

LA TERAPIA ANTINFIAMMATORIA NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA: DAL CANAKINUMAB ALLA COLCHICINA

F. Andreotti^o[^], A.P. Maggioni*[#], A. Campeggi^o, A. Iervolino^o,
G. Scambia*^o, M. Massetti^o[^]*

*** Direzione Scientifica, Fondazione Policlinico Universitario
A. Gemelli IRCCS, Roma.**

^o Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

[^] Dipartimento di Scienze Cardiovascolari,

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma.

• ANMCO Research Center, Fondazione per il Tuo Cuore, Firenze.

GVM Care & Research, Maria Cecilia Hospital, Cotignola-RA.

Abstract

Recentemente, quattro grandi trial hanno valutato gli effetti di alcuni farmaci antinfiammatori nella prevenzione secondaria di Eventi CardioVascolari Maggiori (ECVM) in oltre 25.000 pazienti seguiti per 1.9-3.7 anni. CANTOS ha testato il canakinumab [anticorpo anti-interleuchina(IL)1 β] 300 mg sottocute ogni 3 mesi contro placebo in pazienti con storia di Infarto Miocardico (IM) e Proteina C Reattiva (PCR) sierica >2 mg/L, dimostrando efficacia nel prevenire gli ECVM ma aumentati tassi di infezioni fatali. COLCOT (in pazienti con recente IM) e LoDoCo2 (in pazienti con sindromi coronariche croniche) hanno testato la colchicina (inibitore dell'inflammasoma NLRP3) 0.5 mg die per os contro placebo, dimostrando di prevenire gli ECVM con un lieve aumento del rischio di polmonite in COLCOT (0.9 vs. 0.4%) ma non in LoDoCo2. CIRT ha testato il metotrexato (anti-reumatico anti-fattore nucleare kB) 15-20 mg per os a settimana contro placebo in pazienti coronaropatici con diabete o sindrome metabolica, senza dimostrare riduzione di ECVM nè dei livelli circolanti di IL6 o PCR, con aumentato rischio di tumori cutanei. In sintesi, canakinumab e colchicina si sono dimostrati entrambi efficaci nel prevenire gli ECVM in pazienti coronaropatici ma solo la colchicina ha sicurezza (e costo) accettabili per l'uso in prevenzione cardiovascolare secondaria. Si attendono i risultati clinici con l'anti-IL6 ziltivekimab.

Introduzione

Negli ultimi anni è stato possibile testare su ampia scala l'ipotesi che alcuni farmaci antinfiammatori, come canakinumab e colchicina, potessero ridurre l'incidenza di Eventi CardioVascolari Maggiori (ECVM) in pazienti con

precedente Infarto Miocardico (IM) o sindromi coronariche croniche ¹. Per comprendere la portata di questi studi, illustriamo i meccanismi d'azione dei farmaci analizzati, i rapporti tra infiammazione e cardiopatia ischemica, e alcuni studi preliminari con aspirina e ziltivekimab; presentiamo quindi i risultati dei grandi trial placebo-controllati con canakinumab, colchicina e metotrexato per la prevenzione secondaria di ECVM, discutendone le implicazioni cliniche e prospettive future.

