

Intravenous cyclophosphamide therapy for systemic sclerosis. A single-center experience and review of the literature with pooled analysis of lung function test results. Clin Exp Rheumatol 2004;22(5):551—2.

43. Griffiths B., Miles S., Moss H. et al. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. J Rheumatol 2002;29(11):2371—8.

44. Clements P.J., Roth M.D., Elashoff R. et al. Scleroderma Lung Study Group. Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2007;66(12):1641—7.

45. Caramaschi P., Volpe A., Pieropan S. et al. Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2008;28(4):391—5.

46. Apras S., Ertenli I., Ozbalkan Z. et al. Effect of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early dif-

fuse systemic sclerosis. Arthr Reum 2003;48(8):2256—61.

47. Beretta L., Cappiello F., Barili M. et al. T-889C IL-1alpha promoter polymorphism influences the response to oral cyclophosphamide in scleroderma patients with alveolitis. Clin Rheumatol 2007;26(1):88—91.

48. Calguneri M., Apras S., Ozbalkan Z. et al. The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2003;22(4—5):289—94.

49. Ostojic P., Damjanov N. Improvement of lung function in patients with systemic sclerosis after 6 months cyclophosphamide pulse therapy. Clin Rheumatol 2006;25(6):819—21.

50. D'Angelo S., Cuomo G., Paone C. et al. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: a preliminary safety study. Clin Rheumatol 2003;22(6):393—6.

51. Varai G., Earle L., Jimenez S.A. et al. A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. J Rheumatol 1998;25(7):1325—9.

52. Baker G.L., Kahl L.E., Zee B.C. et al. Malignancy following treatment of rheuma-

toid arthritis with cyclophosphamide: long-term case-control follow-up study. Am J Med 1987;83:1—9.

53. Baltus J.A., Boersma J.W., Hartman A.P. et al. The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: controlled retrospective follow-up. Ann Rheum Dis 1983;42:368—73.

54. Talar-Williams C., Hijazi Y.M., Walther M.M. et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegner granulomatosis. Ann Intern Med 1996;124:477—84.

55. McCune W.J., Fox D.A. Immunosuppressive agents: biologic effects in vivo and in vitro. In: Kammer G.M., Tsocis G.C. Lupus: molecular and cellular pathogenesis. Totowa N.J.: Humana Press, 1999:612—41.

56. Toledano C., Henegar C., Ilie D. et al. [Cardiopulmonary function before and after cyclophosphamide treatment in severe systemic sclerosis: comparison of monthly intravenous bolus and autologous haematopoietic stem cell transplantation] [Article in French] Med Interne 2005;26(6):444—52.

## Колхицин в ревматологии — вчера и сегодня. Будет ли завтра?

**З.С. Алекберова, В.Г. Барскова**

*НИИ ревматологии РАМН, Москва*

*В статье представлены данные об эффективности и безопасности колхицина при ряде ревматических заболеваний (подагра, болезнь Бехчета) и средиземноморской лихорадке. Обсуждаются вопросы токсичности.*

**Ключевые слова:** колхицин, подагра, болезнь Бехчета.

**Контакты:** Виктория Георгиевна Барскова [barskova@irramn](mailto:barskova@irramn)

### **COLCHICINE IN RHEUMATOLOGY: YESTERDAY AND TODAY. WILL THERE BE TOMORROW?**

**Z.S. Alekberova, V.G. Barskova**

*Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The paper gives data on the efficacy and safety of colchicine in a number of rheumatic diseases (gout, Behcet's disease) and Mediterranean fever. It also discusses its toxicity.*

**Key words:** colchicine, gout, Behcet's disease.

**Contact:** Viktoria Georgiyevna Barskova [barskova@irramn](mailto:barskova@irramn)

Есть препараты, не имеющие срока давности. К ним относится колхицин — старейшее лекарство, не потерявшее и сегодня своей «ниши» при целом ряде заболеваний. По количеству публикаций, посвященных этому препарату, можно сказать, что интерес к колхицину не падает. Несмотря на то что его терапевтический индекс очень узкий, за последнее время к классическим показаниям (подагра, болезнь Бехчета — ББ — и семейная средиземноморская лихорадка — ССЛ) добавился ряд предположений об эффективности колхицина при перикардите, кардиоваскулярных болезнях, болезнях почек и печени, амилоидозе, склеродерме.

