

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039635**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2022.02.18

(21) Номер заявки

201990434

(22) Дата подачи заявки

2013.11.01(51) Int. Cl. **A61K 31/165** (2006.01)**A61K 31/255** (2006.01)**A61K 31/18** (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)**A61K 9/48** (2006.01)**A61K 9/107** (2006.01)**C07C 225/20** (2006.01)**C07C 233/33** (2006.01)**C07C 225/22** (2006.01)**C07C 233/32** (2006.01)**C07C 311/14** (2006.01)**C07C 311/16** (2006.01)**C07C 317/32** (2006.01)**C07C 317/30** (2006.01)**A61P 9/10** (2006.01)

**(54) ЛЕЧЕНИЕ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЯВЛЕНИЙ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОИЗВОДНОГО КОЛХИЦИНА**

(31) **2012904828; 2012904868**(32) **2012.11.02; 2012.11.05**(33) **AU**(43) **2019.07.31**(62) **201500484; 2013.11.01**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**МАРРИ ЭНД ПУЛ ЭНТЕРПРАЙЗЕС,
ЛТД. (GB)**

(72) Изобретатель:

Нидорф Марк (AU)

(74) Представитель:

**Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.
(RU)**

(56) Mark Nidorf et al., Effect of Colchicine (0,5 mg Twice Daily) on High-Sensitivity C-Reactive Protein Independent of Aspirin and Atorvastatin in Patients With Stable Coronary Artery Disease, The American Journal of Cardiology, 2007, 99(6), p. 805-807, DOI:10.1016/j.amjcard.2006.10.039, с. 805, кол. 1, 2 (первый абзац), с. 806, таблица 1, схема 1 и абзац после схемы, кол. 2, абзацы 3, 4, с. 807, абзацы 3, 4, реферат
US-A1-20090304769

KENYA SAJI et al., Colchicine, a Microtubule Depolymerizing Agent, Inhibits Miocardial Apoptosis in Rats. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2007, 2013(2), p. 139-148, DOI:10.1620/tjem.213.139
US-A1-20070281906

(57) Изобретение относится к области медицины. Предложен способ лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение 0,5-0,6 мг колхицина или его фармацевтически приемлемой соли или любой их комбинации субъекту один раз в сутки, где сердечно-сосудистое явление представляет собой одно или более из острого коронарного синдрома, внебольничной остановки сердца или некардиоэмболического ишемического инсульта и где колхицин, его фармацевтически приемлемая соль или любая их комбинация содержится в композиции, представляющей собой одну таблетку или жидкую композицию. Также предложен способ снижения долгосрочных рисков, связанных с атеросклеротическим заболеванием сосудов, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение 0,5-0,6 мг колхицина или его фармацевтически приемлемой соли или любой их комбинации субъекту один раз в сутки, где субъекту поставлен диагноз клинически стабильного атеросклеротического заболевания сосудов. Способы согласно изобретению обеспечивают успешное лечение и профилактику сердечно-сосудистых явлений и других этиологически родственных заболеваний при помощи более низких доз колхицина, чем применявшиеся ранее.

B1**039635****039635 B1**

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Изобретение относится к способу лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых явлений у пациентов с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Приведенное ниже описание предпосылок создания настоящего изобретения предназначено только для упрощения понимания сущности настоящего изобретения. Описание не является подтверждением или признанием того, что любой материал, на который приведена ссылка, является или являлся частью известного уровня техники на момент даты приоритета заявки на данное изобретение.

У пациентов с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов пораженная стенка сосуда подвергается разрушительному действию, которое способствует формированию бляшки на стенке сосуда и ее нестабильности, что может вызвать окклюзию коронарной артерии, приводящую к сердечному приступу, ишемическому инсульту и внезапному летальному исходу.

Ответная реакция на повреждение в пораженном сосуде зависит от структуры и содержания атеросклеротических бляшек. Повреждению, прежде всего, подвержены обогащенные липидами бляшки с неоваскулярной основой, которые в результате подвергаются инфильтрации нейтрофилами. Нейтрофилы, которые проникают во внутреннее пространство, могут активироваться при контакте с содержимым бляшек, что инициирует агрессивную воспалительную ответную реакцию, которая может ускорить нестабильность бляшек, повышая риск разрастания и разрыва бляшек и, следовательно, повышая риск клинических явлений.

Несмотря на стандартное лечение с применением противотромботических препаратов и статинов, у пациентов с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов остается риск развития сердечно-сосудистых явлений возможно в связи с тем, что указанные курсы лечения не направлены на некоторые пути воспаления, принимающие участие в развитии заболевания.

Существует ряд дополнительных способов профилактики или снижения риска развития коронарной болезни сердца, включая лечение с применением следующих лекарственных средств: противотромботические агенты (кроме аспирина), антикоагулянты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты альдостерона (ААР), β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и/или нитраты.

Однако многие из указанных способов лечения рекомендуют для лечения острых состояний, и они не направлены или не предназначены для долгосрочного снижения тяжести сердечно-сосудистых явлений у пациентов с диагнозом клинически стабильного атеросклеротического заболевания сосудов.

В связи с указанным предлагается настоящее изобретение.

Цель настоящего изобретения заключается в исключении или, по крайней мере, в частичном исключении одного или более из упомянутых выше недостатков предшествующего уровня техники или в обеспечении потребителя приемлемым или коммерческим выбором.

Краткое описание сущности изобретения

В настоящем изобретении предлагается способ лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение 0,5-0,6 мг колхицина или его фармацевтически приемлемой соли или любой их комбинации субъекту один раз в сутки, где сердечно-сосудистое явление представляет собой одно или более из острого коронарного синдрома, внебольничной остановки сердца или некардиоэмболического ишемического инсульта и где колхицин, его фармацевтически приемлемая соль или любая их комбинация содержится в композиции, представляющей собой одну таблетку или жидкую композицию.

Предпочтительно способ дополнительно включает совместное введение субъекту второго агента для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, где второй агент представляет собой статин; где статин представляет собой один или более из аторвастатина, флувастатина, ловастатина, питавастатина, розувастатина, симвастатина и правастатина.

Предпочтительно способ дополнительно включает совместное введение субъекту второго агента для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, где второй агент представляет собой противотромботический агент; где противотромботический агент представляет собой один или более из необратимого ингибитора циклооксигеназы, ингибитора рецептора аденозиндифосфата (АДФ), ингибитора фосфодиэстеразы, ингибитора гликопротеина IIb/IIIa, ингибитора обратного захвата аденозина, ингибитора тромбксана и антагониста рецептора тромбксана.

Предпочтительно субъект подвергается совместному введению второго агента для лечения и/или профилактики атеросклеротического заболевания сосудов, где второй агент представляет собой статин или противотромботический агент; где статин представляет собой один или более из аторвастатина, розувастатина, симвастатина, флувастатина, ловастатина, питавастатина и правастатина и где противотромботический агент представляет собой один или более из необратимого ингибитора циклооксигеназы, ингибитора рецептора аденозиндифосфата (АДФ), ингибитора фосфодиэстеразы, ингибитора гликопротеина IIb/IIIa, ингибитора обратного захвата аденозина, ингибитора тромбксана и антагониста рецептора тромбксана.

Предпочтительно субъект имеет или ему был поставлен диагноз атеросклеротического заболевания сосудов. Предпочтительно субъект представляет собой человека.

В настоящем изобретении также предлагается способ снижения долгосрочных рисков, связанных с атеросклеротическим заболеванием сосудов, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение 0,5-0,6 мг колхицина или его фармацевтически приемлемой соли или любой их комбинации субъекту один раз в сутки, где субъекту поставлен диагноз клинически стабильного атеросклеротического заболевания сосудов.

Предпочтительно субъект представляет собой человека. Предпочтительно колхицин, его фармацевтически приемлемую соль или любую их комбинацию вводят в течение минимум 24 месяцев. Предпочтительно субъект также имеет стабильную коронарную болезнь сердца и/или индуцированное кристаллами холестерина воспаление атеросклеротических бляшек. Предпочтительно указанная стабильная коронарная болезнь сердца представляет собой клинически стабильную коронарную болезнь сердца. Предпочтительно колхицин, его фармацевтически приемлемая соль или любая их комбинация содержится в композиции, где композицию вводят в форме таблетки, капсулы, жидкой композиции, геля или в форме порошка, предназначенной для введения раз в сутки. Предпочтительно композиция является жидкой. Предпочтительно колхицин, его фармацевтически приемлемая соль или любая их комбинация содержится в композиции, где композиция дополнительно содержит терапевтически эффективное количество статина и противотромботического агента.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлена схема процесса отбора субъектов для участия в клиническом исследовании, описанного в примере 1.

На фиг. 2 представлен график, на котором показано время до регистрации первого клинического события в каждой группе лечения.