Farmaci antinfiammatori e cardiopatia ischemica

Gli effetti antinfiammatori di aspirina a basse dosi (100-300 mg die) sono meno conosciuti di quelli antiplastrinici ma documentati in vari contesti clinici ^{2,4}; è probabile che essi contribuiscano ai noti effetti dell'aspirina nella prevenzione secondaria degli ECVM ²; i meccanismi molecolari di tali effetti sono sotto studio ^{2,4}. Canakinumab è un'immunoglobulina monoclonale ricombinante G1k contro l'interleuchina (IL)1 β ; questa molecola neutralizza i segnali indotti dall'interazione di IL1 β con i relativi recettori su cellule linfoidi, mieloidi, endoteliali, ed altri tipi cellulari; la somministrazione di canakinumab riduce i livelli circolanti di IL6, fibrinogeno e Proteina C Reattiva (PCR) rispetto al placebo ^{1,5}. La colchicina è un alcaloide di origine vegetale che inibisce la polimerizzazione di tubulina e gli effetti dell'inflammasoma Nod-Like Receptor Pyrin domain containing protein-3 (NLRP3) all'interno di monociti e altre cellule ¹; in vitro, la colchicina è in grado di ridurre adesione e reclutamento di neutrofili, degranulazione mastocitaria, chemiotassi monocitaria, piroptosi endoteliale indotta da cristalli di colesterolo, attivazione endoteliale indotta dal colesterolo LDL ossidato, aggregazione piastrinica, e produzione di superossidi ¹; nei ratti, la colchicina inibisce la secrezione epatica di fibrinogeno determinandone accumulo nel reticolo endoplasmatico e nell'apparato del Golgi ⁶; conigli sottoposti a dieta ipercolesterolemica trattati con colchicina mostrano ridotto sviluppo di aterosclerosi e ridotti livelli circolanti di fibrinogeno ⁷; nei roditori, la colchicina protegge contro l'ischemia cerebrale acuta inibendo chemiotassi ed esocitosi ¹. Il metotrexato è usato nel trattamento di malattie reumatiche e tumorali; ha effetti multipli, compresa l'inibizione del fattore di trascrizione nucleare-kB; come chemioterapico, inibisce l'enzima diidrofolato reductasi e quindi la sintesi di DNA/RNA ¹; negli studi clinici su pazienti con pregresso IM, il metotrexato non ha ridotto i livelli circolanti di IL6 ⁸. Ziltivekimab è un anticorpo monoclonale umano anti-IL6; a differenza degli anticorpi diretti contro il recettore per l'IL6, ziltivekimab potrebbe agire a concentrazioni inferiori causando meno eventi avversi ⁹. Le azioni dei suddetti farmaci sono schematicamente illustrate in fig. 1.

Infiammazione e cardiopatia ischemica

Gli stretti legami tra infiammazione, processi aterotrombotici e sindromi coronariche acute o croniche sono noti da tempo. Essi si basano su dati istopatologici, meccanicistici e clinici (tab. I). Dal punto di vista istopatologico, l'aterosclerosi stessa viene definita un processo vascolare infiammatorio cronico ¹⁰; le placche instabili presentano caratteristiche infiammatorie specifiche,

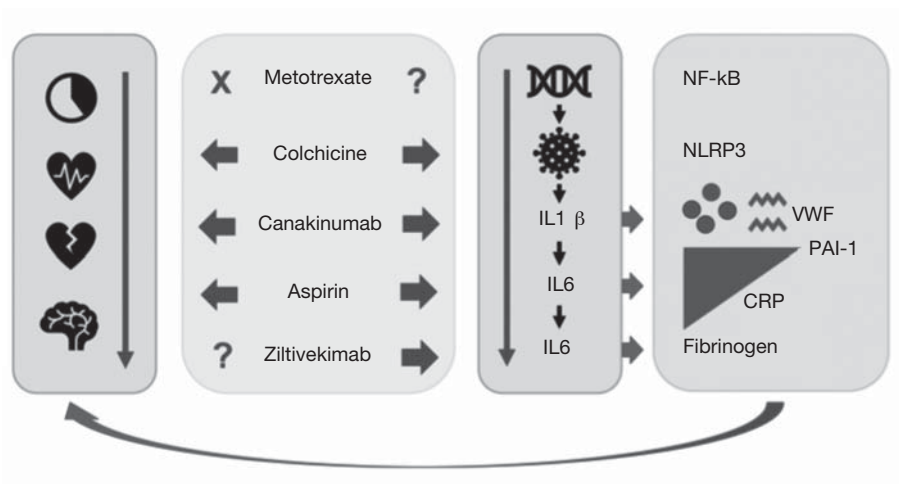


Fig. 1. Farmaci antinfiammatori nella cardiopatia ischemica.

Colchicina, canakinumab e aspirina (ma non metotrexato a basse dosi) hanno dimostrato di prevenire gli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con cardiopatia ischemica. Questi tre farmaci inibiscono la cascata infiammatoria a vari livelli, dall'inflammasoma NLRP3 all'interleuchina-1 β e -6. Ne consegue ridotta generazione di proteina C reattiva e fattori protrombotici, quali fibrinogeno e - presumibilmente - plasminogen activator inhibitor-1 e fattore di von Willebrand. In pazienti ad alto rischio aterotrombotico è previsto un trial di fase III con ziltivekimab.