Однако его широкое применение сдерживается не столько уровнем доказательности эффективности при той или иной болезни, сколько катастрофическим по широте и опасности спектром побочных явлений: желудочно-кишечных, печеночных, почечных, нейромышечных, церебральных, со стороны костного мозга. Практически всегда они имеют дозозависимый характер, но иногда и при использовании малых доз развиваются нежелательные явления, которые могут привести к смертельному исходу. Авторы хотели бы рассмотреть некоторые вопросы применения колхицина и сформулировать общие принципы его применения в практике ревматолога.

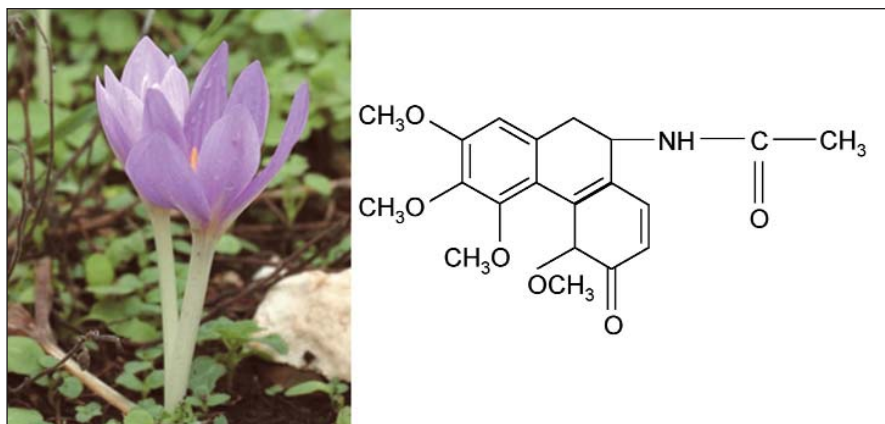
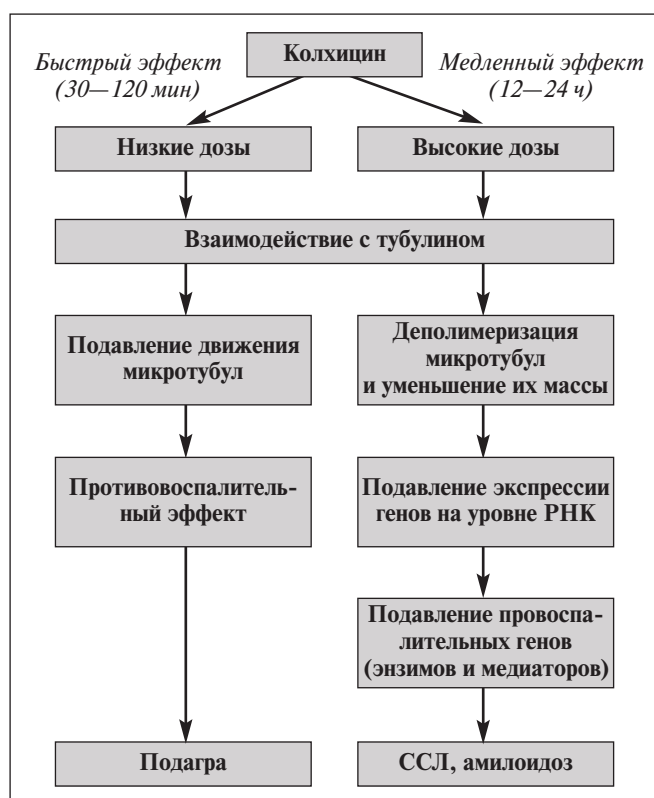
Рис. 1. *Colchicum autumnale* и его химическая структура