На фиг. 3 представлена таблица, в которой указано время до регистрации первого клинического события в исследуемых подгруппах.

На фиг. 4 представлены графики, на которых показано время до регистрации первого клинического события в каждой группе лечения, сгруппированные по конкретным событиям.

Подробное описание изобретения

Основное содержание.

Специалистам в данной области техники представляется очевидным, что возможны варианты и модификации настоящего изобретения, отличающиеся от подробно описанных в данном контексте. Настоящее изобретение включает все такие варианты и модификации. Настоящее изобретение также включает все стадии, признаки, составы и соединения, на которые приведена ссылка или которые указаны в описании, в отдельности или в совокупности, а также любые и все возможные комбинации или любые две или более стадий или признаков.

Каждый документ, ссылка, заявка на выдачу патента или патент, цитированные в данном контексте, прямым образом включены в полном объеме в настоящее описание в качестве ссылок, т.е. обозначает, что цитированный документ следует рассматривать в качестве части настоящего описания. Повторное цитирование документа, ссылки, заявки на выдачу патента или патента исключено в целях краткости изложения. Любые инструкции фирм-производителей, описания, спецификации продуктов и технологические карты для любых продуктов, упомянутых в данном контексте или в любом документе, включенном в настоящее описание в качестве ссылки, включены таким образом в настоящее описание в качестве ссылки и могут быть использованы при осуществлении настоящего изобретения на практике. Не допускается, что любая из ссылок относится к предшествующему уровню техники или является частью известного уровня техники в области, к которой относится настоящее изобретение.

Объем настоящего изобретения не ограничивается любыми конкретными вариантами осуществления, описанными в данном контексте. Указанные варианты приведены только в качестве примеров. Функционально эквивалентные продукты, составы и способы представляются очевидными в объеме настоящего изобретения, который определен в данном контексте.

Изобретение, описанное в данном контексте, может включать один или более диапазонов значений (например, размер, отклонение, а также уровень сигнала и т.п.). Следует понимать, что диапазон значений включает все значения в пределах указанного диапазона, включая значения, определяющие границы диапазона, а также значения, соседние с границами диапазона, которые приводят к аналогичному или в значительной степени аналогичному результату, как и значения, непосредственно примыкающие к значению, определяющему границу диапазона.

В подробном описании настоящего изобретения приведены и другие определения для выбранных терминов, использованных в данном контексте, и они могут быть использованы в настоящем описании. Если не указано иное, все другие научные и технические термины, использованные в данном контексте, имеют общепринятые значения, известные специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Термин "активный агент" может обозначать один активный агент или включать два или более активных агента.

В настоящем описании, если в контексте не требуется другое, слово "содержать" или варианты, такие как "содержит" или "содержащий", следует понимать как обозначающее включение установленного целого или группы целых без исключения любого другого целого или группы целых.

Подробное описание

Широко известно, что прием ряда нестероидных противовоспалительных агентов, таких как Vioxx® (рофекоксиб), Celebrex® (целекоксиб), ибупрофен, Voltaren® (диклофенак), пациентами, у которых ранее был поставлен диагноз коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов, может привести к значительному повышению риска развития других сердечно-сосудистых явлений, таких как инфаркт миокарда. Другие противовоспалительные агенты, такие как кортизон, также могут повысить риск развития побочных действий и сердечно-сосудистых явлений у пациентов с ранее установленной коронарной болезнью сердца. Несмотря на противовоспалительные действия указанных агентов и их способность снижать уровни воспалительных маркеров (например, снижение уровней С-реактивного белка), они противопоказаны при лечении пациентов с диагнозом коронарная болезнь сердца или другое атеросклеротическое заболевание сосудов.

При атеросклеротическом заболевании сосудов происходит утолщение стенок артерий в результате накопления кальция и жирных соединений, таких как холестерин. Синдром, оказывающий влияние на артериальные кровеносные сосуды, представляет собой хроническую воспалительную ответную реакцию в стенках артерий, прежде всего из-за атероматозных бляшек. Разрушение бляшек может вызвать острый коронарный синдром (включая ишемическую боль в груди, острый инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию), остановку сердца и/или инсульт, такой как некардиоэмболический ишемический инсульт.

Коронарная болезнь и коронарная болезнь сердца представляют собой форму атеросклеротического заболевания сосудов, вызванную нарастанием бляшек вдоль внутренних стенок артерий сердца, что приводит к сужению артерии и снижению кровотока к сердцу. К стабильным коронарным болезням относят заболевания, интенсивность, характер или частота которых предсказуема при известных уровнях физического напряжения или других стимулов. К нестабильным коронарным болезням относят заболевания, интенсивность, характер или частота которых изменяются.

В настоящем изобретении неожиданно было установлено, что введение противовоспалительного агента наряду с колхицином, его фармацевтически приемлемой солью или любой их комбинацией, может оказывать лечебное или профилактическое действие на сердечно-сосудистые явления у пациентов с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов, такое как коронарная болезнь сердца.

Колхицин и его производные, а также способы их получения описаны в следующих публикациях, содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок:

Kouroupis P., Hansen H.-J., From Colchicine and Some of Its Derivatives to 1,2,3,9,10-Pentamethoxybenzo[α]heptalenes, *Helvetica Chimica Acta*, т. 78, сс. 1247-1277(1995),

Sun L., McPhail A.T., Hamel E., Lin C.M., Hastie S.B. и др., Antitumor Agents, 139, Synthesis and Biological Evaluation of Thiocolchicine Analogs 5,6-Dihydro-6(S)-(acyloxy)- and 5,6-Dihydro-6(S)-(aroyloxy)methyl-1,2,3-trimethoxy-9-(methylthio)-8H-cyclohepta[α]naphthalen-8-ones as Novel Cytotoxic and Antimitotic Agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, т. 36 (5), сс. 544-551 (1993),

Kouroupis P., Kessler J., Hansen H.-J., 10-Alkyl-10-demethylcolchicines, *Helvetica Chimica Acta*, т. 79, сс. 208-212 (1996),

Chang D.-J., Jung J.-W., An H., Suh Y.-G., Yoon E.-Y., Lee G.-B., Kim S.-O., Kim W.-J., Kim Y.-M., Design, synthesis and identification of novel colchicine-derived immunosuppressant, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, т. 19 (15), сс. 4416-4420 (2009),

Kozaka T., Nakagawa-Goto K., Shi Q., Lai C.-Y., Brossi A., Lee K.-H., Hamel E., Bastow K.F., Antitumor agents, 273, Design and synthesis of N-alkyl-thiocolchicinoids as potential

antitumor agents, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, т. 20 (14), cc 4091-4094 (2010),

Danieli B., Giardini A., Lesma G., Passarella D., Peretto B., Sacchetti A., Silvani A., Pratesi G., Zunino F., Thiocolchicine-Podophyllotoxin Conjugates: Dynamic Libraries Based on Disulfide Exchange Reaction, *Journal of Organic Chemistry*, т. 71, 7, cc. 2848-2853 (2006),

Quinn F.R., Neiman Z., Beisler J.A., Toxicity Quantitative Structure-Activity Relationships of Colchicines, *Journal of Medicinal Chemistry*, т. 24 (5), cc. 636-639 (1981),

Bensel N., Lagnoux D., Niggli V., Wartmann M., Reymond J.-L., New C(4)-Functionalized Colchicine Derivatives by a Versatile Multicomponent Electrophilic Aromatic Substitution, *Helvetica Chimica Acta*, т. 87 (9), cc. 2266-2272 (2004),

Malysheva Yu.B., Fedorov A.Yu., Combes S., Allegro D., Peyrot V., Knochel P., Gavryushin A.E., Synthesis and biological evaluation of novel anticancer bivalent colchicine-tubulizine hybrids, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, т. 20 (14), cc. 4271-4278 (2012),

Kouroupis P., Linden A., Hansen H.-J., Synthesis of 4-Acetylcolchicine, *Helvetica Chimica Acta*, Vol. 79, cc. 203-207 (1996),

Bensel N., Lagnoux D., Niggli V., Wartmann M., Reymond J.-L., New C(4)-Functionalized Colchicine Derivatives by a Versatile Multicomponent Electrophilic Aromatic Substitution, *Helvetica Chimica Acta*, т. 87 (9), cc. 2266-2272 (2004),

Chang D.-J., Jung J.-W., An H., Suh Y.-G., Yoon E.-Y., Lee G.-B., Kim S.-O., Kim W.-J., Kim Y.-M., Design, synthesis and identification of novel colchicine-derived immunosuppressant, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, т. 19, № 15, cc. 4416-4420 (2009),

Hufford C.D., Capraro H.-G., Brossi A., ¹³C- and ¹H NMR. Assignments for Colchicine Derivatives, *Helvetica Chimica Acta*, т. 63 (1), cc. 50-56 (1980),

