

КОЛХИЦИН В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА: ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ COVID-19

Воспаление является неотъемлемой частью патофизиологических процессов, приводящих к повреждению или регенерации сердца и сосудов. Интерес к «воспалительной теории» сердечно-сосудистых заболеваний вновь находится на пике научных исследований, что связано с открытием новых возможностей лабораторных и инструментальных методов, а также появлением новых кардиотропных вирусов, к которым относится SARS-CoV-2. Наиболее эффективным и безопасным препаратом, используемым с целью модуляции избыточного воспаления при заболеваниях сердца, является колхицин, включенный в рекомендации по терапии перикардита и ишемической болезни сердца с высоким классом доказательности. Кроме того, показано, что колхицин, уменьшая врожденную и отчасти приобретенную иммунную реакцию, может воздействовать на субстрат и триггер аритмии, воспалительный компонент хронического перерождения миокарда при формировании сердечной недостаточности, а также оказывать специфическое и неспецифическое позитивное влияние при кардиологических осложнениях COVID-19. Применение лекарственного средства в широкой практике кардиолога ограничено недостаточной информированностью о показаниях и побочных эффектах препарата, а в практике ревматолога – недостатком знаний о дополнительных свойствах колхицина при кардиологических заболеваниях. В обзоре собраны медицинские исследования, доступные онлайн, посвященные оценке клинической эффективности препаратов колхицина при заболеваниях, которые пока не входят в официальные рекомендации для его приема, такие, как фибрилляция предсердий, аутовоспалительные заболевания, сердечная недостаточность и кардиологические осложнения COVID-19. При каждой из перечисленных нозологий применение колхицина имеет место с учетом специфических показаний. В статью включены опубликованные в сети интернет медицинские исследования, тезисы и метаанализы без ограничений по давности публикации по июль 2025 г. Использовались базы данных PubMed, ScienceDirect, Google Scholar и CENTRAL, в которых просмотрено 520 источников литературы, описывающих клиническую эффективность препаратов колхицина, гетерогенность его эффектов в разных схемах применения при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова Колхицин; иммуновоспаление; сердечная недостаточность; фибрилляция предсердий; COVID-19

Для цитирования Sukmarova Z.N., Simonenko V.B. Colchicine in Cardiology Practice: Use in Atrial Fibrillation, Inflammatory Diseases, Heart Failure, and Cardiac Complications of COVID-19. *Kardiologiia*. 2025;65(12):113–120. [Russian: Сукмарова З. Н., Симоненко В. Б. Колхицин в практике кардиолога: применение при фибрилляции предсердий, воспалительных заболеваниях, сердечной недостаточности и кардиологических осложнениях COVID-19. *Кардиология*. 2025;65(12):113–120].

Автор для переписки Сукмарова Зульфия Наилевна. E-mail: suzulfia@gmail.com

Введение

В литературе подробно описаны потенциальные механизмы влияния колхицина в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также эффективность и безопасность применения колхицина при перикардите и ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Настоящая статья посвящена применению препарата при менее изученных и весьма перспективных показаниях: фибрилляции предсердий (ФП), сердечной недостаточности (СН), кардиологических осложнениях аутовоспалительных заболеваний и COVID-19. В патогенезе части случаев указанных заболеваний большую роль играет гиперактивность врожденной иммунной реакции, которая может служить субстратом для использования колхицина. Однако для определения фенотипа наиболее вероятного «ответчика» на иммуносупрессивную терапию различными средствами необходимы дальнейшие исследования и междисциплинарная работа.

Цель

Изложить эффективность колхицина в перечисленных группах пациентов, через призму опыта кардиоревматолога. В обзор литературы включены опубликованные в сети интернет медицинские исследования, тезисы и метаанализы без ограничений по давности публикации по июль 2025 г. Использовались базы данных PubMed, ScienceDirect, Google Scholar и CENTRAL, в которых просмотрено 520 источников литературы. Поиск проводился по комбинации вышеописанных ключевых слов.

Применение колхицина при фибрилляции предсердий

Доказано, что воспаление играет роль как при манифестации, так при развитии рецидивов ФП [2]. Патогенез нарушений ритма сердца связан с активацией инфламмосомы NLRP3, высвобождением воспалительных цитокинов, которые могут усиливать эктопическую активность,

тем самым вызывая дальнейшее ремоделирование сердца, окислительный стресс, фиброз и тромбогенез [1–3]. Поэтому ведется активный поиск групп пациентов и схем применения, в которых колхицин может быть полезен при данной патологии [3]. Особое внимание привлекает группа пациентов с гиперурикемией, в которой распространенность ФП 2,4-кратно превышает распространенность ФП в популяции (метаанализ 2022 г., $n=608\,810$; 95% доверительный интервал – ДИ 1,24–3,03) [4], и где назначение препарата согласуется с воздействием на основное звено патогенеза. В более широкой популяции, например, описанной при анализе в подгруппах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) COLCOT и LoDoCo2, в которые включались пациенты со стабильной ИБС и после острого инфаркта миокарда (ИМ), антиаритмический эффект колхицина в неотобранной по признаку наличия воспаления группе отсутствовал (относительный риск – ОР 0,86; 95% ДИ 0,69–1,06; $p=0,16$) [5].