Рис. 2. Действие различных доз колхицина

#### Общие сведения о колхицине

Колхицин — алкалоид, получаемый из растения безвременник (*Colchicum autumnale*). Колхицин состоит из трех гексамерных колец (А, В и С), одно из которых (С) способно связываться с молекулой тубулина и ингибировать ее дальнейшую полимеризацию до микротубул, являющихся частью цитоскелетона практически всех эукариотических клеток [1] (рис. 1). Колхицин — один из первых препаратов, влияющих на молекулу тубулина, что делает его уникальным, хотя идет разработка аналогичных препаратов в онкологии (клинические исследования первой фазы, данные 2009 г.). Оказываемый колхицином противовоспалительный эффект обусловлен дезинтеграцией микротубул нейтрофилов и ингибированием их миграции,

подчиненной хемотаксису. Иными словами, колхицин, выступая в роли клеточного яда, лишает клетку инструментов передвижения. Этот момент является ключевым для понимания действия колхицина. Ведь нейтрофилы играют ведущую роль при многих воспалительных заболеваниях, что связано с их способностью мигрировать в очаг поражения: прерывая миграцию нейтрофилов, колхицин прерывает воспаление.

Несмотря на видимость полной расшифровки противовоспалительного механизма действия колхицина, появляется большое количество доказательств его мультитаргетного характера.

Так, В.Н. Cronstein и соавт. [2] показали, что колхицин повреждает распределение молекул адгезии на поверхности и нейтрофилов, и эндотелиальных клеток, значительно подавляя взаимодействия между белыми клетками крови и эндотелиальными клетками, вмешиваясь в процесс трансмиграции [2]. Более того, биологическое действие колхицина дозозависимо. В микромолярных концентрациях он подавляет инфламасомо-зависимую активацию каспазы-1 NALP3, высвобождение ИЛ 1 $\beta$  и экспрессию L-селектина на нейтрофилах. В наномолярных концентрациях колхицин блокирует высвобождение хемотаксических факторов нейтрофильными лизосомами, адгезию нейтрофилов к эндотелию путем уменьшения молекул адгезии на эндотелиальных клетках, подавляет выделение супероксидных анионов нейтрофилами [3–6]. В высокой концентрации колхицин влияет на экспрессию генов HUVEC (клетки эндотелия), которые играют большую роль в воспалении и миграции нейтрофилов [7]. На рис. 2 показано действие колхицина в различных дозах (адаптировано из [7]). Интересной представляется разность конечных точек в применении колхицина при подагре и ССЛ.

Максимальный уровень колхицина в сыворотке крови достигается в течение 1–3 ч независимо от способа применения (перорально или парентерально). Плазменная концентрация колхицина снижается быстро, но экскреция его продолжается несколько дней. Это объясняется тем, что колхицин остается в связанном состоянии длительное время. Около 20% всей дозы колхицина экскретируется почками. Следы его обнаруживаются в моче в течение 7 дней. Важно помнить, что колхицин подвергается интенсивному метаболизму в печени, при участии системы цитохрома С-450, в связи с чем препараты, которые также связываются с этим белком, могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику (в частности, это относится к кларитромицину и циклоспору). Полная элиминация колхицина у больных с нормальной функцией печени и почек происходит через 9 ч после перорального приема. Колхицин проходит через плаценту, а также обнаруживается в грудном молоке.

Вопрос о безопасных дозах колхицина непростой. Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что **полностью безопасных доз колхицина не существует** (речь идет об относительной безопасности). Если назначаются большие разовые или суточные дозы, в частности, при старых схемах лечения по-

дагры (по 0,6 мг каждый час до развития диареи или принятия 6—8 разовых доз), то побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта практически обязательны [8]. Недавно опубликовано исследование, в котором эти данные получили трактовку с позиций доказательной медицины. Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование при остром подагрическом артрите, в котором сравнивали 1,8 мг колхицина, принятых за 1 ч, и 4,8 мг, принятых за 6 ч [9]. Низкие дозы продемонстрировали профиль нежелательных явлений, аналогичный плацебо. Высокая доза ассоциировалась со значительной диареей у 76,9% больных, тошнотой и другими побочными реакциями. Однако при приеме низких доз у 23% больных также развилась диарея, но, в отличие от тех, кто получал высокие дозы, она была нетяжелой.