Nicolaou K.C., Valiulin R.A., Pokorski J.K., Chang V., Chen J.S., Bio-inspired synthesis and biological evaluation of a colchicine-related compound library, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, т. 22, № 11, cc. 3776-3780 (2012),

Patil S.A., Wang J., Li X.S., Chen J., Hosni-Ahmed A., Patil R., Li W., Miller D.D., Jones T.S., Seibel W.L., New substituted 4H-chromenes as anticancer agents, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, т. 22, № 13, cc. 4458-446 (2012),

Nielsen K., Manchanda R., Deuterium-enriched colchicines, Thiocolchicine and derivatives thereof, Methods of preparation and use thereof, Patent: US 2011/178180 A1 (2011),

Bartusik D., Tomanek B., Fallone G., Lattova E., Perreault H., Tuszyński J., Derivatives of thiocolchicine and its applications to CEM cells treatment using ¹⁹F Magnetic Resonance ex vivo *Bioorganic Chemistry*, т. 38, № 1, cc. 1-6 (2010),

Alali F.Q., Qandil A., Gharaibeh A.A., Ghawanmeh A., Tawaha K., Burgess J.P., Sy A.,

Nakanishi Yu., Kroll D.J., Oberlies N.H., Colchicinoids from *Colchicum crocifolium* Boiss, Colchicaceae, *Natural Product Research*, т. 24 (2), cc. 152-159 (2010),

Boyer F.-D., Dubois J., Thoret S., Dau M.-E.T.H., Hanna I., Synthesis and tubulin-binding properties of new allocolchicinoids, *Bioorganic Chemistry*, т. 38 (4), cc. 149-158 (2010),

Yang B., Zhu Z.C., Goodson H.V., Miller M.J., Syntheses and biological evaluation of ring-C modified colchicine analogs, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, т. 20 (12), cc. 3831-3833 (2010),

Stefely J.A., Miller P.A., Peterson R.J., Moraski G.C., Miller M.J., Palchadhuri R., Hergenrother P.J., N-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amide as a new scaffold that provides rapid access to antimicrotubule agents: synthesis and evaluation of antiproliferative activity against select cancer cell lines, *Journal of Medicinal Chemistry*, т. 53 (8), cc. 3389-3395 (2010),

Kozaka T., Nakagawa-Goto K., Shi Q., Lai C.-Y., Brossi A., Lee K.-H., Hamel E., Bastow K.F., Antitumor agents, 273, Design and synthesis of N-alkyl-thiocolchicinoids as potential antitumor agents, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, т. 20 (14), cc. 4091-4094 (2010),

Johansson E.M.V., Darbre T., Reymond J.-L., Dubois J., Glycopeptide dendrimer colchicine conjugates targeting cancer cells, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, т. 18(17), cc. 6589-6597(2010),

Dietrich A., Mueller T., Schobert R., Biersack B., Effenberger K., Knauer S., 4-(3-Halo/amino-4,5-dimethoxyphenyl)-5-tyloxazoles and-N-methylimidazoles that are cytotoxic against combretastatin a resistant tumor cells and vascular disrupting in a cisplatin resistant germ cell tumor model, *Journal of Medicinal Chemistry*, т. 53 10 (18), cc. 6595-6602(2010),

Nicolaus N., Neudoerfl J.-M., Schmalz H.-G., Zapke J., Oschkinat H., Riesterer P., Prokop A., Azides derived from colchicine and their use in library synthesis: A practical entry to new bioactive derivatives of an old natural drug, *Chem. Med. Chem.*, т. 5 (5), cc. 661-665 (2010),

Sharma S., Ravindra R., Blanden A.R., Bane S., Poliks B., Chiauzzi C, Characterization of the colchicine binding site on avian tubulin isotype 131/1, *Biochemistry*, т. 49 (13), cc. 2932-2942 (2010),

Indena S.P.A., "Process for the glycosidation of colchicine and thiocolchicine", Patent: EP2128170 A1 (2009),

Sun T., Nielsen K., Watson S., Hilfiker R., Sieber A., Colchicine Solid-State forms: Methods of Making and Methods of Use Thereof, Patent: US 2009/312430 A1 (2009),

Bartusik D., Tomanek B., Fallone G., Lattova E., Perreault H., Tuszynski J., The efficacy of new colchicine derivatives and viability of the Tlymphoblastoid cells in three-dimensional culture using 19F MRI and HPLCUV ex vivo, *Bioorganic Chemistry*, т. 37 (6), cc. 193-201 (2009),

Chang D.-J., Jung J.-W., An H., Suh Y.-G., Yoon E.-Y., Lee G.-B., Kim S.-O., Kim W.-J., Kim Y.M., Design, synthesis and identification of novel colchicine-derived immunosuppressant, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, т. 19 (15), cc. 4416-4420 (2009),

ALBERTA HEALTH SERVICES, Novel Colchicine Derivatives, Methods and Uses Thereof, Patent: W0 2011/22805 A1 (2011),

MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC., MANCHANDA, Rajesh, Thiocolchicine Derivatives, method of making and method of use thereof, Patent: W02010/138670A2(2010).

Таким образом, в настоящем изобретении предлагается способ лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение 0,5-0,6 мг колхицина или его фармацевтически приемлемой соли или любой их комбинации субъекту один раз в сутки, где сердечно-сосудистое явление представляет собой одно или более из острого коронарного синдрома,

внебольничной остановки сердца или некардиоэмболического ишемического инсульта, и где колхицин, его фармацевтически приемлемая соль или любая их комбинация содержится в композиции, представляющей собой одну таблетку или жидкую композицию.

Способ может включать дополнительную стадию совместного введения второго агента для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта. Например, композиция, доставляемая указанным способом, может дополнительно включать агент для противотромботического лечения. Такие агенты для противотромботического лечения включают необратимые ингибиторы циклооксигеназы (такие как аспирин), ингибиторы рецепторов аденозиндифосфата (АДФ, такие как клопидогрел (Plavix®), прасугрел (Effient®), тикагрелор (Brilinta®), тиклопидин (Ticlid®), кангрелор), ингибиторы фосфодиэстеразы (такие как циклостазол (Pletal®)), ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (такие как абциксимаб (ReoPro®), эптифибатид (Integrilin®), тирофибан (Aggrastat®)), ингибиторы обратного захвата аденозина (такие как дипиридамол (Persantine®)), ингибиторы тромбосана, включая ингибиторы тромбосансинтазы и антагонисты рецепторов тромбосана (такие как терутробан).

Кроме того, композиция, доставляемая указанным способом, может включать один или более статинов. Статины, которые можно использовать в композиции по настоящему изобретению, включают симвастатин, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин и розувастатин.

Дополнительный статин и/или противотромботический агент можно вводить одновременно с колхицином, его фармацевтически приемлемой солью или любой их комбинацией, например, в форме таблеток или капсул, принимаемых одновременно, принимаемых одна за другой в течение 1 ч, в течение 2, 4, 6, 8 или 12 ч или в течение дня. В другом варианте дополнительный статин и/или противотромботический агент могут содержаться в одной и той же лекарственной форме (например, в одной таблетке или капсуле) наряду с колхицином, его фармацевтически приемлемой солью или любой их комбинацией.

В настоящем изобретении также предлагается способ снижения долгосрочных рисков, связанных с атеросклеротическим заболеванием сосудов, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение 0,5-0,6 мг колхицина или его фармацевтически приемлемой соли или любой их комбинации субъекту один раз в сутки, где субъекту поставлен диагноз клинически стабильного атеросклеротического заболевания сосудов.

Колхицин по настоящему изобретению можно использовать в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивных солей. Кислотно-аддитивные соли предпочтительно являются фармацевтически приемлемыми не токсичными аддитивными солями пригодных кислот, таких как соли неорганических кислот, например соляной, бромистоводородной, азотной, серной и фосфорной кислот, или органических кислот, таких как органические карбоновые кислоты, например гликолевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, салициловая, ортоацетоксibenзойная, никотиновая или изоникотиновая кислота, или органических сульфокислот, например метансульфоновая, этансульфоновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, толуол-пара-сульфоновая или нафталин-2-сульфоновая кислота.

Без ссылки на какую-либо теорию можно полагать, что активность колхицина и/или его соли в отношении профилактики развития сердечно-сосудистых явлений у пациентов с диагнозом коронарной болезни сердца может проявляться за счет подавления функции нейтрофилов, приводящего к снижению риска нестабильности бляшек и, таким образом, риска развития сердечно-сосудистых явлений de novo из-за разрушения нативных атеросклеротических бляшек у пациентов с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов, такого как коронарная болезнь сердца. Например, колхицин может предотвращать активацию и амплификацию индуцированного кристаллами холестерина воспаления атеросклеротических бляшек и в связи с этим действовать за счет замедления прогрессирования атеросклероза, а также способствовать стабилизации атеросклеротических бляшек.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение 0,5-0,6 мг колхицина или его фармацевтически приемлемой соли или любой их комбинации субъекту один раз в сутки, где сердечно-сосудистое явление представляет собой одно или более из острого коронарного синдрома, внебольничной остановки сердца или некардиоэмболического ишемического инсульта и где колхицин, его фармацевтически приемлемая соль или любая их комбинация содержится в композиции, представляющей собой одну таблетку или жидкую композицию.