Обнадеживающие клинические результаты получены в исследованиях колхицина для профилактики ФП в кардиохирургии. В таких РКИ колхицин чаще назначался за сутки до операции, длительность приема варьировала от 5 до 30 сут, наблюдение – до 6 мес. [6–14] (табл. 1). Метаанализ S. Agarwal и соавт. [22] (8 исследований до 04.2023 г., $n=1885$), подтвердил снижение риска развития ФП при назначении колхицина после любой операции на сердце (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,82; $p<0,01$). При этом метаанализ R. Divinagracia и соавт. [23] (3 РКИ до 11.2023 г., $n=3\,515$) показал эффективность периоперативного назначения колхицина у пациентов, подвергшихся некардиальной торакальной хирургии (ОР 0,65; 95% ДИ 0,56–0,75; $p<0,001$) [23]. Метаанализ F. B. Rivera и соавт. [24], объединивший данные больших операций на сердце и грудной клетке (10 исследований до 2024 г., $n=5\,377$), продемонстрировал статистически значимое снижение риска развития ФП при приеме колхицина только в группе кардиохирургии (ОР 0,72; 95% ДИ 0,55–0,90; $p=0,01$). По данным X. Wang и соавт. [25] (12 исследований до 2022 г., $n=2\,297$), на фоне лечения колхицином отмечено статистически значимое снижение частоты развития ФП после хирургических вмешательств на сердце и сосудах (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,78; $p<0,0001$) и абляции легочной вены (ОР 0,43; 95% ДИ 0,30–0,62; $p<0,0001$). Частота развития побочных реакций желудочно-кишечного тракта в перечисленных метаанализах была значительно выше, при этом частота развития инфекционных осложнений и продолжительность пребывания в стационаре не различались.

Проведен целый ряд исследований, изучавших применение колхицина для профилактики рецидивов ФП после абляции [15–21]. Метаанализы проспективных работ,

выполненных к 2023 г., дали противоречивые результаты в отношении ранних рецидивов. E. Bulhões и соавт. [26] (5 исследований, $n=1592$) не выявили статистически значимого снижения частоты рецидивов ФП (ОР 0,74; 95% ДИ 0,48–1,12; $p=0,15$) и перикардита (ОР 0,67; 95% ДИ 0,26–1,72; $p=0,4$). Метаанализ V. Borra и соавт. [27] (4 исследования, $n=1619$), напротив, продемонстрировал эффективность препарата как в отношении снижения риска рецидива ФП (ОР 0,63; 95% ДИ 0,50–0,78; $p<0,01$), так и в отношении манифестации перикардита после абляции (ОР 0,34; 95% ДИ 0,16–0,75; $p<0,01$). Однако авторы двух последних опубликованных метаанализах J. Mir и соавт. (2024) [28] (9 исследований, $n=2\,823$) и Y. Soliman и соавт. (2025) [29] (10 исследований) были солидарны в том, что риск развития ФП после абляции на фоне приема колхицина снижается: ОР 0,72 (95% ДИ 0,63–0,82; $p<0,0001$) и ОР 0,58 (95% ДИ 0,43–0,79; $p<0,05$) соответственно. Кроме того, отмечено увеличение числа побочных реакций желудочно-кишечного тракта в группах пациентов, принимавших колхицин. Поэтому для повседневного использования препарата необходимы дальнейшие исследования с целью формирования более ясных критериев отбора пациентов.

Следует отметить, что, несмотря на относительно большое количество подобных исследований с применением нестероидных и стероидных противовоспалительных средств, их результаты варьируют в гораздо более широких пределах. При этом исследований ингибиторов интерлейкина-1 (ИЛ-1) недостаточно [1], поэтому к настоящему времени оснований для рассмотрения применения других групп противовоспалительных препаратов с целью профилактики ФП нет.

Колхицин и сердечная недостаточность

В последние годы значительно увеличилось число исследований, посвященных изучению роли системного воспаления при развитии сердечной недостаточности (СН) и его влияния на прогрессирование заболевания [30, 31]. Несмотря на то что воспаление встречается при всех формах СН [32] и является неблагоприятным прогностическим фактором [33], исследований, посвященных оценке эффективности противовоспалительных препаратов при лечении СН, немного. Доказано, что у пациентов с острым миокардитом и хронической воспалительной кардиопатией – главными причинными факторами развития и прогрессирования СН – наблюдается значительная активация инфламмасомы NLRP3 [34, 35]. Кроме того, по данным экспериментальных исследований на животных показано, что колхицин, подавляя активацию инфламмасомы NLRP3 за счет индукции экспрессии SIRT2 (Sirtuin), замедляет развитие дилатационной кардиомиопатии [36].

Таблица 1. Эффективность колхицина при сердечно-сосудистых заболеваниях и фибрилляции предсердий