Legenda: CRP: Proteina C Reattiva; IL: InterLeuchina; NF-kB: Fattore di Trascrizione Nucleare-kB; NLRP3: Nod-Like Receptor pyrin domain containing Protein-3; PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor type 1; VWF: Fattore di Von Willebrand.

con aumentata quota di macrofagi e neutrofili rispetto alle placche stabili¹¹; gli stessi trombi coronarici contengono leucociti¹². Dal punto di vista molecolare e sperimentale, diversi fattori protrombotici, quali fibrinogeno (precursore della fibrina e molecola-ponte tra piastrine aggregate), plasminogen activator inhibitor-1 (inibitore rapido della fibrinolisi endogena e fattore profibrotico) e fattore di von Willebrand (molecola di adesione piastrinica), sono proteine di fase acuta^{13,14}. In modelli animali, la colchicina è in grado di rallentare lo sviluppo di aterosclerosi⁷ e la secrezione epatica di fibrinogeno^{6,7}. Nell'uomo, l'inibizione di IL1 β o di IL6 è in grado di ridurre non solo i livelli circolanti di altre citochine infiammatorie e di PCR ma anche di fattori protrombotici come il fibrinogeno^{5,9}. Dal punto di vista clinico, fisiopatologico e prognostico, i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, diabete, dislipidemia, fumo, obesità, sedentarietà) si associano a infiammazione sistemica di basso grado: per ogni fattore aggiuntivo si osserva un aumento approssimativo di 1 mg/L di PCR circolante¹⁵. L'infiammazione subclinica di basso grado aumenta il rischio di ECVm tra soggetti sani: elevati valori di fibrinogeno¹⁶ e di conta leucocitaria¹⁷, pur nel range di normalità, sono predittivi di ECVm. I comuni biomarcatori di infiammazione sono in grado di predire il rischio di ECVm in pazienti con sindromi coronariche sia acute¹⁸ sia croniche¹⁹. In pazienti con sindromi coronariche croniche, basse dosi di aspirina riducono i livelli circolanti di biomarcatori infiammatori e l'incidenza di ischemia inducibile². Infine, l'IM acuto stimola una risposta di fase acuta e protrombotica, con valori di picco e durata direttamente proporzionali all'estensione dell'IM

Tabella 1 - Molteplici rapporti tra infiammazione e cardiopatia ischemica.

<i>Dati istopatologici</i>	<i>Referenze</i>
- L'aterosclerosi è un processo vascolare infiammatorio cronico	10
- Le placche instabili contengono percentuali maggiori di macrofagi e neutrofili rispetto alle placche stabili	11
- I trombi arteriosi contengono piastrine, fibrina, eritrociti e leucociti	12
<i>Dati molecolari e sperimentali</i>	
- Fattori protrombotici, quali fibrinogeno, PAI-1 e VWF, sono proteine di fase acuta	13,14
- L'inibizione di IL1 β o di IL6 riduce i livelli circolanti di fibrinogeno nell'uomo	5, 9
- In modelli sperimentali la colchicina rallenta lo sviluppo di aterosclerosi e la secrezione epatica di fibrinogeno	6,7
<i>Dati fisiopatologici e prognostici</i>	
- I tradizionali fattori di rischio CV inducono infiammazione sistemica di basso grado	15
- L'infiammazione di basso grado aumenta il rischio di eventi CV maggiori	16,17
- Biomarcatori infiammatori predicono il rischio di eventi CV in pazienti con sindromi coronariche acute o croniche	18,19
- L'aspirina riduce i livelli di biomarcatori infiammatori e il rischio di eventi CV maggiori	2
- L'IM acuto stimola una risposta di fase acuta proporzionata all'estensione della necrosi	12,14
<i>Grandi trial</i>	
- Canakinumab previene gli eventi CV in pazienti con precedente IM e PCR elevata ma aumenta il rischio di infezioni fatali	20
- La colchicina previene gli eventi CV in pazienti con sindrome coronarica acuta o cronica, senza eccesso di eventi avversi	21,22

Legenda: CV: CardioVascolare/i; IL: InterLeuchina; IM: Infarto Miocardico; PAI-1: Plasminogen Attivator Inhibitor type 1; PCR: Proteina C Reattiva; VWF: Fattore di Von Willebrand.

^{12,13}. Su questa ampia base di dati si fondano i molti studi sperimentali o di fase II ed i recenti grandi trial che hanno valutato gli effetti di farmaci antinfiammatori nella prevenzione secondaria degli eventi aterotrombotici.