Способ лечения и/или профилактики по настоящему изобретению обеспечивает лечение или профилактику одного или более из следующих сердечно-сосудистых явлений: острый коронарный синдром (включая ишемическую боль в груди, острый инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию), внебольничная остановка сердца или некардиоэмболический ишемический инсульт.

Как правило, использованные в данном контексте термины "лечить" и "лечение", а также их производные обозначают действие на субъект, ткань или клетку с целью достижения требуемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Лечение может являться терапевтическим в терминах профилактики прогрессирования коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов, а также сердечно-сосудистых явлений или приводящим к частичному или полному выздоровле-

нию и/или к регрессии коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов, а также сердечно-сосудистых явлений.

Термины "предотвращение" или "профилактика", а также соответствующие производные термины относятся к частичной или полной профилактике или, по крайней мере, к замедлению начала развития коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов и сердечно-сосудистых явлений или развития соответствующих симптомов у субъекта, у которого ранее не был поставлен диагноз коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов или ранее не регистрировали сердечно-сосудистое явление, у которого был поставлен диагноз коронарной болезни сердца, и может наблюдаться ремиссия, и необходимо предотвратить повторное развитие коронарной болезни сердца и/или сердечно-сосудистого явления, или который был включен в группу риска развития коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов, и у которого при этом наблюдалось сердечно-сосудистое явление.

Точное количество колхицина и/или его соли зависит от способа доставки, природы коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов, терапевтически эффективного количества требуемого колхицина и общего состояния здоровья субъекта, которому вводят композицию.

Предпочтительно концентрация колхицина и/или его соли является достаточно высокой (*quantum satis*), чтобы обеспечить терапевтически эффективную дозу в клетках-мишенях. Такая терапия может быть направлена на лечение или профилактику сердечно-сосудистого явления у субъекта. Более предпочтительно терапевтически эффективная доза предназначена для лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, которому поставлен диагноз атеросклеротического заболевания сосудов, такого как стабильная или нестабильная коронарная болезнь сердца.

Композиции по настоящему изобретению, включающие колхицин и/или его соль, предпочтительно оптимизируют для доставки нуждающемуся в лечении субъекту более одного раза в сутки, один раз в сутки или реже. Например, если композицию оптимизируют для пероральной доставки, композицию предпочтительно вводят один раз в сутки. Однако предполагается, что композицию можно вводить более часто (например, два или три раза в сутки) или реже (например, через день, через два дня, один раз в неделю). В другом варианте, если композиция, включающая колхицин и/или его соль, представлена в форме состава для инъекций, композицию предпочтительно оптимизируют для доставки один раз в неделю или один раз в месяц.

Композиции могут, кроме того, включать один или более дополнительных агентов, выбранных из списка, включающего статин и/или противотромботический агент.

Использованный в данном контексте термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество колхицина и/или его соли, которое является эффективным для обеспечения требуемой терапевтической ответной реакции, например для обеспечения профилактики или лечения сердечно-сосудистого явления у субъекта. Конкретное терапевтически эффективное количество изменяется в зависимости от таких факторов, как конкретное состояние, подлежащее лечению, и история болезни субъекта, вид животного, нуждающегося в лечении, продолжительность лечения, курс сопутствующего лечения (если проводится), конкретные используемые составы и структура композиции.

Использованные в данном контексте термины "фармацевтически", "физиологически" или "ветеринарно приемлемый" обозначают фармацевтически активные агенты, физиологически активные агенты, ветеринарно активные агенты или инертные ингредиенты, которые пригодны для применения в пероральных составах или составах, предназначенных для контактирования с кожей животных, включая людей, не вызывая токсичности, несовместимости, нестабильности, раздражения, аллергической ответной реакции и т.п. с учетом целесообразного соотношения положительное действие/риск.

Вспомогательные вещества, эксципиенты, носители и разбавители, предназначенные для использования в композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, воду, физиологический раствор, этанол, декстрозу, глицерин, глицерин и многоатомные спирты, молочный белок, витамины, животные и растительные масла, полиэтиленгликоли, лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит и другие сахара, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинат, трагакант, желатин, силикат кальция, целлюлозу и ее производные, такие как микрокристаллическая целлюлоза и метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, водный сироп, метил-, этил- и пропилгидроксibenзоаты, тальк, карбонат магния, диоксид титана, стеарат магния и неорганическое масло или комбинации указанных веществ.

Композиции могут дополнительно включать смазывающие вещества, дисперсионные среды, буферные вещества, смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, растворители, консерванты, подсластители или вкусовые добавки, противовспенивающие агенты, полимеры, антиоксиданты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, агенты для модификации тоничности, ароматизаторы, красители, отдушки, замутнители, суспендирующие агенты, связующие, наполнители, пластификаторы, агенты, ускоряющие абсорбцию, а также смеси указанных веществ.

Консерванты включают противомикробные, антибактериальные и противогрибковые агенты, антиоксиданты, хелатирующие агенты и инертные газы. Конкретный выбор компонента, который можно включать в состав композиции, описанной в данном контексте, как правило, зависит от типа лекарствен-

ного препарата.

В предпочтительных вариантах композицию перерабатывают в состав, обеспечивающий быструю доставку и удерживание колхицина и/или его соли в участке, в котором необходимо обеспечить терапевтическое действие, и в тоже время не оказывать значительного влияния на эффективность соединения. В связи с этим следует понимать, что состав терапевтически эффективной композиции можно перерабатывать различным образом в зависимости от участка лечения и способа введения композиции.

Существует ряд справочных материалов по разработке фармацевтических композиций, которые специалист в данной области может использовать при разработке композиций, включающих колхицин, например, справочник "Remington's Pharmaceutical Sciences", 21-е изд., Mack Publishing Company, Easton, Пенсильвания, США (2009), полное содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок.

Композицию, включающую колхицин и/или его соль, можно вводить стандартными способами, например пероральным, местным, парентеральным, внутрь глаза, офтальмологическим, внутрижелудочковым, внутричерепным, внутрисуставным, внутрисуставным, интратрибуночным, интракостальным, интраабдоминальным, ректальным, вагинальным, интраназальным или аэрозольным способами и/или в виде спрея для ингаляции или с помощью имплантированного резервуара.

В предпочтительном варианте колхицин и/или его соль вводят внутрь организма для лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта. Например, колхицин можно вводить пероральным способом в форме таблетки, капсулы, жидкой дозы, геля или порошка, вводить инъекцией, например, в кровоток, мышечную ткань или напрямую в орган, такой как сердце, вводить подъязычным, защечным, ректальным или интравагинальным способом доставки, или ингаляцией.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и наполнители, которые можно использовать в пероральных, парентеральных, подъязычных, защечных, ректальных или интравагинальных композициях или в композициях для ингаляций, включают ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы для доставки лекарственных средств, такие как α -токоферол-полиэтиленгликоль 1000-сукцинат или другие аналогичные полимерные матрицы или системы для доставки, такие как наночастицы, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси частицных глицеридов растительных насыщенных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, двузамещенный фосфорнокислый натрий, двузамещенный фосфорнокислый калий, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, соединения на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, блок-сополимеры этилена и оксипропилена, а также ланолин.

Композиция по настоящему изобретению, включающая колхицин и/или его соль, может дополнительно содержать одно или более вспомогательных веществ при условии, что указанные вещества не оказывают отрицательного действия на терапевтическое действие, обеспечиваемое колхицином и/или его солью. В одном варианте вспомогательным веществом является краситель. В других вариантах вспомогательным веществом является консервант, такой как ингибитор плесени или антиоксидант, отдушка или стабилизатор. Дополнительными вспомогательными веществами также могут являться агенты, которые превращают композицию в эмульсию, микроэмульсию или наноэмульсию.