И хотя имеется ряд сообщений о возникновении серьезных нежелательных явлений при использовании низких доз колхицина, значительно больше данных об опасности его высоких доз. Фатальная разовая доза варьируется: от 7 мг при приеме более 4 дней до разовой дозы 60 мг. Необходимо сразу оговориться, что среди серьезных негативных эффектов колхицина — летальный исход, который чаще наблюдается при внутривенном введении [10]. R. Bonnel и соавт. сообщают о 20 случаях смертельных исходов при внутривенном введении колхицина, описанных в литературе. Это привело к отзыву внутривенных форм препарата в США. Среди других побочных эффектов, связанных с токсичностью колхицина, — тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения, апластическая анемия, острая почечная недостаточность, ДВС-синдром, миопатия, рабдомиолиз и т.д.

### Колхицин и фертильность

Этот вопрос крайне важен. Во-первых, при некоторых заболеваниях (например, при ССЛ) лечение колхицином начинается в пубертатном периоде. Во-вторых, большой процент мужчин, больных подагрой и ББ, находятся в детородном возрасте.

При подагре лишь одно сообщение продемонстрировало развитие азооспермии у больного, получавшего колхицин в дозе 0,6 мг дважды в день в течение 3 лет. Через 3 мес после отмены колхицина количество сперматозоидов нормализовалось [11]. При исследовании побочных эффектов колхицина у 540 пациентов с подагрой изменений фертильного статуса не обнаружено, хотя длительность приема препарата была в среднем 20 лет [12].

При ССЛ данных о связи колхицина с патологией спермы больше. Однако считается, что чаще патология спермы при ССЛ связана с развитием такого осложнения, как амилоидоз, когда депозиты амилоидоза обнаруживаются в сосудах яичек [13].

Несколько острее стоит этот вопрос при болезни Бехчета, при которой высока частота эпидидимита и васкулита, влияющих на сперматогенез. Именно сочетание орхита с приемом колхицина может привести к олиго- или азооспермии. Без наличия органичного поражения влияние колхицина мизерно [13]. Иными словами, имеющаяся патология является фактором риска нарушения фертильности в случае лечения колхицином и требует более тщательного мониторинга.

Влияние колхицина на женскую фертильность недостаточно прослежено. Считается, что на исход беременности и

состояние новорожденных колхицин не оказывает эффекта. В случае неблагоприятных исходов для матерей (их смерть) имели место почечная недостаточность и нефропатия как последствия амилоидоза, а не приема колхицина. В исследовании случай—контроль 36 беременных с ССЛ показаны нормальное течение и исход беременности; на фоне лечения колхицином не было случаев выкидыша [14].

### Применение при острых микрокристаллических артритах (подагра и пирофосфатная артропатия)

Колхицин — препарат первой линии наряду с НПВП для лечения острого приступа при микрокристаллических артритах [15]. Как уже говорилось, старые схемы лечения подагрического артрита, когда колхицин назначается по 0,6 мг каждый час до купирования артрита или развития побочного эффекта, крайне токсичны. Недавно это было продемонстрировано на самом высоком уровне доказательной медицины [9]. При столь различной токсичности была показана равная эффективность малых и высоких доз препарата.

Ранее, в 2008 г., была опубликована работа E.W. Chia и соавт. [16], которые представили патогенетическое обоснование эффективности колхицина в низких дозах при подагре. Было показано, что колхицин ингибирует продукцию супероксидов нейтрофилами в низкой концентрации: в 10, а то и в 100 раз меньшей, чем требуется для подавления действия тубулина и паралича миграционной способности нейтрофилов. При таких концентрациях влияния на гепатоцит не происходило: из-за низких доз препарат преимущественно аккумулировался на нейтрофилах. Возникает закономерный вопрос: почему не реагировал тубулярный комплекс и сохранялась миграция? Авторы работы предположили, что NADPH-оксидазный комплекс значительно чувствительнее, чем клеточная миграция. Более того, подавляющий эффект колхицина на продукцию супероксидов значительно более длительный, чем на миграцию клеток. Уже после одной дозы продукция супероксидов остается подавленной в течение 24 ч. Таким образом, данное исследование дало основание считать, что низкие дозы колхицина эффективны в терапии подагрического артрита благодаря продленной ингибции продукции супероксидов в дозах, позволяющих избежать побочных эффектов. Это действие принципиально отличается от действия токсичных высоких доз.