Исследование	Характеристика	Результаты	Нежелательные реакции
Манифестация ФП после кардиохирургических и торакальных операций			
M. Imazio et al., 2011 [6]	РКИ (COPPS) (n=336): любые операции на сердце. Кол за 48–72 ч до, и в течение 1 мес. после операции	Кол 12% Пл 22% ОР 0,45 (95% ДИ 0,34–0,94; p=0,021)	Нарушения ЖКТ: 9,5%
M. Imazio et al. (COPPS-2) 2014 [7]	РКИ (n=360): любые операции на сердце. Кол 0,5–1 мг за 48–72 ч до и в течение 1 мес. после операции. Наблюдение 3 мес.	ФП: Кол 33,9% Пл 41,7% Абс. разница 7,8% (95% ДИ –2,2–17,6%); ППС: 1,4% vs 29,4% Абс. разница 10% (95% ДИ 1,1–18,7%)	Нарушения ЖКТ: 14,4%
M. Sarzaeem et al. 2014 [8]	РКИ: КШ (n=216). Кол 1 мг вечером и утром до, затем по 0,5 мг 2 раза в сутки 5 дней после операции. Наблюдение 6 мес.	Кол 14,8% Пл 30,6% (p=0,006)	Нет данных
C. S. Zarpelon et al. 2016 [9]	РКИ (n=140): КШ. Кол 2 мг/сут за 24 ч до операции, 1 мг/сут до выписки из больницы (примерно 14 дней)	Кол 7,04% Контроль 13,03% ОР 0,46 (95% ДИ 0,5–0,81; p=0,271)	Инфекции: Кол 26,8%; Пл 8,7% p=0,007
R. A. Tabbalat et al. (END-AF) 2016 [10]	РКИ: (n=360) любые операции на сердце. Кол 1 мг/сут за 12–24 ч до операции, 0,5 мг – до выписки из больницы (примерно 8 дней)	Кол 14,5% СМТ 20,5% (ОР 0,71; p=0,14)	Диарея Кол 24,6% СМТ 5,5% (p<0,001)
R. A. Tabbalat et al. 2020 [11]	РКИ (n=152): КШ. Кол 1 мг/сут за 12–24 часа до операции, 0,5 мг – до выписки из больницы	Кол 16% Пл 18,3% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,37–1,99; p=0,88)	Нарушения ЖКТ: 2,4%
N. R. Mashayekhi et al. 2020 [12]	Проспективное РКИ (n=240): операции на открытом сердце. Кол 1 мг/сут 30 дней	Через 6 мес.: ФП 23,9% vs 25,7% (p<0,05). Постперикардотомный синдром. Кол 12,1% Пл 21,6%	Нарушения ЖКТ: Кол 17% Пл 5%
V. Shvartz et al. 2022 [13]	РКИ (COCs): КШ и/или замена аортального клапана (n=267). Кол 0,5 мг за 24 ч и 5 сут после операции	Кол 18,6% Пл 30,7% (ОР 0,515; 95% ДИ 0,0281–0,0943; p=0,029)	Нарушения ЖКТ: Кол 7% Пл 1,6% p=0,028
D. Conen et al. (COP-AF) 2023 [14]	РКИ (COP-AF) (n=3 209): пациенты после торакальных хирургических операций. Кол за 4 ч до и в течение 10 дней после операции	ФП: Кол 6,4% Пл 7,5% (p=0,22). Повреждение миокарда после некардиальных операций: Кол 18,3% Пл 20,3% (p=0,16)	Диарея: Кол 25,7% Пл 11,8% p=0,005. Сепсис и инфекции не различались. Нарушения ЖКТ: Кол 8,3% Пл 2,4% ОР 3,64
Рецидив ФП после абляции			
S. Deftereos et al. 2012 [15]	РКИ (n=161): изоляция легочной вены. Кол 1 мг/сут 3 мес.	Кол 16% Пл 33,5% (p=0,01); RRR 0,38 (95% ДИ 0,18–0,80)	Нарушения ЖКТ 8,6% vs 1,3%, (p=0,03)
S. Deftereos et al. 2014 [16]	РКИ (n=223): изоляция легочной вены. Кол 1 мг/сут 3 мес. Наблюдение 15 мес.	Кол 31,1% Пл 49,5% (p=0,01) RRR 0,37 (95% ДИ 0,26–0,81)	Нарушения ЖКТ 9,7%
Y. Egami 2015 [17]	Проспективное РКИ (n=122). Кол 0,5 мг/сут 14 дней после абляции субстрата ФП	В группе с патологическим объемом эпикардального жира. Кол 10,5% СМТ 34,2% (p=0,06). В группе без патологического эпикардального жира – без эффекта	Нет данных
A. M. Iqbal et al. 2023 [18]	Ретроспективное исследование (n=205). Кол 1,2 мг/сут 14 дней после абляции субстрата ФП. Наблюдение 30 дней	Кол 3,9% СМТ 5,7% (p=0,2)	Нарушения ЖКТ: Кол 7%
A. P. Benz et al. (IMPROVE-PVI) 2024 [19]	Проспективное РКИ (n=199). Кол 1,2 мг 10 дней (75% пациентов получали антиаритмические препараты после РЧА)	Рецидив в течение 3 мес: ОР 0,95 (95% ДИ 0,45–2,02; p=0,89). Рецидив через 1,3 года: ОР 1,18 (95% ДИ 0,69–1,99; p=0,55). Боль в грудной клетке: Кол 4% Пл 15% ОР 0,26 (95% ДИ 0,09–0,77; p=0,02)	Диарея: Кол 26% Пл 7% ОР 4,74 (95% ДИ 1,9–11,53; p<0,001)
M. Al-Sadawi 2025 et al. [20]	РКИ (n=1568). Кол 0,3–0,6 мг 30 дней. Наблюдение 34 мес.	ОР 0,71 (95% ДИ 0,53–0,96; p=0,026)	—
J. E. Romero et al. 2025 [21]	Проспективное РКИ EPI-LIBRE (n=129): эпикардальная абляция субстрата ЖТ (стероиды интраперикардially + Кол перипроцедурально)	По сравнению с исторической контрольной группой. Впервые возникшая ФП через 48 ч: Кол 0,8% vs 19,5% (p<0,001). Перикардальная боль: Кол 10,9% vs 30,9% (p=0,001)	—

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; Кол – колхицин; КШ – коронарное шунтирование; ППС – постперикардотомный синдром; СМТ – стандартная медикаментозная терапия; Пл – плацебо; ОР – отношение рисков; ФП – фибрилляция предсердий; РЧА – радиочастотная абляция; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; RRR – снижение относительного риска (relative risk reduction).

