный результат в отношении колхицина можно объяснить несколькими причинами. Так авторы, в отличие от представленного в настоящей статье исследования КОЛХИДА, не подтверждали факт наличия значимой атеросклеротической бляшки в сонных артериях, а также включали пациентов не только с ИИ, но и с ТИА с обязательным условием в виде повышения уровня вЧСРБ. Именно атеросклероз, но не факт субклинического воспаления, по всей видимости, является субстратом для реализации эффектов колхицина.

Между тем, рекомендации Европейского общества кардиологов 2021 года и Российского кардиологического общества 2022 года впервые определяют роль противовоспалительной терапии, а именно рассмотрение возможности применения низких доз колхицина (0,5 мг один раз в день) для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, когда другие факторы риска недостаточно контролируются или если несмотря на оптимальное лечение возникают рецидивы атеротромботических событий (степень рекомендации IIb, уровень доказательности I) [55–56].

Заключение. Колхицин, как весьма безопасный препарат, подавляющий связанное с сосудистыми заболеваниями воспаление, создает новую парадигму лечения и профилактики атеросклеротического ишемического инсульта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 11 June 2021 [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds) (18.02.2024)]
2. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z. PMID: 31420554.
3. Чернявский МА, Иртюга ОБ, Янишевский СН, Алиева АС, Самочерных КА, Абрамов КБ, и др. Российский кон-

сенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. Российский кардиологический журнал. 2022;27(11):5284.

- Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, Alieva AS, Samochernykh KA, Abramov KB, et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5284. (Russian). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5284.
4. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467. https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375.
 5. Eriksson H, Koskinen S, Nuotio K, Heikkilä HM, Vikatmaa P, Silvennoinen H, Valanne L, Mäyränpää MI, Kovanen PT, Soinne L, Lindsberg PJ, Ijäs P. Predictive Factors for Pre-operative Recurrence of Cerebrovascular Symptoms in Symptomatic Carotid Stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;60(6):809–815. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.08.044.
 6. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Lic VS on behalf of the AHAC on E and PSC and SSS. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e1–e473. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659
 7. Brown DL, Levine DA, Albright K, Kapral MK, Leung LY, Reeves MJ, Sico J, Strong B, Whiteley WN; American Heart Association Stroke Council. Benefits and Risks of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review for the 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2021;52(7):e468–e479. https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000377.
 8. Lin CJ, Tseng TY, Saver JL. Dual vs. mono antiplatelet therapy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack with evidence of large artery atherosclerosis. *Front Neurol*. 2022;13:923142. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.923142.
 9. Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladvall P, Molina CA, Wang Y, Johnston SC; THALES Steering Committee and Investigators*. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. *Stroke*. 2020;51(12):3504–3513. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032239.
 10. Xian Y, Xu H, Matsouaka R, Laskowitz DT, Maisch L, Hannah D, Smith EE, Fonarow GC, Bhatt DL, Schwamm LH, Mac Grory B, Feng W, Fosbøl EL, Peterson ED, Johnson M. Analysis of Prescriptions for Dual Antiplatelet Therapy After Acute Ischemic Stroke. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2224157. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.24157.
 11. Marsden K, Mak HY, Crooks CP, Pankaj P, Nguyen T, Tirschwell D. A Clinical Update on Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention of Ischemic Stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(10):145. doi: 10.1007/s11886-021-01581-5
 12. McCabe JJ, O'Reilly E, Coveney S, Collins R, Healy L, McManus J, Mulcahy R, Moynihan B, Cassidy T, Hsu F, Worrall B, Murphy S, O'Donnell M, Kelly PJ. Interleukin-6, C-reactive protein, fibrinogen, and risk of recurrence after ischaemic stroke: Systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):62–71. https://doi.org/10.1177/2396987320984003.
 13. Arroyo-Espliguero R, Viana-Llamas MC, Silva-Obregón A, Avanzas P. The Role of C-reactive Protein in Patient Risk Stratification and Treatment. *Eur Cardiol*. 2021;16:e28. https://doi.org/10.15420/ecr.2020.49.
 14. Aday AW, Ridker PM. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:16. https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00016.
 15. Наркевич АН, Виноградов КА. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое

- издание] 2019;65(6):10. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-6-10>
- Narkevich AN, Vinogradov KA. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya / Social aspects of population health [serial online]* 2019;65(6):10. (Russian). doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
16. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, межрегиональная общественная организация «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов», общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России». 2021. ID: 171. Доступ (05.03.2024): https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2 (рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России)
- Clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Russian Society of Neurologists, National Association to Combat Stroke, Association of Neurosurgeons of Russia, interregional public organization "Association of Neuroanesthesiologists and Neuroresuscitators", Russian public organization "Union of Rehabilitologists of Russia". 2021. ID: 171. Access (03/05/2024): https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2 (rubricator of clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia)
17. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden EW, et al. Patients With Prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–8.
18. Pan Y, Elm JJ, Li H, Easton JD, Wang Y, Farrant M, et al. Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA Neurol*. 2019;76(12):1466–1473. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2531
19. Arroyo-Espiguero R, Viana-Llamas MC, Silva-Obregón A, Avanzas P. The Role of C-reactive Protein in Patient Risk Stratification and Treatment. *Eur Cardiol*. 2021;16:e28. <https://doi.org/10.15420/ecr.2020.49>.
20. Geng HH, Wang XW, Fu RL, Jing MJ, Huang LL, Zhang Q, Wang XX, Wang PX. The Relationship between C-Reactive Protein Level and Discharge Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(7):636. <https://doi.org/10.3390/ijerph13070636>.
21. Zeng Q, Zeng Y, Slevin M, Guo B, Shen Z, Deng B, Zhang W. C-Reactive Protein Levels and Clinical Prognosis in LAA-Type Stroke Patients: A Prospective Cohort Study. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6671043. <https://doi.org/10.1155/2021/6671043>.
22. Wnuk M, Derbisz J, Drabik L, Slowik A. C-Reactive Protein and White Blood Cell Count in Non-Infective Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *J Clin Med*. 2021;10(8):1610. <https://doi.org/10.3390/jcm10081610>.
23. Wang L, Wu L, Lang Y, Wu D, Chen J, Zhao W, Li C, Ji X. Association between high-sensitivity C-reactive protein levels and clinical outcomes in acute ischemic stroke patients treated with endovascular therapy. *Ann Transl Med*. 2020;8(21):1379. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3820>.
24. McColl BW, Allan SM, Rothwell NJ. Systemic inflammation and stroke: aetiology, pathology and targets for therapy. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(5):1163–5. <https://doi.org/10.1042/BST0351163>.
25. Winbeck K, Poppert H, Eten T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33(10):2459–64. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000029828.51413.82>.
26. Eikelboom JW, Hankey GJ, Baker RI, McQuillan A, Thom J, Staton J, Cole V, Yi Q. C-reactive protein in ischemic stroke and its etiologic subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12(2):74–81. <https://doi.org/10.1053/jscd.2003.16>.
27. Gill R, Kemp JA, Sabin C, Pepys MB. Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(11):1214–8. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000136517.61642.99>.
28. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V, Hawkins PN, Myers RM, Smith MD, Polara A, Cobb AJ, Ley SV, Aquilina JA, Robinson CV, Sharif I, Gray GA, Sabin CA, Jenvey MC, Kolstoe SE, Thompson D, Wood SP. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature*. 2006;440(7088):1217–21. <https://doi.org/10.1038/nature04672>.
29. Harpaz D, Seet RCS, Marks RS, Tok AIY. Blood-Based Biomarkers Are Associated with Different Ischemic Stroke Mechanisms and Enable Rapid Classification between Cardioembolic and Atherosclerosis Etiologies. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10):804. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100804>.
30. Li S, Jing J, Li J, Wang A, Meng X, Wang Y. Elevated hs-CRP and Symptomatic Intracranial/Extracranial Artery Stenosis Predict Stroke Recurrence after Acute Ischemic Stroke or TIA. *J Atheroscler Thromb*. 2023;30(6):601–610. <https://doi.org/10.5551/jat.63512>.
31. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol*. 2010;87(5):779–89. <https://doi.org/10.1189/jlb.1109766>.
32. Kriz J. Inflammation in ischemic brain injury: timing is important. *Crit Rev Neurobiol*. 2006;18(1-2):145–57. <https://doi.org/10.1615/critrevneurobiol.v18.i1-2.150>.
33. Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J, Dávalos A. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(1):40–6. doi: 10.1161/01.STR.0000046764.57344.31
34. Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, Seyithanoglu A, Ogmegul A. Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(8):2163–2168. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.007>.
35. Tokgoz S, Kayrak M, Akpinar Z, Seyithanoglu A, Güney F, Yürüten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1169–74. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.011>.
36. Kim MS, Heo MY, Joo HJ, Shim GY, Chon J, Chung SJ, Soh Y, Yoo MC. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Short-Term Functional Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):898. <https://doi.org/10.3390/ijerph20020898>.
37. Liu YL, Lu JK, Yin HP, Xia PS, Qiu DH, Liang MQ, Qu JF, Chen YK. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Int J Hypertens*. 2020;2020:5980261. <https://doi.org/10.1155/2020/5980261>.
38. Sarejlou S, Kheradjoo H, Haghi SE, Hosseini S, Gargari MK, Azarhomayoun A, Khanzadeh S, Sadeghvand S. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Early Neurological Deterioration in Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2022;2022:8656864. <https://doi.org/10.1155/2022/8656864>.
39. Lee M, Lim JS, Kim CH, Lee SH, Kim Y, Hun Lee J, Jang MU, Sun Oh M, Lee BC, Yu KH. High Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Post-stroke Cognitive Impairment in Acute Ischemic Stroke Patients. *Front Neurol*. 2021;12:693318. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.693318>.
40. Kitagawa K, Hosomi N, Nagai Y, Kagimura T, Ohtsuki T, Origasa H, Minematsu K, Uchiyama S, Nakamura M, Matsumoto M; J-STARS Investigators. Reduction in High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Patients with Ischemic Stroke by Statin Treatment: Hs-CRP Sub-Study in J-STARS. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(10):1039–1047. <https://doi.org/10.5551/jat.39354>.
41. Shakour N, Ruscica M, Hadizadeh F, Cirtori C, Banach M, Jami-alahmadi T, Sahebkar A. Statins and C-reactive protein: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci*. 2020;16(6):1432–1439. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.100304>.