Колхицин применяется и при другой микрокристаллической артропатии, при которой происходит депонирование кристаллов пирофосфата кальция в фибриновом и гиалиновом хряще. В данном случае особый интерес представляют работы, показавшие способность колхицина тормозить оксификацию и минерализацию. Интригующим является то, что впервые это продемонстрировано у больных ССЛ, принимающих колхицин, у которых не развивалась гетеротопная оксификация после протезирования тазобедренных суставов [17]. В дальнейшем было показано, что колхицин ингибирует *in vitro* пролиферацию остеобластов, значительно уменьшая минерализацию тканей [18]. Такие же данные получены в экспериментах на кроликах [19]. Все это заставляет предполагать, что колхицин может иметь дополнительные преимущества у больных с пирофосфатной артропатией, при которой образуются кристаллы пирофосфата кальция и основные кристаллы кальция, имеющие сродство к гидроксипатитам

кости. Таких мнений ранее мы не встречали в литературе, и это лишь предположение авторов.

### Семейная средиземноморская лихорадка

Особого рассмотрения заслуживает применение колхицина при ССЛ (синоним, часто используемый в России, — «периодическая болезнь»). В отличие от подагры первое применение колхицина при ССЛ относится к 1972 г. [20]. Сегодня низкие дозы колхицина являются стандартом лечения ССЛ (как для предупреждения обострений, так и для длительной терапии с целью профилактики амилоидоза). Однако в 5—10% случаев может отмечаться резистентность, которая в настоящее время преодолевается назначением  $\alpha$ -интерферона, талидомида, празозина, этанерцепта. Недавно внедрена новая терапия криопирин-ассоциированных синдромов, в том числе ССЛ (ингибиторы ИЛ 1 и ИЛ 1 $\beta$ ).

Однако, учитывая низкую стоимость и доказанную эффективность колхицина, вряд ли он будет вытеснен окончательно. Ведь он может полностью подавлять проявления ССЛ или снижать их интенсивность, а отмена колхицина всегда ведет к возобновлению атак ССЛ. Подчеркивается, что на фоне лечения у больных, которым колхицин назначали до появления протеинурии, в последующем не развивался амилоидоз. Ранняя диагностика ССЛ и применение колхицина кардинально изменили длительный прогноз заболевания.

### Болезнь Бехчета

Место колхицина в лечении ББ сегодня определено в рекомендациях EULAR, опубликованных в 2008 г. [21]. Колхицин рекомендуется применять в дозе 1—2 мг/сут для лечения артрита и при узловатой эритеме.

Первыми о применении колхицина при ББ сообщили японские авторы [22]. Спустя 2 года этими же авторами была показана эффективность колхицина у 66% из 157 больных с глазной патологией [23]. В ряде работ продемонстрирован хороший эффект колхицина в дозе 1,8 мг/сут в отношении большинства других симптомов ББ [24]. Специально следует остановиться на двойном слепом исследовании колхицина при ББ, выполненном турецкими авторами. В 6-месячном контролируемом исследовании показана эффективность колхицина в дозе 1—2 мг/сут в отношении узловатой эритемы и суставного синдрома. Кроме того, колхицин снижает частоту язв гениталий, особенно у женщин с ББ [25]. Афтозный стоматит при ББ нередко приходится дифференцировать с идиопатической формой рецидивирующего афтозного стоматита. Колхицин применяется при обеих формах, отличающихся тяжестью. Так, недавно опубликованы результаты 4-летнего открытого исследования: положительный эффект получен у 9 из 10 больных, при этом у 4 — достигнута полная ремиссия [26].