В предпочтительном варианте колхицин и/или его соль вводят пероральным способом. В связи с этим колхицин можно перерабатывать в форму таблетки, капсулы, геля или жидкой композиции. Если колхицин и/или его соль представлен в форме таблетки, таблетка может дополнительно содержать наполнители, такие как лактоза (молочный сахар), микрокристаллическая целлюлоза, кукурузный крахмал, сахара (включая сахарозу, маннит, сорбит, фруктозу и декстрозу), сыворотка и дрожжи, и/или связующие, такие как повидон, ксантановая камедь и карбопол (Carbopol). Дополнительные ингредиенты могут представлять собой дезинтегрирующие агенты, такие как кросповидон, натриевая соль кроскармеллозы и желатиновая камедь, покрытия, такие как шеллак, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, стеарилфумарат натрия и гидролизованное растительное масло, красители, такие как диоксид титана и оксиды железа, ароматизаторы (в жевательных таблетках) и пластификаторы. Наиболее предпочтительно колхицин и/или его соль вводят в форме таблетки, включающей колхицин, стеарат магния, лактозу, кукурузный крахмал и повидон. Таблетка, капсула, гель или жидкая композиция содержит от 0,5 до 0,6 мг колхицина и/или его соли, предпочтительно 0,5 или 0,6 мг.

В другом варианте, колхицин и/или его соль можно вводить подъязычным, защечным, ректальным или интравагинальным способом, например вводить в форме таблетки, капсулы, наносить в форме геля, порошка или спрея.

В другом варианте колхицин и/или его соль вводят парентерально, предпочтительно инъекцией, например, подкожно или внутримышечно. Однако для лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта введение также можно осуществлять в артерию или внутрибрюшинно. Композицию можно получить в форме стерильного препарата для инъекций, например в виде стерильной суспензии для инъекций, предназначенной для лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта. Такую суспензию можно перерабатывать по известной в данной области технологии с использовани-

ем пригодных диспергирующих агентов, ПАВ и суспендирующих агентов (например, твин 80). Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе (например, 1,2-пропандиол). Пригодные носители и растворители включают маннит, воду, раствор Рингера и изотонический буферный раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды можно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое безвкусное нелетучее масло, включая моно- или диглицериды. В препаратах для инъекций также можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как полиоксиэтилированное оливковое масло или касторовое масло. Композиция для инъекций содержит от 0,5 до 0,6 мг колхицина и/или его соли, предпочтительно 0,5 или 0,6 мг.

Композиция может дополнительно включать второй агент для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта. Например, композиция может дополнительно включать агент для противотромботического лечения. Такие агенты для противотромботического лечения включают необратимые ингибиторы циклооксигеназы (такие как аспирин), ингибиторы рецепторов аденозиндифосфата (АДФ, такие как клопидогрел (Plavix®), прасугрел (Effient®), тикагрелор (Brilinta®), тиклопидин (Ticlid®), кангрелор), ингибиторы фосфодиэстеразы (такие как циклостазол (Pletal®)), ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (такие как абциксимаб (ReoPro®), эптифибатид (Integrilin®), тирофибан (Aggrastat®)), ингибиторы обратного захвата аденозина (такие как дипиридамол (Persantine®)), ингибиторы тромбксана, включая ингибиторы тромбксансинтазы и антагонисты рецепторов тромбксана (такие как терутробан).

Кроме того, композиция может включать один или более статинов. Статины, которые можно использовать в композиции по настоящему изобретению, включают симвастатин, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин и розувастатин.

Примеры

Следующие примеры приведены для дополнительной иллюстрации некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения.

Пример 1.

Проспективное рандомизированное исследование с маскированием критериев оценки (PROBE) проводили для определения возможности снижения риска развития сердечно-сосудистых явлений у пациентов с объективно диагностированной клинически стабильной коронарной болезнью сердца при введении 0,5 мг/сутки колхицина в сочетании со стандартным вторичным профилактическим курсом лечения, включающим применение аспирина и высоких доз статинов.

Методы.

Проведение и дизайн клинических исследований. Испытание эффективности приема низкой дозы колхицина (LoDoCo) проводили при содействии научно-исследовательского института заболеваний сердца Западной Австралии (Heart Research Institute of Western Australia). Дизайн испытаний был разработан ведущими исследователями, зарегистрированными в реестре клинических исследований Австралии (Australian Clinical Trial Registry, 12610000293066) и утвержденными комитетом по этике исследований на людях (Human Research Ethics Committee) при госпитале Сэра Чарльза Гэрднера (Sir Charles Gairdner Hospital) г. Перт в Западной Австралии (Perth Western Australia) в июле 2008 г. Исследование проводили без привлечения внешних источников финансирования.

Использовали дизайн проспективного рандомизированного открытого исследования с маскированием критериев оценки (PROBE [8]). Пациентов с диагнозом коронарной болезни сердца, представленных для стандартного обзора клинических данных, рандомизировали в группу для введения колхицина (0,5 мг/сутки) и в группу, в которой колхицин не вводили, при этом никакого другого изменения медикаментозного лечения пациентов не проводили. Все результаты оценивал квалифицированный специалист-исследователь, не знакомый с распределением по группам.

Размер выборки и критерии отбора. Планировали привлечь к участию исследуемую популяцию, включающую 250 пациентов, рандомизированных в контрольную группу, и 250 пациентов, рандомизированных в группу лечения, у которых наблюдалась хорошая переносимость к колхицину на протяжении по крайней мере 4 недель, начиная с даты их рандомизации.

В исследование включали пациентов, удовлетворяющих каждому из следующих критериев: 1) ангиографически доказанная коронарная болезнь сердца, 2) возраст от 35 до 85 лет, 3) клиническая стабильность в течение по крайней мере 6 месяцев, 4) отсутствие основных альтернативных сопутствующих патологий или противопоказаний к лечению колхицином, 5) обдуманное согласие с курсом лечения с визитами к врачу для прохождения стандартного кардиологического контрольного обследования, а также 6) обдуманное согласие с участием в исследовании и с рандомизацией в группы. Пациентов, перенесших ранее операцию по коронарному шунтированию, включали в исследование только в том случае, если коронарное шунтирование было проведено более 10 лет назад, или у них регистрировали по ангиографическим данным отторжение трансплантата, или было проведено стентирование из-за коро-

нарного шунтирования. Все пациенты подписывали информированное согласие перед рандомизацией.

Рандомизация. Рандомизационную последовательность генерировал компьютер, на протяжении всего исследования последовательность была закрыта от исследователей, и последовательностью управлял ассистент исследователя, который не принимал участия в оценке или контроле исследуемых пациентов. После получения ассистентом информированного согласия демографические данные пациентов вводили в базу данных, при этом исследователям и пациентам рекомендовали записать группу лечения, в которую был включен пациент.

Несмотря на выбор наиболее низкой дозы имеющегося в наличии колхицина, предполагали, что ряд пациентов прекратит лечение сразу после рандомизации из-за побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта. Чтобы обеспечить необходимое число пациентов в группе лечения, которые хорошо переносят лечение, если пациент прекращал принимать колхицин в течение первого месяца из-за побочных действий, ассистент исследователя согласно протоколу мог включить в исследование нового отобранного пациента. Пациентов, у которых регистрировали непереносимость лечения, не исключали из исследований и их обследовали обычным образом, при этом пациентов включали в первичный статистический анализ всех рандомизированных пациентов.

Экспериментальное исследование. Пациентам, рандомизированным в группу активного лечения, лечащий кардиолог назначал 0,5 мг колхицина в сутки. Лекарственное средство распределял штатный фармацевт, и при необходимости пациенты оплачивали стоимость указанного лекарственного средства. Все другие курсы лечения продолжали проводить стандартным образом.

Обследование и оценка клинических результатов. Согласие пациентов с лечением и данные о клинических результатах собирали при визитах к врачу во время контрольного обследования, а также во время любого незапланированного посещения больницы.

Острый коронарный синдром (ОКС) определяли как следующее состояние: (а) острый инфаркт миокарда (ОИМ), доказательством которого служила острая ишемическая боль в груди, сопровождающаяся увеличением содержания тропонина в сыворотке выше верхнего значения нормы [9], или (б) нестабильная стенокардия (НС), доказательством которой служило недавнее обострение стенокардии у пациентов, несвязанное с повышением уровня тропонина в сыворотке, однако связанное с изменением коронарной структуры пациента по ангиографическим данным. (Классификация нестабильной стенокардии по Браунвальду (Braunwald) классов IB и IIB) [10]. ОКС характеризовали как заболевание, обусловленное стентированием, если существовало доказательство значительного сужения внутри стента или острого тромбоза стента.

Внебольничную остановку сердца определяли как внезапный летальный исход, доказательством которого служило свидетельство о смерти пациента, или как нелетальную внебольничную остановку сердца, определяемую как восстановление из внезапного коллапса (острой сосудистой недостаточности), связанного с документированной асистолией, желудочковой тахикардией или желудочковой фибрилляцией.

Некардиоэмболический ишемический инсульт определяли как ишемический инсульт, подтвержденный компьютерной томографией (КТ) или магнитно-резонансной томографией (МРТ), который лечащий невропатолог определял как не обусловленный мерцательной аритмией или внутрисерпным кровоизлиянием.