В исследовании S. Devereux и соавт. [37] изучалась эффективность колхицина у пациентов со стабильной СН в отношении снижения функционального класса СН по NYHA (New York Heart Association). Хотя данные РКИ не подтвердили влияния терапии на первичную конечную точку (снижение у 14% в группе колхицина и у 11% в группе плацебо; $p=0,365$), отмечено статистически значимое снижение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка – вч-СРБ ($-5,1$ мг/л) и ИЛ-6 ($-4,8$ пг/мл) при приеме препарата. В исследовании COLICA оценивали эффективность колхицина у пациентов с острой декомпенсированной СН [38]. Несмотря на то, что не было выявлено снижения уровня конечного фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) через 8 недель по сравнению с плацебо, у участников, получавших колхицин, наблюдалось снижение уровня СРБ, ИЛ-6 и потребности во внутривенном введении фуросемида. В настоящее время идет набор пациентов в подисследование LoDoCo для оценки эффектов препарата при СН.

Колхицин и аневризма брюшной аорты

Аневризма брюшной аорты – хроническое воспалительное заболевание сосудистой стенки, связанное с активацией инфламмасы NLRP3 [39]. По данным экспериментальных исследований, колхицин тормозит развитие аневризмы за счет подавления активации инфламмасы NLRP3 [40, 41], что может служить основанием для проведения клинических исследований колхицина по оценке его эффективности для профилактики и лечения данной сложной группы пациентов.

Колхицин и кардиологические осложнения аутовоспалительных заболеваний

По данным ретроспективных исследований, у пациентов с подагрой длительный профилактический прием колхицина приводит к снижению частоты развития ИБС [42, 43], а также снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как инфаркт миокарда, инсульт на 49% и летальности – на 79% [44]. По данным крупного ретроспективного когортного исследования ($n=99\,800$), у пациентов с подагрой, получавших профилактическую терапию колхицином, средневзвешенный риск развития ССО снизился на 6,5 (95% ДИ 9,4–3,6; $p<0,05$) на 1000 человеко-лет, а взвешенное ОР составило 0,82 (95% ДИ 0,69–0,94; $p<0,05$) при анализе в зависимости от назначенного лечения (ИТТ-анализ) [45]. В проспективном исследовании ($n=1638$, у 355 ИБС) прием колхицина также ассоциировался со снижением кумулятивной частоты развития ССО у пациентов с подагрой [46]. Анализ в подгруппах исследования LoDoCo2 показал снижение потребности в протезировании коленно-

го и тазобедренного суставов (ОР 0,69; 95% ДИ 0,51–0,95; $p<0,05$) в группе колхицина, что свидетельствует о позитивном влиянии препарата на течение остеоартрита [47]. У пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, как правило, находящихся на пожизненной терапии противовоспалительными средствами (в большинстве случаев колхицином), риск развития ССЗ сопоставим с таковым в основной популяции [48], что, вероятно, объясняется плеiotропными эффектами препарата. При других иммуновоспалительных заболеваниях, дающих основание для профилактического назначения колхицина по кардиологическим показаниям пациентам, получающим специфическую терапию, в настоящее время не найдено [49, 50].

Колхицин и кардиологические осложнения коронавирусной инфекции-2019 года (COVID-19)

Прогресс в понимании роли иммунных нарушений в развитии COVID-19 потенцировал изучение различных противовоспалительных препаратов при данном заболевании, в том числе колхицина. Большинство метаанализов подтвердили эффективность колхицина при COVID-19 [51–56]. По данным последнего опубликованного анализа (8 исследований, $n=16\,488$), лечение колхицином ассоциировалось со значительным снижением летальности (ОР 0,35; 95% ДИ 0,15–0,79; $p<0,05$) и потребности в терапии кислородом (ОР 0,07; 95% ДИ 0,02–0,27; $p=0,000024$) [57]. В небольшой группе госпитализированных пациентов с COVID-19 и имеющимися признаками повреждения миокарда улучшение жестких конечных точек не достигло статистической значимости при приеме колхицина в течение 30 сут (19% vs 15%; $p=0,78$) [58]. С учетом фундаментальной роли активации инфламмасы NLRP3 в развитии иммунотромбоза при COVID-19 и повышение уровней биомаркеров воспаления у пациентов с постковидным синдромом вопрос о перспективах применения колхицина в группе высокого риска с COVID-19 или с пост-COVID-19-синдромом, остается актуальным. Одну из таких групп составляют пациенты с полисерозитом, значительно ухудшающим прогноз во время госпитализации [59] и перикардитом – нередким поздним осложнением COVID-19 [60, 61]. По данным сравнительного анализа пациентов, перенесших COVID-19 ($n=13\,435$), и пациентов без перенесенной инфекции ($n=26\,870$), в течение года отмечено увеличение риска развития ССО в первой группе, включая нарушение ритма сердца (ОР 2,35; 95% ДИ 2,26–2,45; $p<0,05$), ишемический инсульт (ОР 2,17; 95% ДИ 1,98–2,52; $p<0,05$), ИБС (ОР 1,78; 95% ДИ 1,70–1,88; $p<0,05$), СН (ОР 1,97; 95% ДИ 1,84–2,10; $p<0,05$) и миокардит [62, 63]. В то же время имеются данные об уменьшении ча-

стоты развития ССЗ (осложнений атеросклероза, перикардита, эндокардита, миокардита, кардиомиопатии, нарушений ритма сердца, СН) у пациентов с вирусными интерстициальными заболеваниями легких, в том числе с COVID-19, на фоне лечения колхицином [64]. У пациентов с подагрой профилактический прием колхицина снижал риск обострения артрита при вакцинации против COVID-19 на 47% [65]. Все это обосновывает целесообразность применения колхицина у пациентов с кардиометаболическими факторами риска при пост-COVID-19-синдроме, в том числе для профилактики ССО [66]. В ответ на обоснованные опасения по поводу влияния приема иммуносупрессантов на риск заражения SARS-CoV-2 и тяжесть течения COVID-19 проведено исследование с участием больных СПИДом (n=404), по данным которого выявлено отсутствие негативного эффекта дополнительного приема колхицина на указанные параметры даже в группе пациентов с нарушенным иммунитетом [67].