Есть данные о применении колхицина при лейкокластическом васкулите. Однако в вышедших в 2009 г. рекомендациях по лечению васкулитов колхицин не упоминается, что закономерно связано с появлением новых препаратов и уровнем их доказательной базы [27].

### Идиопатический перикардит

Колхицин применяется и в других областях. За последние годы накоплены данные об успешном применении колхицина при рецидивирующем перикардите. Впервые эффект колхицина был показан в 1990 г. у 9 больных, у которых в течение 2 лет после лечения не наблюдалось рецидивов перикардита [28]. В многоцентровом международном исследовании продемонстрирована высокая эффективность колхицина в дозе 1 мг/сут у больных с рецидивами перикардита: безрецидивный период был в 6 раз дольше, чем до лечения [29, 30]. Целый ряд исследований с высоким уровнем доказательности привели к включению колхицина в рекомендации Европейского общества кардиологов при рецидивирующем перикардите.

В недавно опубликованных работах показан эффект колхицина и при некоторых редких заболеваниях, например инкапсулированном перитонеальном склерозе (ИПС) — серьезном осложнении длительного перитонеального диализа [31]. Учитывая антифиброзный эффект колхицина, авторы установили, что колхицин, применяемый в течение 3 нед у крыс с экспериментально вызванным фиброзом, заметно уменьшал воспаление, клеточную инфильтрацию и васкуляризацию по сравнению с таковыми у контрольных крыс, не получающих препарат. Эти результаты позволили предположить, что колхицин может быть эффективным и у пациентов с ИПС.

Мы не ставили своей целью провести обзор всех нозологических форм, при которых проводились исследования эффективности колхицина, поэтому ряд важных фактов мы сознательно опустили.

В заключение приведем ключевую информацию для ревматологов, касающуюся принципов применения колхицина:

- колхицин — эффективный противовоспалительный препарат с мультифасеточным дозозависимым действием;
- основные заболевания, при которых колхицин применяется в ревматологии, — подагра и ББ;
- малые дозы препарата вполне эффективны для купирования подагрического обострения и лечения поражения суставов и узловатой эритемы при ББ;
- при назначении колхицина необходим тесный контроль переносимости и развития нежелательных явлений (клинические анализы крови, функция печени и почек и т.д.).

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Andreu J.M., Timasheff S.N. Interaction of tubulin with single ring analogue of colchicine. *Biochemistry* 1982;21:534—43.
2. Cronstein B.N., Molad Y., Reibman J. et al. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest* 1995;96:994—1002.
3. Lange U., Schumann C., Schmidt K. Current aspects of Colchicines therapy. *Classical indications and new therapeutic uses.* *Eur J Med Res* 2001;6:150—60.
4. Ben-Chetrit E., Levi M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthr Rheum* 1998;28(1):48—59.
5. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatology Rep* 2008;10(3):218—27.
6. Terkeltaub R.A. Colchicine Update: 2008. *Semin Arthr Rheum* 2009;38(6):411—9.
7. Ben-Chetrit E., Bergmann S., Sood R. Mechanism of the anti-inflammatory effect of colchicine in rheumatic diseases: a possible new outlook through microarray analysis. *Rheumatology* 2006;45(3):274.
8. Hollander J.L. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1960.
9. Terkeltaub R.A., Furst D.E., Bennett K. et al. High-vs low-dosing of oral colchicine for

early acute gout flare: Twenty-four hour outcome results of the first randomized, placebo-controlled, dose comparison colchicine trial. *Arthr Rheum* 2010 Jan 21 [Epub ahead of print].

10. Bonnel R., Villalba M., Karwoski C. et al. Deaths associated with inappropriate intravenous colchicine administration. *J Emerg Med* 2002;22(4):385–7.

11. Merlin H.E. Azoospermia caused by colchicine. A case report. *Fertil Steril* 1972;23:180–1.

12. Yu T.F. The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout. A reappraisal after 20 years. *Semin Arthr Rheum* 1982;12:256–64.

13. Haimov-Kochman R., Ben-Cherit E. The effect of colchicine treatment on sperm production and function: a review. *Human Reproduction* 1998;13(2):360–2.