Studi selezionati di fase II

RESCUE (Trial to Evaluate Reduction in Inflammation in Patients With Advanced Chronic Renal Disease Utilizing Antibody Mediated IL-6 Inhibition) è un recente studio statunitense, randomizzato in doppio cieco, che ha testato dosi crescenti di ziltivekimab (7.5, 15 o 30 mg mensili sottocute) contro placebo in 215 pazienti con insufficienza renale moderata-severa e livelli circolanti di PCR >2 mg/L considerati ad alto rischio di eventi aterotrombotici⁹. La dose di 30 mg al mese per tre mesi contro placebo ha determinato riduzioni relative superiori a 80% dei livelli di PCR, 35% di fibrinogeno e 20% di lipoproteina(a), con risultati persistenti a 6 mesi e senza eccesso di eventi avversi. Un trial su ampia scala valuterà gli effetti di ziltivekimab nella prevenzione secondaria di ECV⁹.

In 60 pazienti con coronaropatia ostruttiva stabile, le concentrazioni plasmatiche dei seguenti marcatori infiammatori sono risultati più che doppi ri-

spetto ai 24 controlli sani appaiati per sesso ed età: Macrophage Colony Stimulating Factor (MCSF: 800 verso 372 pg/mL), IL6 (3.9 verso 1.7 pg/mL) e PCR (1.25 verso 0.23 mg/L; $P<0.01$ per tutti i confronti)². Di questi, 40 pazienti con ischemia inducibile all'ECG dinamico per 48 ore sono stati randomizzati in doppio cieco e in cross-over a 3 settimane di aspirina 300 mg die o 3 settimane di placebo, con prelievi effettuati alla fine di ciascuna fase. Dopo aspirina, i livelli di MCSF, IL6 e PCR erano significativamente ridotti ($P<0.05$)². MCSF si associava a presenza di ischemia all'ECG dinamico ($P<0.01$), a una bassa soglia ischemica ($P<0.01$) e, insieme all'IL1 β , al numero di arterie coronariche malate ($P<0.05$)². Riduzioni significative dei livelli di citochine infiammatorie dopo aspirina (100 e 300 mg die) sono stati documentati anche in soggetti sani³ e in pazienti con sindrome metabolica⁴. In pazienti con sindromi coronariche croniche, i valori di MCSF e PCR sono predittivi di eventi avversi a lungo termine¹⁹.

Grandi trial placebo-controllati

CANTOS: Canakinumab ANti-inflammatory Trombosis Outcomes Study

CANTOS²⁰ è uno studio randomizzato in doppio cieco su oltre 10.000 pazienti seguiti in media per 3.7 anni. Esso ha confrontato tre dosi di canakinumab, farmaco già approvato per la cura delle malattie reumatiche (50, 150 o 300 mg sottocute ogni 3 mesi), contro placebo. I pazienti avevano storia di IM, livelli sierici di PCR $>2\text{mg/L}$ e un buon controllo degli altri fattori di rischio cardiovascolare. Alle dosi più alte (300 mg ogni 3 mesi), canakinumab contro placebo ha ridotto significativamente i livelli plasmatici di IL6 e PCR e l'endpoint combinato di morte cardiovascolare, IM e ictus non fatali: 3.90 vs 4.50 eventi per 100 persone-anno [hazard ratio 0.86; intervallo di confidenza al 95% (IC) 0.75-0.99; $P=0.031$]. Le altre due dosi testate non hanno fornito risultati favorevoli. Relativamente al profilo di sicurezza, canakinumab è risultato associato a un maggior tasso di infezioni fatali rispetto al placebo, senza differenze significative nei tassi di morte da qualsiasi causa. Canakinumab non è entrato nell'arena terapeutica cardiovascolare, principalmente per l'elevato costo e per il potenziale rischio di sepsi talora fatale. Lo studio tuttavia è stato assai rilevante per aver definito il ruolo della cascata IL1/IL6/PCR nello sviluppo di eventi aterotrombotici. La continua ricerca di trattamenti sostenibili, sicuri e praticabili su ampia scala ha condotto ad altri due approcci farmacologici in trial specifici: metotrexato a basse dosi (CIRT) e colchicina a basse dosi (COLCOT e LoDoCo2).

CIRT: Cardiovascular Inflammation Reduction Trial

CIRT⁸ è uno studio randomizzato in doppio-cieco, sponsorizzato dai National Institutes of Health. Esso ha confrontato una bassa dose di metotrexato (target 15-30 mg una volta a settimana) contro placebo in 4.786 pazienti con pregresso IM o coronaropatia multivasale e con diabete o sindrome metabolica seguiti per 2.3 anni (mediana). L'endpoint primario era il classico triplice composito di ECVI, cioè IM o ictus non fatali e morte cardiovascolare; successivamente, per un tasso di eventi inferiore all'atteso, è stata aggiunta l'ospedalizzazione per rivascolarizzazione da angina instabile. I risultati sono sta-

ti deludenti: la bassa dose di metotrexato non ha ridotto i livelli circolanti di IL1 β , IL6 o PCR, né gli eventi cardiovascolari contro placebo (201 vs 207; hazard ratio 0.96, IC 0.79-1.16). Col metotrexato vs. placebo si è osservata un'aumentata incidenza di lesioni orali, leucopenia, calo ponderale non voluto, innalzamento di transaminasi, e cancro (52 vs 30, P=0.02) per lo più cutaneo a cellule non basali. Per questi motivi, il trial è stato interrotto prematuramente.