Обсуждение

Колхицин является короткодействующим, весьма безопасным и наиболее изученным противовоспалительным препаратом, воздействующим на звенья иммунитета, вовлеченные в патофизиологию ССЗ. Препарат имеет доказательную базу в вопросах профилактики серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACEs) у пациентов с атеросклеротическими ССЗ и вторичного снижения риска у перенесших тяжелые ССО, но нужны спланированные исследования более четко очерченных групп пациентов с применением новых методов диагностики. По существующим рекомендациям, назначение колхицина следует рассматривать в случаях агрессивного течения атеросклероза на фоне стандартной терапии. Кроме того, колхицин имеет доказательную базу при применении у пациентов с ФП после кардиохирургии и абляции субстрата ФП, но необходимы дальнейшие исследования для более точного определения целевой группы пациентов, у которых данная терапия будет наиболее полезной и эффективной. При этом возможно рассмотреть применение препарата как дополнительного средства в группе высокого риска по данным общепринятой оценки (SCORE), у коморбидных пациентов с признаками так называемого, аутовоспалительного фенотипа (наличие сахарного диабета 2-го типа, подагры/гиперурикемии, ожирения), у пациентов с COVID-19 в сочетании с выраженным нейтрофилезом и полисерозитом, а также у пациентов с пост-COVID-19-синдромом, особенно имеющих признаки хронического перикардита или плеврита, однако показания к терапии требуют дополнительного изучения.

Течение заболевания у пациентов, перенесших инфаркт, острое нарушение мозгового кровообращения, кардиохирургические вмешательства или интервенционное вмешательство, все еще остается мало предсказуемым. Во многом это связано с активностью последующей воспалительной реакции, которая может быть как условно «хорошей», направленной на восстановление, так и «плохой», приводящей к вялотекущему или острому повреждению [1]. Уроки, извлеченные из проведенных исследований, могут помочь в разработке оптимального подхода к регуляции этих тонких механизмов. Тактика может представлять собой осознанное невмешательство, кратковременную терапию малыми дозами для снижения активности воспаления или более агрессивное устранение гиперактивного воспаления. Дифференцированное применение иммуномодулирующих средств требует понимания патофизиологической сложности и гетерогенности постинфарктного некроза и ремоделирования, а также рисков, сопряженных с нарушением защитных функций организма. В настоящее время при принятии решения о предположительной пользе колхицина возможно опираться на признаки риска резидуального воспалительного процесса [68]. Опыт работы с ревматологическими пациентами показывает целесообразность активного выявления, наряду с повышением уровня вч-СРБ > 2 мг/л, показателей локализованного или длительно существующего отека миокарда по данным магнитно-резонансной томографии в дополнение к накоплению контрастного или радиофармпрепарата, определение сывороточного амилоида или специфичных маркеров повреждения миокарда». Следует помнить, что целью является не иммуносупрессия, а иммуномодуляция, поэтому необходимо оценивать индивидуально фенотип течения воспаления у пациента, время начала терапии, применяемую дозу и длительность приема препарата. Перспективы фундаментальных исследований, направленных на поиск более чувствительных методов выявления гиперактивного или продолжительного воспаления, могут помочь в более точном определении места колхицина, который обладает наибольшим потенциалом «мягкой силы» в кардиологической практике, а также в разработке новых методов таргетной терапии против избыточного воспаления или патологической фиброгенной реакции.

Финансирование.

Исследование подготовлено при поддержке компании «Мосфарма».