42. Cerda A, Pavez M, Manriquez V, Luchessi AD, Leal P, Benavente F, Fajardo CM, Salazar L, Hirata MH, Hirata RDC. Effects of clopidogrel on inflammatory cytokines and adhesion molecules in human endothelial cells: Role of nitric oxide mediating pleiotropic effects. *Cardiovasc Ther.* 2017;35(4). <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12261>.
43. Bryniarski P, Nazimek K, Marcinkiewicz J. Immunomodulatory Activity of the Most Commonly Used Antihypertensive Drugs-Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1772. <https://doi.org/10.3390/ijms23031772>.
44. Maiercan S, Webb R, Banach M, Mazidi M. The role of inflammation and the possibilities of inflammation reduction to prevent cardiovascular events. *Eur Heart J Open.* 2022;2(4):oeac039. doi: 10.1093/ehjopen/oeac039
45. Pan Y, Li Z, Li J, Jin A, Lin J, Jing J, et al. Residual Risk and Its Risk Factors for Ischemic Stroke with Adherence to Guideline-Based Secondary Stroke Prevention. *Journal of Stroke.* 2021;23(1):51–60. <https://doi.org/10.5853/jos.2020.03391>.
46. Maiercan S, Webb R, Banach M, Mazidi M. The role of inflammation and the possibilities of inflammation reduction to prevent cardiovascular events. *Eur Heart J Open.* 2022;2(4):oeac039. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeac039>.
47. Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Inhibition of Interleukin-1 β and Reduction in Atherothrombotic Cardiovascular Events in the CANTOS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1660–1670. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.011>.
48. Aday AW, Ridker PM. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:16. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00016>.
49. Condello F, Sturla M, Reimers B, Luccardo G, Stefanini GG, Condorelli G, Ferrante G. Association Between Colchicine Treatment and Clinical Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Cardiol.* 2021;16:e39. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.31>.
50. Abrantes AM, Nogueira-Garcia B, Alves M, Teixeira Passos D, Brito D, Pinto FJ, Caldeira D. Low-Dose Colchicine in Coronary Artery Disease — Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Rep.* 2021;3(8):457–464. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-21-0065>.
51. Masson W, Lobo M, Molinero G, Masson G, Lavallo-Cobo A. Role of Colchicine in Stroke Prevention: An Updated Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(5):104756. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104756>.
52. Kelly P, Weimar C, Lemmens R, Murphy S, Purroy F, Arsovska A, Bornstein NM, Czlonkowska A, Fischer U, Fonseca AC, Forbes J, Hill MD, Jatuzis D, Körv J, Kruuse C, Mikulik R, J Nederkoorn P, O'Donnell M, Sandercock P, Tanne D, Tsvigoulis G, Walsh C, Williams D, Zedde M, Price CI. Colchicine for prevention of vascular inflammation in Non-CardioEmbolic stroke (CONVINCE) — study protocol for a randomised controlled trial. *Eur Stroke J.* 2021;6(2):222–228. <https://doi.org/10.1177/2396987320972566>.
53. Kelly P, Lemmens R, Weimar C, Walsh C, Purroy F, Barber M, Collins R, Cronin S, Czlonkowska A, Desfontaines P, De Pauw A, Evans NR, Fischer U, Fonseca C, Forbes J, Hill MD, Jatuzis D, Körv J, Kraft P, Kruuse C, Lynch C, McCabe D, Mikulik R, Murphy S, Nederkoorn P, O'Donnell M, Sandercock P, Schroeder B, Shim G, Tobin K, Williams DJ, Price C. Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2024 Jun 7:S0140-6736(24)00968-1. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00968-1
54. Colchicine a New Tool for Ischemic Stroke, CVD Event Recurrence? [<https://www.medscape.com/viewarticle/colchicine-new-tool-ischemic-stroke-cvd-event-recurrence-2024a1000a2p> (23.06.2024)]
55. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
56. Бойцов СА, Погосова НВ, Аншелес АА, Бадтиева ВА, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ, и др Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, Badtieva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. (Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>.