Первичные клинические результаты представляли собой комбинированное состояние, ОКС, летальную или нелетальную внебольничную остановку сердца или некардиоэмболический ишемический инсульт.

Вторичные клинические результаты представляли собой (а) индивидуальные компоненты первичных клинических результатов и (б) компоненты ОКС, несвязанные с заболеванием, обусловленным стентированием.

Хронологическая последовательность. Предварительно установленная продолжительность исследования составляла минимум два года для всех пациентов. Соответственно, исследование было завершено 31 мая 2012 г. В течение мая со всеми выжившими пациентами был установлен контакт по телефону и получено их согласие с лечением, при этом исследователи собирали данные клинических результатов на последнюю дату обследования. Конечные клинические результаты были получены для всех пациентов, при этом были обследованы все пациенты.

Статистическая мощность исследований. Принимая во внимание, что в контрольной группе у 8% (11) пациентов регистрировали частоту комбинированных событий (ОКС, остановка сердца во внебольничных условиях или некардиоэмболический ишемический инсульт), период наращивания числа пациентов в течение 2 лет и обследование после периода наращивания в течение 2 лет, запланированный размер выборки обеспечивал >80% статистической мощности для определения соотношения рисков <0,50 на основании 5% двустороннего уровня значимости.

Анализ данных. Сводные статистические данные, включая среднее и стандартное отклонение, рассчитывали для всех характеристик базовой линии для пациентов группы лечения. В ходе всего периода времени до клинического результата явления клинические результаты рассчитывали по дням, вычитая дату рандомизации из (1) даты явления или летального исхода или (2) даты завершения испытания для

пациентов, у которых исследуемое явление не было зарегистрировано.

Первичные результаты эффективности анализировали по переменным, заранее предусмотренным в плане, и анализ был основан на принципе подсчета данных по всем пациентам, начавшим лечение. Анализ данных по всем пациентам, начавшим лечение, включал всех рандомизированных субъектов и все явления в течение периода времени, начиная от рандомизации и заканчивая завершением испытания. Испытания были завершены 31 мая 2012 г. Вторичный анализ клинических результатов по переменным, заранее предусмотренным в плане, также проводили по пациентам, у которых наблюдали переносимость лечения и которые выражали согласие с курсом лечения после первого месяца рандомизации. В указанный анализ включали все явления в течение периода времени, начиная с рандомизации до отказа пациентов от курса лечения колхицином.

Время до регистрации первого явления для всех клинических результатов представляли с использованием графика Каплана-Мейера.

Первичную эффективность клинических результатов анализировали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, включая группу лечения, т.е. контрольную группу или группу лечения колхицином. Вторичные клинические результаты анализировали аналогичным образом. Кроме того, первичный анализ стратифицировали в зависимости от пола, возраста, наличия диагноза диабет, перенесенного инфаркта миокарда, наличия нестабильной стенокардии, перенесенной операции коронарного шунтирования, коронарной ангиопластики и лечения аспирином, клопидогрелом или обоими указанными лекарственными средствами, лечения высокой дозой статина (определяемой как доза статина, эквивалентная 40 мг аторвастатина или более), β -блокаторами, блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами АПФ.

Результаты.

Исследованная популяция. В период август 2008 г - май 2010 г у 901 пациента с диагнозом стабильной коронарной болезни сердца, проходивших стандартное амбулаторное кардиологическое обследование, оценивали данные в соответствии с критериями включения в испытание. Среди указанных пациентов 297 (33%) не удовлетворяли критериям включения, 72 пациента (8%) отказались от участия, и 532 пациента (59%) были включены в испытания, при этом 250 включенных пациентов рандомизировали в контрольную группу, а 282 пациента рандомизировали в группу лечения. Среди пациентов, рандомизированных в группу лечения, у 32 человек (11%) зарегистрировали непереносимость на раннем этапе лечения из-за побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта, а 7 пациентов затем отказались начинать лечение (фиг. 1). Все 532 рандомизированных пациента проходили испытание в течение минимум 24 месяцев и максимум 44 месяцев. Средний срок участия в испытании составлял 36 месяцев.

Исходные характеристики для рандомизированных групп лечения приведены в табл. 1. Обе группы были пригодны для получения важных клинических характеристик, хотя большинство пациентов из группы лечения колхицином принимали блокаторы кальциевых каналов и меньшее количество пациентов проходили курс лечения β -блокаторами. Почти все пациенты в каждой группе проходили курс противотромботического лечения и принимали статины в высоких дозах.

Таблица 1

Исследованная популяция		
	Контрольная группа, n (%)	Группа лечения, n (%)
Общее число	250	282
Средний возраст	67±9,2	66±9,6
Мужчины	222 (89)	251 (89)
Диабетики	69 (28)	92 (33)
Курящие	14(6)	10 (4)
Перенесение ОИМ или НС	61 (24)	64 (23)
АКШ	39(16)	62 (22)
ПКА	138(55)	169 (60)
Аспирин и/или плавике (Plavix)	235 (94)	262 (93)
ДПТЛ	24 (10)	38(13)
Высокие дозы статинов	235 (94)	271 (96)
ББ ¹	178(71)	176 (62)
БКК ²	25 (10)	52 (18)
АПФ	150(60)	155 (55)

¹p<0,05.

²p<0,01 для сравнения распределений между группой лечения и контрольной группой.

Перенесение ОИМ или НС	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в анамнезе
АКШ	Аорто-коронарное шунтирование
ПКА	Подкожная коронарная ангиопластика в анамнезе
ДПТЛ	Двойное противотромботическое лечение (аспирином и клопидогрелом)
ББ	Лечение (β-блокаторами)
БКК	Лечение блокаторами кальциевых каналов
АПФ	Лечение ингибиторами АПФ

Поздний отказ от лечения. 30 пациентов отказались от лечения колхицином в среднем через 2,36 года. Лечение 11 пациентов было прекращено из-за несвязанного сопутствующего заболевания, 5 пациентов прекратили лечение по собственному желанию, а лечение 14 пациентов (4,9%) было прекращено из-за различных побочных действий, которые возможно были связаны с приемом лекарственного средства, как описано в табл. 2.

Таблица 2

Отказ от лечения

	n (%)
Ранний отказ от лечения	32 (11)
Поздний отказ от лечения*	30 (11)
Несвязанное сопутствующее заболевание	11 (3,9)
Отказ от лечения по желанию пациента	5 (1,8)
Выявленные побочные действия	
Расстройство кишечника	7 (2,5)
Мышечная боль	2 (0,90)
Миозит	1 (<0,5)
Сыпь	1 (<0,5)
Алопеция	1 (<0,5)
Зуд	1 (<0,5)
Периферический неврит	1 (<0,5)

* Отказ от лечения через 30 суток. Средний период времени до отказа от лечения составил 2,36 лет.

Клинические результаты. Первичные результаты регистрировали у 55/532 пациентов, включая 15/282 (5,3%) пациентов из группы лечения колхицином и 40/250 (16%) пациентов контрольной группы (соотношение рисков (СР) 0,33, доверительный интервал (ДИ) 95%, 0,18-0,59, $p < 0,001$, число пациентов, нуждающихся в лечении, составляло 11). Для первичных клинических результатов проводили анализ чувствительности, скорректированный с учетом приема блокаторов кальциевых каналов и лечения β-блокаторами. Результаты согласуются с результатами первичного анализа.

На фиг. 2 показано время, которое требовалось до регистрации первого клинического явления в каждой группе лечения. Действие колхицина на первичные клинические результаты становилось очевидным на раннем этапе, и возрастающее благоприятное действие колхицина наблюдали на протяжении всего периода испытаний. Результаты первичного анализа согласуются во всех исследуемых подгруппах (фиг. 3). Доказательства различных эффектов лечения на основании любых клинических или терапевтических переменных не наблюдали.

Снижение числа первичных клинических результатов в значительной степени было обусловлено уменьшением числа присутствовавших пациентов с диагнозом ОКС, (13/282 (4,6%) по сравнению с 34/250 (13,4%), соотношение рисков (СР) 0,33, ДИ 95%, 0,18-0,63, $p < 0,001$). Остановку сердца во внебольничных условиях и некардиоэмболический ишемический инсульт регистрировали в редких случаях, при этом число таких явлений также было ниже в группе лечения (табл. 3).