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 01.11.2025

1. Sukmarova Z.N., Simonenko V.B. Colchicine in Cardiology Practice. Part 1. Mechanisms of Influence on the Cardiovascular System, Use in the Treatment of Pericarditis and Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2025;65(11):108–19. [Russian: Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б. Колхицин в практике кардиолога. Часть 1. Механизмы влияния на сердечно-сосудистую систему, применение в терапии перикардита и при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2025;65(11):108–19]. DOI: 10.18087/cardio.2025.11.n3016
2. Varghese B, Feldman DI, Chew C, Valilis E, Blumenthal RS, Sharma G et al. Inflammation, atrial fibrillation, and the potential role for colchicine therapy. *Heart Rhythm* O2. 2021;2(3):298–303. DOI: 10.1016/j.hroo.2021.03.011
3. Sukmarova Z.N., Saidova M.A., Ovchinnikov Yu.V. Effusive pericarditis in the pathogenesis of cardiac arrhythmias in COVID-19: a case series. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;21(2):72–9. [Russian: Сукмарова З.Н., Саидова М.А., Овчинников Ю.В. Экссудативный перикардит в патогенезе нарушений ритма сердца при covid-19: серия клинических случаев. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(2):72–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3021
4. Gao Z, Shi H, Xu W, Guan Z, Su X, Guo N et al. Hyperuricemia Increases the Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Endocrinology*. 2022;2022:1–10. DOI: 10.1155/2022/8172639
5. Kommu S, Arepally S. The Effect of Colchicine on Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(2):e35120. DOI: 10.7759/cureus.35120
6. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R et al. Colchicine Reduces Postoperative Atrial Fibrillation: Results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) Atrial Fibrillation Substudy. *Circulation*. 2011;124(21):2290–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153
7. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A et al. Colchicine for Prevention of Postpericardiotomy Syndrome and Postoperative Atrial Fibrillation: The COPPS-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;312(10):1016–23. DOI: 10.1001/jama.2014.11026
8. Sarzaeem M, Shayan N, Bagheri J, Jebelli M, Mandegar M. Low dose colchicine in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft: A double blind clinical trial. *Tehran University Medical Journal*. 2014;72(3):147–54
9. Zarpelon CS, Netto MC, Jorge JCM, Fabris CC, Desengrini D, Jardim MDS et al. Colchicine to Reduce Atrial Fibrillation in the Postoperative Period of Myocardial Revascularization. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107(1):4–9. DOI: 10.5935/abc.20160082
10. Tabbalat RA, Hamad NM, Alhaddad IA, Hammoudeh A, Akasheh BF, Khader Y. Effect of Colchicine on the Incidence of Atrial Fibrillation in Open Heart Surgery Patients: END-AF Trial. *American Heart Journal*. 2016;178:102–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.05.006
11. Tabbalat RA, Alhaddad I, Hammoudeh A, Khader YS, Khalaf HA, Obaidat M et al. Effect of Low-dose Colchicine on the Incidence of Atrial Fibrillation in Open Heart Surgery Patients: END-AF Low Dose Trial. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(7):0300060520939832. DOI: 10.1177/0300060520939832
12. Mashayekhi NR, Alisaeei A, Rostami A, Soltani P. The impact of colchicine in preventing postpericardiotomy syndrome; a double-blind clinical trial study. *Immunopathologia Persa*. 2020;6(1):e11. DOI: 10.15171/ipp.2020.11
13. Shvartz V, Le T, Enginiov S, Sokolskaya M, Ispiryani A, Shvartz E et al. Colchicine in Cardiac Surgery: The COCS Randomized Clinical Trial. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9(10):363. DOI: 10.3390/jcdd9100363
14. Conen D, Ke Wang M, Popova E, Chan MTV, Landoni G, Cata JP et al. Effect of colchicine on perioperative atrial fibrillation and myocardial injury after non-cardiac surgery in patients undergoing major thoracic surgery (COP-AF): an international randomised trial. *The Lancet*. 2023;402(10413):1627–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01689-6
15. Devereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, Panagopoulou V, Kaoukis A et al. Colchicine for Prevention of Early Atrial Fibrillation Recurrence After Pulmonary Vein Isolation: A randomized controlled study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(18):1790–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.031
16. Devereos S, Giannopoulos G, Efremidis M, Kossyvakis C, Katsivas A, Panagopoulou V et al. Colchicine for prevention of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: Mid-term efficacy and effect on quality of life. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):620–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.02.002
17. Egami Y, Nishino M, Shutta R, Makino N, Tanouchi J. Abstract 12012: Relation Between Colchicine and Epicardial Adipose Tissue Volume Surrounding Left Atrium in Atrial Fibrillation Recurrence After Ablation. *Circulation*. 2015;132(Suppl 3):A12012. DOI: 10.1161/circ.132.suppl_3.12012
18. Iqbal AM, Li KY, Gautam S. Colchicine usage for prevention of post atrial fibrillation ablation pericarditis in patients undergoing high-power short-duration ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2023;34(6):1370–6. DOI: 10.1111/jce.15941
19. Benz AP, Amit G, Connolly SJ, Singh J, Acosta-Vélez JG, Conen D et al. Colchicine to Prevent Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2024;17(1):e01238. DOI: 10.1161/CIRCEP.123.012387
20. Al-Sadawi M, Aslam F, Henriques MD, Alsaiqali M, Gier C, Kim P et al. Effect of low dose colchicine on long term recurrence after atrial fibrillation ablation. *International Journal of Cardiology*. 2025;423:132972. DOI: 10.1016/j.ijcard.2025.132972
21. Romero JE, Matos CD, Garcia F, Enriquez A, Saenz LC, Hoyos C et al. Intrapericardial Corticosteroids and Colchicine Prevent Pericarditis and Atrial Fibrillation After Epicardial Ablation of Ventricular Arrhythmias. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2025;11(3):498–508. DOI: 10.1016/j.jacep.2024.10.033
22. Agarwal S, Beard CW, Khosla J, Clifton S, Anwaar MF, Ghani A et al. Safety and efficacy of colchicine for the prevention of post-operative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace*. 2023;25(7):euad169. DOI: 10.1093/europace/euad169
23. Divinagracia R, Sadian AD, Cabalquinto MC. Use of Colchicine in the Prevention of Perioperative Atrial Fibrillation after Non-cardiac Thoracic Surgery. *Europace*. 2025;27(Suppl 1):euaf085.086. DOI: 10.1093/europace/euaf085.086
24. Rivera FB, Whoy Cha S, Aparece JP, Jariyatamkitti S, Mamas MA. Efficacy and Safety of Colchicine for the Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation Among Patients Undergoing Major Cardiothoracic Surgery: A Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2024;83(3):265–70. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001533
25. Wang X, Peng X, Li Y, Lin R, Liu X, Ruan Y et al. Colchicine for Prevention of Post-Cardiac Surgery and Post-Pulmonary Vein Isolation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022;23(12):387. DOI: 10.31083/j.rcm2312387
26. Bulhões E, Florêncio De Mesquita C, Madeira De Sá Pacheco I, Karlinski Vizentin V. Effects of colchicine on the prevention of AF recurrence after atrial ablation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2024;67(8):1951–8. DOI: 10.1007/s10840-024-01770-6
27. Borra V, Mahadevan A, Gautam Senapati S, Vempati R, Jaiswal V, Borra N et al. The efficacy of colchicine in preventing atrial fibrillation recurrence and pericarditis post-catheter ablation for atrial fibrillation – A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *IJC Heart & Vasculture*. 2024;53:101466. DOI: 10.1016/j.ijj-cha.2024.101466
28. Mir J, Haider MZ, Hamza M, Ishaq S, Al-Ahmad M, Khalid Y et al. E-117. Impact of Colchicine on Atrial Fibrillation Recurrence Follow-