14. Ben-Cherit E., Levi M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003;62:916–9.

15. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendation for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65(10):1312–24.

16. Chia E.W., Grainger R., Harper J.L.

Colchicine suppress neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low dose colchicine. *Br J Rheum* 2008;153:1288–95.

17. Salai M., Langevitz P., Blankstein A. et al. Total hip replacement in familial Mediterranean fever. *Bull Hosp Jt Dis* 1993;53:25–8.

18. Salai M., Segal E., Cohen I. et al. The inhibitory effect of colchicine on cell proliferation and mineralization in culture. *J Bone Joint Surg (Br)* 2001;83:912–5.

19. Dudkiewicz I., Cohen I., Horowitz S. et al. Colchicine inhibits heterotopic ossification: Experimental study in Rabbits. *IMAJ* 2005;7:31–4.

20. Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.

21. Hatemi G., Silmah A., Bodaghi B. et al. Eular recommendations for management Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(12):1656–62.

22. Matsumura N., Mizushima I. Leucocyte movement and Colchicine treatment in Behcet's disease. *Lancet* 1975;2:813.

23. Mizushima I., Matsumura N., Mori M. Colchicine in Behcet's disease. *Lancet* 1977;2:1037.

24. Duhrsen U., Kirch W. Therapie des

Behcet's syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1985;110:267–70.

25. Yurdakal S., Mat C., Tuzun Y. et al. A double-blind trial of colchicines in Behcet's syndrome. *Arthr Rheum* 2001;44(11):2686–92.

26. Mimura M., Hirota S., Sygaya N. Systemic treatment severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clinics Science* 2009;64(13):193–8.

27. Mikhtyar C., Guilevin L., Cid M. et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;3:310–17.

28. Guindo J., Rodriguez de la Serna A., Ramio I. et al. Recurrent pericarditis. Relief with colchicine. *Circulation* 1990;82:117–20.

29. Adler Y., Zandman-Goddard G., Ravid M. et al. Usefulness of colchicine in preventing recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 1994;73:916–7.

30. Adlre Y., Finkelstein Y., Guindo I. et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. *Circulation* 1998;97:2183–5.

31. Borkurt D., Bicak S., Sipahi S. et al. The effects of colchicine on the progression and regression of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2009;29(2):131–2.

## Циклоспорин А в терапии ювенильных артритов

Е.С. Федоров, С.О. Салугина

НИИ ревматологии РАМН, Москва

*Изложены подходы к применению циклоспорина А (ЦсА) при ювенильном артрите (ЮА). Показано преимущество комбинированной базисной терапии с включением в схему лечения ЦсА и метотрексата в первую очередь у больных с системной формой ЮА и ЮА с поражением глаз (увеит) по сравнению с монотерапией указанными препаратами. Обращено внимание на возможность снижения пероральной дозы глюкокортикоидов при включении в схему лечения ЦсА. Показано значение ЦсА как препарата выбора для терапии такого опасного осложнения системного варианта ЮА, как синдром активации макрофагов.*

**Ключевые слова:** циклоспорин А, ювенильный артрит, увеит, базисная терапия.

**Контакты:** Светлана Олеговна Салугина [pafo1@yandex.ru](mailto:pafo1@yandex.ru)

### CYCLOSPORIN A IN THERAPY FOR JUVENILE ARTHRITIS

E.S. Fedorov, S.O. Salugina

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The paper describes approaches to using cyclosporin A (CsA) in juvenile arthritis (JA). It shows the benefits of combination basic therapy with CsA and methotrexate included into a treatment regimen mainly for systemic JA and JA involving the eye (uveitis) versus monotherapy with the above drugs. Attention is drawn to that the oral dose of glucocorticoids may be decreased when CsA is incorporated into the treatment regimen. CsA is shown to be of value as the drug of choice for the therapy of such a menacing complication of systemic JA as the macrophage activation syndrome.*

**Key words:** cyclosporin A, juvenile arthritis, uveitis, basic therapy.

**Contact:** Svetlana Olegovna Salugina [pafo1@yandex.ru](mailto:pafo1@yandex.ru)