Таблица 3

Первичные клинические результаты и их компоненты		Контрольная группа (n=250) n, %	Группа лечения (n=282) n, %	СР ДИ 95%	p
Первичные клинические результаты		40 (16)	15 (5,3)	0,33	0,18-0,59
<0,001					
Компоненты первичных клинических результатов					
Острый коронарный синдром		34 (13,6)	13 (4,6)	0,33	0,18-0,63
<0,001					
ВН остановка сердца		2 (0,8)	1 (0,35) ¹	0,47	0,04-5,15
0,534					
Не-кардиоэмболический инсульт		4 (1,6)	1 (0,35)	0,23	0,03-2,03
0,184					
Компоненты ОКС					
Обусловленные стентированием		4 (1,6)	4 (1,4)	Нет данных	
Не связанные со стентированием		30 (12)	9 (3,2)	0,26	0,12-0,55
<0,001					
ОИМ, не связанный со стентированием		14 (5,6)	4 (1,6)	0,25	0,08-0,76
0,014					
НС, не связанная со стентированием		16 (12)	5 (2,4)	0,27	0,10-0,75
0,011					
ВН	Внебольничная				
ОКС	Острый коронарный синдром				
ОИМ	Острый инфаркт миокарда				
НС	Нестабильная стенокардия				

¹Нелетальная

Среди 47 пациентов, у которых был установлен диагноз ОКС, у 8 пациентов (17%) (у 2 пациентов в каждой группе регистрировали острый тромбоз стента и у 2 пациентов в каждой группе регистрировали значительный стеноз внутри стента) заболевание было связано со стентированием. Результаты дополнительного анализа подтвердили, что у пациентов, рандомизированных в группу лечения, наличие ОКС, не связанного с заболеванием, обусловленным стентированием, было менее вероятно (9/282 (3,2%) по сравнению с 30/250 (12%), соотношение рисков 0,26, ДИ 95%, 0,12-0,55, p<0,001), при этом ОКС связывали с ОИМ (4/282 (1,4%) по сравнению с 14/250 (5,6%), соотношение рисков 0,25, ДИ 95%, 0,08-0,76, p=0,014) или НС (5/282 (1,8%) по сравнению с 16/250 (6,4%), соотношение рисков 0,27, ДИ 95%, 0,10-0,75, p=0,011, фиг. 4, табл. 3.)

Из 39 пациентов, рандомизированных в группу лечения, которые не получали лечения после первого месяца из-за выявленной на ранней стадии непереносимости или отказа от лечения, у 4 пациентов (10%) регистрировали ОКС из-за острого тромбоза стента (n=11) и НС (n=3). У пациентов, которые были согласны с лечением и у которых наблюдали переносимость лечения после первого месяца рандомизации, явления регистрировали значительно реже по сравнению с пациентами из контрольной группы (11/243 (4,5%) по сравнению с 40/250 (16%), соотношение рисков 0,29, ДИ 95%, 0,15-0,56, p<0,001). Результаты всех анализов, проведенных в период лечения, согласуются с результатами, основанными на статистическом анализе всех рандомизированных пациентов (табл. 4).

Таблица 4

Первичные клинические результаты и их компоненты (анализ в период лечения)

	Контрольная группа (n=250) n, %	Группа лечения (n=243) n, %	СР ДИ 95%	p
Первичные клинические результаты <0,001	40(16)	15(5,3)	0,29	0,15-0,56
Компоненты первичных клинических результатов				
Острый коронарный синдром <0,001	34 (13,6)	9 (4,6)	0,28	0,13-0,58
ВН остановка сердца 0,622	2 (0,8)	1 (0,35) ¹	0,55	0,05-6,03
Не-кардиоэмболический инсульт 0,242	4 (1,6)	1 (0,35)	0,27	0,03-2,42
Компоненты ОКС				
Обусловленные стентированием	4 (1,6)	3 (1,4)	Нет данных	
Не связанные со стентированием <0,001	30 (12)	6 (3,2)	0,21	0,03-0,50
ОИМ, не связанный со стентированием 0,033	14 (5,6)	4 (1,6)	0,30	0,10-0,91
НС, не связанная со стентированием 0,007	16 (12)	2 (2,4)	0,13	0,03-0,57
ВН	Внебольничная			
ОКС	Острый коронарный синдром			
ОИМ	Острый инфаркт миокарда			
НС	Нестабильная стенокардия			

¹Нелетальная

У 10 пациентов в контрольной группе наблюдали летальный исход по сравнению с 4 пациентами из группы лечения колхицином. Из 10 летальных исходов в контрольной группе 5 предположительно были вызваны проблемами с сердцем, 2 летальных исхода последовали во внебольничных условиях в результате остановки сердца, 2 летальных исхода были вызваны кардиогенным шоком после инфаркта миокарда, и 1 летальный исход последовал после проведения коронарного шунтирования. В группе пациентов, получавших лечение колхицином, все 4 летальных исхода у пациентов были вызваны причинами, не связанными с проблемами с сердцем.

Результаты испытания LoDoCo показали, что включение лечения колхицином в дозе 0,5 мг/сутки в дополнение к стандартному лечению пациентов с диагнозом стабильной коронарной болезни сердца значительно снижает риск сердечно-сосудистого явления, включая ОКС, внебольничную остановку сердца и некардиоэмболический ишемический инсульт. Преимущество колхицина достигалось на фоне стандартного применения эффективных вторичных профилактических курсов лечения, включая лечение высокими дозами статинов, о чем свидетельствовала низкая частота явлений в контрольной группе. Действие включения колхицина становилось очевидным на раннем этапе лечения, продолжало возрастать с течением времени и в основном было обусловлено снижением числа случаев ОКС, не связанного с заболеванием, связанным со стентированием.

Для специалистов в соответствующей области техники представляется очевидным, что возможны многочисленные варианты и модификации в дополнение к уже описанным в данном контексте, которые не выходят за пределы основных концепций изобретения. Все такие варианты и модификации следует рассматривать в объеме настоящего изобретения, который следует определять, исходя из приведенного выше описания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение 0,5-0,6 мг колхицина или его фармацевтически приемлемой соли или любой

их комбинации субъекту один раз в сутки, где сердечно-сосудистое явление представляет собой одно или более из острого коронарного синдрома, внебольничной остановки сердца или некардиоэмболического ишемического инсульта и где колхицин, его фармацевтически приемлемая соль или любая их комбинация содержится в композиции, представляющей собой одну таблетку или жидкую композицию.

2. Способ по п.1, дополнительно включающий совместное введение субъекту второго агента для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, где второй агент представляет собой статин; где статин представляет собой один или более из аторвастатина, флувастатина, ловастатина, питавастатина, розувастатина, симвастатина и правастатина.

3. Способ по п.1, дополнительно включающий совместное введение субъекту второго агента для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, где второй агент представляет собой противотромботический агент; где противотромботический агент представляет собой один или более из необратимого ингибитора циклооксигеназы, ингибитора рецептора аденозиндифосфата (АДФ), ингибитора фосфодиэстеразы, ингибитора гликопротеина IIb/IIIa, ингибитора обратного захвата аденозина, ингибитора тромбосана и антагониста рецептора тромбосана.

4. Способ по п.1, где субъект подвергается совместному введению второго агента для лечения и/или профилактики атеросклеротического заболевания сосудов, где второй агент представляет собой статин или противотромботический агент; где статин представляет собой один или более из аторвастатина, розувастатина, симвастатина, флувастатина, ловастатина, питавастатина и правастатина и где противотромботический агент представляет собой один или более из необратимого ингибитора циклооксигеназы, ингибитора рецептора аденозиндифосфата (АДФ), ингибитора фосфодиэстеразы, ингибитора гликопротеина IIb/IIIa, ингибитора обратного захвата аденозина, ингибитора тромбосана и антагониста рецептора тромбосана.

5. Способ по п.1, где субъект имеет или ему был поставлен диагноз атеросклеротического заболевания сосудов.

6. Способ по п.1, где субъект представляет собой человека.

7. Способ снижения долгосрочных рисков, связанных с атеросклеротическим заболеванием сосудов, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение 0,5-0,6 мг колхицина или его фармацевтически приемлемой соли или любой их комбинации субъекту один раз в сутки, где субъекту поставлен диагноз клинически стабильного атеросклеротического заболевания сосудов.

8. Способ по п.7, где субъект представляет собой человека.

9. Способ по п.7, где колхицин, его фармацевтически приемлемую соль или любую их комбинацию вводят в течение минимум 24 месяцев.