- ing Catheter Ablation: Meta-Analysis. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*. 2025;4(5):59–60. DOI: 10.1016/j.jscvi.2025.103378
29. Soliman Y, Mouffokes A, Hukamdad M, Allababidi M, Hassaballa H. Colchicine for atrial fibrillation prevention after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. *JACC*. 2025;85(12 Suppl):60. DOI: 10.1016/S0735-1097(25)00545-5
30. Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(6):400–23. DOI: 10.1038/s41569-020-00480-6
31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
32. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(11):1324–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.014
33. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C et al. Plasma Cytokine Parameters and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2000;102(25):3060–7. DOI: 10.1161/01.CIR.102.25.3060
34. Pappritz K, Lin J, El-Shafeey M, Fechner H, Kühl U, Alogna A et al. Colchicine prevents disease progression in viral myocarditis via modulating the NLRP3 inflammasome in the cardiosplenic axis. *ESC Heart Failure*. 2022;9(2):925–41. DOI: 10.1002/ehf2.13845
35. Caforio ALP, Giordani AS, Baritussio A, Marcolongo D, Vicenzetto C, Tarantini G et al. Long-term efficacy and safety of tailored immunosuppressive therapy in immune-mediated biopsy-proven myocarditis: A propensity-weighted study. *European Journal of Heart Failure*. 2024;26(5):1175–85. DOI: 10.1002/ehf.3220
36. Sun X, Duan J, Gong C, Feng Y, Hu J, Gu R et al. Colchicine Ameliorates Dilated Cardiomyopathy Via SIRT2-Mediated Suppression of NLRP3 Inflammasome Activation. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(13):e025266. DOI: 10.1161/JAHA.122.025266
37. Devereux S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, Bouras G, Raisakis K, Kossyvakis C et al. Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Stable Chronic Heart Failure: a prospective, randomized study. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(2):131–7. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.11.006
38. Pascual-Figal D, Núñez J, Pérez-Martínez MT, González-Juanatey JR, Taibo-Urquía M, Llacer-Iborra P et al. Colchicine in acutely decompensated heart failure: the COLICA trial. *European Heart Journal*. 2024;45(45):4826–36. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae538
39. Pi S, Xiong S, Yuan Y, Deng H. The Role of Inflammasome in Abdominal Aortic Aneurysm and Its Potential Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(9):5001. DOI: 10.3390/ijms25095001
40. Chen M, Yang D, Zhou Y, Yang C, Lin W, Li J et al. Colchicine Blocks Abdominal Aortic Aneurysm Development by Maintaining Vascular Smooth Muscle Cell Homeostasis. *International Journal of Biological Sciences*. 2024;20(6):2092–110. DOI: 10.7150/ijbs.93544
41. Hu J, Xu J, Zhao J, Liu Y, Huang R, Yao D et al. Colchicine ameliorates short-term abdominal aortic aneurysms by inhibiting the expression of NLRP3 inflammasome components in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2024;964:176297. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176297
42. Shah B, Toprover M, Crittenden DB, Jeurling S, Pike VC, Krasnokutsky S et al. Colchicine Use and Incident Coronary Artery Disease in Male Patients With Gout. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(11):1722–8. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.05.026
43. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, Keenan RT, Shah B, Greenberg JD et al. Colchicine Use Is Associated with Decreased Prevalence of Myocardial Infarction in Patients with Gout. *The Journal of Rheumatology*. 2012;39(7):1458–64. DOI: 10.3899/jrheum.111533
44. Solomon DH, Liu C-C, Kuo I-H, Zak A, Kim SC. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(9):1674–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
45. Cipolletta E, Nakafero G, McCormick N, Yokose C, Avery AJ, Mamas MA et al. Cardiovascular events in patients with gout initiating urate-lowering therapy with or without colchicine for flare prophylaxis: a retrospective new-user cohort study using linked primary care, hospitalisation, and mortality data. *The Lancet Rheumatology*. 2025;7(3):e197–207. DOI: 10.1016/S2665-9913(24)00248-0
46. Ho GH, Toprover M, Crittenden DB, Shah B, Pillinger MH. Colchicine Use and Major Adverse Cardiovascular Events in Male Patients with Gout and Established Coronary Artery Disease: A Veterans Affairs Nested Retrospective Cohort Study. *Gout, Urate, and Crystal Deposition Disease*. 2023;1(1):11–24. DOI: 10.3390/gucdd1010003
47. Heijman MWJ, Fiolet ATL, Mosterd A, Tijssen JGP, Van Den Bemt BJE, Schut A et al. Association of Low-Dose Colchicine With Incidence of Knee and Hip Replacements: Exploratory Analyses From a Randomized, Controlled, Double-Blind Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2023;176(6):737–42. DOI: 10.7326/M23-0289
48. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Israel Medical Association Journal*. 2001;3(1):9–12. PMID: 11344818
49. Karpouzas GA, Ormseth SR, Van Riel PLCM, Gonzalez-Gay MA, Corrales A, Rantapää-Dahlqvist S et al. Biological use influences the impact of inflammation on risk of major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2024;10(3):e004546. DOI: 10.1136/rmdopen-2024-004546
50. Li Z, Lin C, Cai X, Hu S, Lv F, Yang W et al. Anti-inflammatory therapies were associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with established cardiovascular disease or high cardiovascular risks: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2023;379:117181. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.972
51. Vrachatis DA, Giannopoulos GV, Giotaki SG, Raisakis K, Kossyvakis C, Iliodromitis KE et al. Impact of colchicine on mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2021;62(5):374–7. DOI: 10.1016/j.hjc.2020.11.012
52. Elshafei MN, El-Bardissy A, Khalil A, Danjuma M, Mubasher M, Abubeker IY et al. Colchicine use might be associated with lower mortality in COVID-19 patients: A meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2021;51(9):e13645. DOI: 10.1111/eci.13645
53. Chiu L, Lo C-H, Shen M, Chiu N, Aggarwal R, Lee J et al. Colchicine use in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2021;16(12):e0261358. DOI: 10.1371/journal.pone.0261358
54. Salah HM, Mehta JL. Meta-analysis of the Effect of Colchicine on Mortality and Mechanical Ventilation in COVID-19. *The American Journal of Cardiology*. 2021;145:170–2. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.02.005
55. Nawangsih EN, Kusmala YY, Rakhmat II, Handayani DR, Julastuti H, Wibowo A et al. Colchicine and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *International Immunopharmacology*. 2021;96:107723. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107723
56. Hariyanto TI, Halim DA, Jodhinata C, Yanto TA, Kurniawan A. Colchicine treatment can improve outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2021;48(6):823–30. DOI: 10.1111/1440-1681.13488
57. Elshiwky K, Amin GEE-D, Farres MN, Samir R, Allam MF. The role of colchicine in the management of COVID-19: a Meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2024;24(1):190. DOI: 10.1186/s12890-024-03001-0
58. Rabbani A, Rafique A, Wang X, Campbell D, Wang D, Brownell N et al. Colchicine for the Treatment of Cardiac Injury in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease-19. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:876718. DOI: 10.3389/fcvm.2022.876718
59. Sukmarova Z.N., Parshin V.V., Shishimorov A.A., Gromov A.I. Patients monitoring in the City Clinical Hospital No. 52 at the beginning and end of the pandemic. *Medical Visualization*. 2025;29(2):20–8. [Russian: Сукмарова З.Н., Паршин В.В., Шишиморов А.А., Громов А.И. Полисерозит как негативный прогностический

- фактор COVID-19. Наблюдения ГКБ №52 в начале и в конце пандемии. Медицинская визуализация. 2025;29(2):20-8]. DOI: 10.24835/1607-0763-1496
60. Sukmarova Z, Saidova M. Echocardiographic phenomenon of pericarditis in patients with severe COVID-19 pneumonia. One-year observation. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2022;23(Suppl 1):jeab289.278. DOI: 10.1093/ehjci/jeab289.278
61. Zuin M, Imazio M, Rigatelli G, Paschetto G, Bilato C. Risk of incident pericarditis after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2023;24(11):822–8. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001536
62. DeVries A, Shambhu S, Sloop S, Overhage JM. One-Year Adverse Outcomes Among US Adults With Post-COVID-19 Condition vs Those Without COVID-19 in a Large Commercial Insurance Database. *JAMA Health Forum*. 2023;4(3):e230010. DOI: 10.1001/jama-healthforum.2023.0010
63. Zuin M, Mazzitelli M, Rigatelli G, Bilato C, Cattelan AM. Risk of ischemic stroke in patients recovered from COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *European Stroke Journal*. 2023;8(4):915–22. DOI: 10.1177/23969873231190432
64. Yeh J-J, Hung T-W, Lin C-L, Chen T-T, Liw P-X, Yu Y-L et al. Colchicine Is a Weapon for Managing the Heart Disease Among Interstitial Lung Disease With Viral Infection: Have We Found the Holy Grail? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:925211. DOI: 10.3389/fcvm.2022.925211
65. Lu J, He Y, Terkeltaub R, Sun M, Ran Z, Xu X et al. Colchicine prophylaxis is associated with fewer gout flares after COVID-19 vaccination. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(8):1189–93. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-222199
66. Chidambaram V, Kumar A, Sadaf MI, Lu E, Al'Aref SJ, Tarun T et al. COVID-19 in the Initiation and Progression of Atherosclerosis: Pathophysiology During and Beyond the Acute Phase. *JACC: Advances*. 2024;3(8):101107. DOI: 10.1016/j.jacadv.2024.101107
67. Haslak F, Yildiz M, Adrovic A, Sahin S, Koker O, Aliyeva A et al. Management of childhood-onset autoinflammatory diseases during the COVID-19 pandemic. *Rheumatology International*. 2020;40(9):1423–31. DOI: 10.1007/s00296-020-04645-x
68. Ridker PM. Targeting residual inflammatory risk: The next frontier for atherosclerosis treatment and prevention. *Vascular Pharmacology*. 2023;153:107238. DOI: 10.1016/j.vph.2023.107238