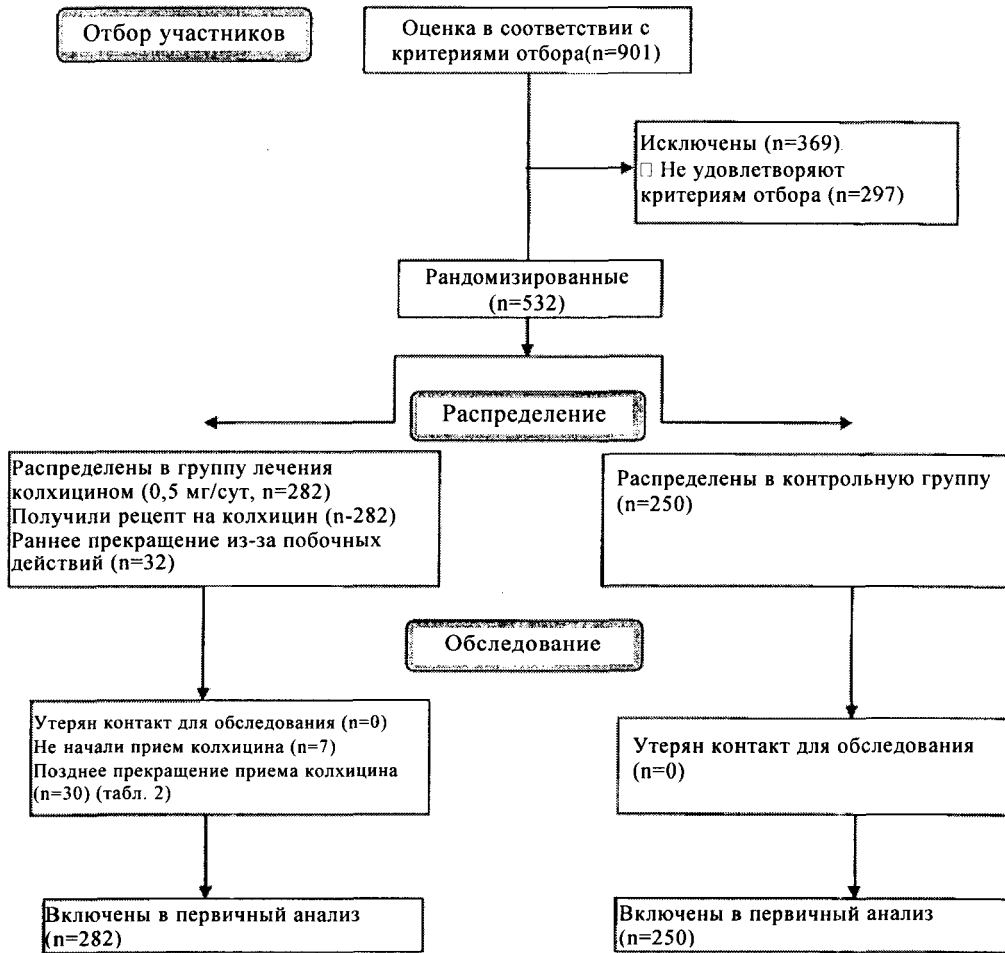
10. Способ по п.7, где субъект также имеет стабильную коронарную болезнь сердца и/или индуцированное кристаллами холестерина воспаление атеросклеротических бляшек.

11. Способ по п.10, где стабильная коронарная болезнь сердца представляет собой клинически стабильную коронарную болезнь сердца.

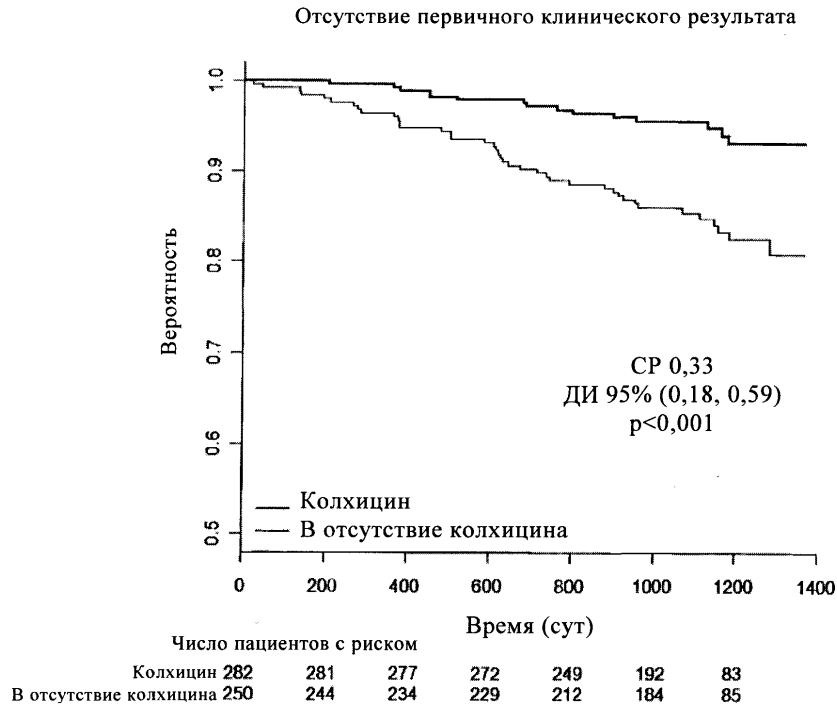
12. Способ по любому из пп.7-10, где колхицин, его фармацевтически приемлемая соль или любая их комбинация содержится в композиции, где композицию вводят в форме таблетки, капсулы, жидкой композиции, геля или в форме порошка, предназначенной для введения один раз в сутки.

13. Способ по п.12, где композиция является жидкой.

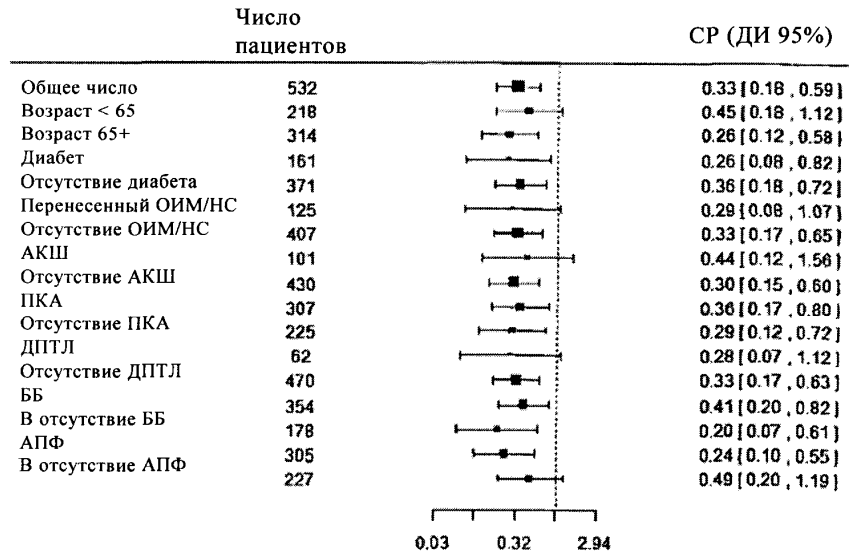
14. Способ по любому из пп.7-13, где колхицин, его фармацевтически приемлемая соль или любая их комбинация содержится в композиции, где композиция дополнительно содержит терапевтически эффективное количество статина и противотромботического агента.



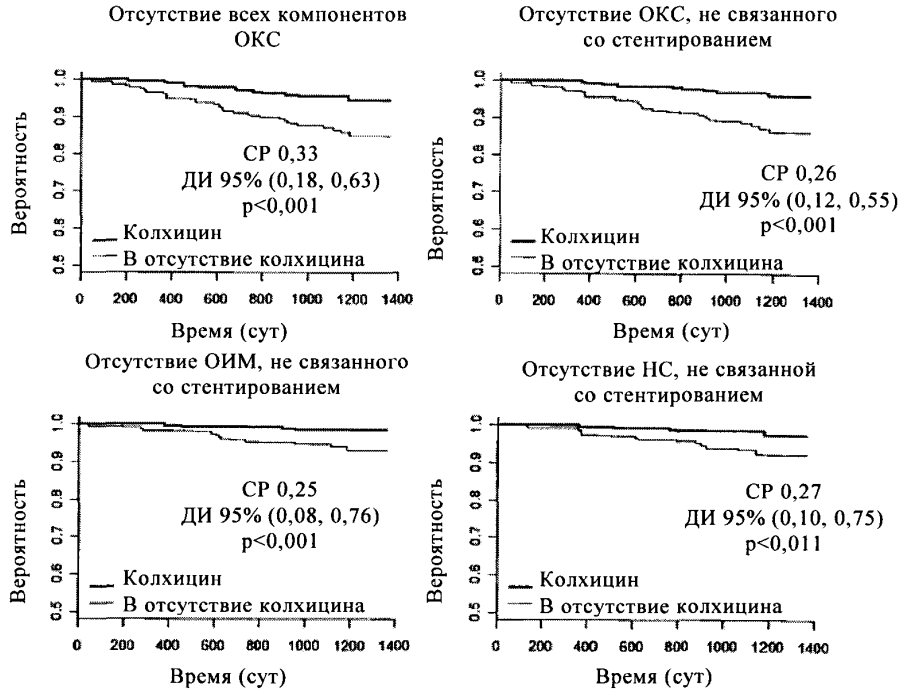
Фиг. 1



Фиг. 2



Соотношение рисков (СР),
логарифмическая шкала
Фиг. 3



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2