COLCOT: COLchicine Cardiovascular Outcome Trial

COLCOT²¹ è uno studio indipendente, multinazionale, finanziato dal governo canadese. Esso ha randomizzato in doppio cieco 4.745 pazienti con recente IM (entro 30 giorni), indipendentemente dai valori di PCR, a colchicina (0.5 mg die) o placebo. I pazienti sono stati trattati con terapia medica ottimale e seguiti per 2.3 anni (mediana). L'endpoint primario era la combinazione di morte cardiovascolare, arresto cardiaco rianimato, IM non fatale, ictus non fatale e rivascolarizzazione per angina instabile. L'endpoint primario è stato documentato nel 5.5% dei pazienti trattati con colchicina e nel 7.1% dei trattati con placebo, una riduzione relativa significativa del 23% (hazard ratio 0.77, IC 0.61-0.96; P=0.02). Il trattamento con colchicina ha avuto effetti favorevoli su ogni singolo componente dell'endpoint primario composito. La mortalità da qualsiasi causa non è risultata diversa nei due bracci (43 morti con colchicina vs 44 con placebo). Si è osservato un tasso maggiore di polmoniti con colchicina vs placebo, seppure con bassa incidenza (0.9% vs 0.5%, P=0.03), mentre la frequenza di diarrea (9.7% vs 8.9%) non differiva significativamente nei due bracci. Tra i limiti dello studio, vi erano il follow-up relativamente breve e il numero di pazienti, capace di fornire risposte affidabili per l'intera popolazione ma non per specifici sottogruppi.

COLCOT ha confermato il ruolo cruciale dell'infiammazione nella progressione della malattia coronarica, fornendo un trattamento preventivo efficace, a basso costo, ragionevolmente sicuro, con un farmaco già noto alla comunità medica per la cura di gotta, febbre mediterranea familiare e pericardite. I risultati di COLCOT tuttavia non possono essere generalizzati a tutti i pazienti coronaropatici, essendo limitati ai pazienti con recente IM, in cui l'intensità dell'infiammazione potrebbe essere più rilevante rispetto a pazienti stabili con un vecchio IM o con malattia coronarica senza pregressi eventi acuti.

LoDoCo2: Low-Dose Colchicine 2 study

LoDoCo2²² è uno studio randomizzato in doppio cieco che ha testato una bassa dose di colchicina (0.5 mg die) contro placebo in 5.500 pazienti con documentata coronaropatia ostruttiva, stabile da almeno 6 mesi, seguiti per 2.4 anni (mediana). È stato condotto in Australia e nei Paesi Bassi, finanziato da fondazioni pubbliche e private e da un consorzio di ditte farmaceutiche. L'endpoint primario era un quadruplice composito di morte cardiovascolare, infarto spontaneo (non procedurale), ictus ischemico o rivascolarizzazione coronarica per ischemia. L'endpoint principale secondario era il classico triplice composito di ECVI (morte cardiovascolare, IM o ictus non fatali). I risultati sono stati, ancora una volta, favorevoli. L'endpoint primario si è verificato nel 6.8% dei pazienti trattati con colchicina e nel 9.6% dei pazienti trattati con placebo, una riduzione relativa del 31%, altamente significativa (hazard ratio 0.69, IC

0.57-0.83; $P < 0.001$). L'endpoint principale secondario si è ridotto relativamente del 28% (tasso assoluto 4.2% con colchicina vs 5.7% con placebo; hazard ratio 0.72, IC 0.57-0.92; $P = 0.007$), una riduzione rilevante non solo dal punto di vista statistico ma anche clinico. Relativamente alla sicurezza, non vi erano differenze significative nella frequenza di eventi avversi attesi, quali polmoniti o disturbi gastrointestinali. L'incidenza di morte non cardiovascolare era numericamente (ma non statisticamente) maggiore con colchicina vs placebo (0.7 vs 0.5 eventi per 100 persone-anno; hazard ratio 1.51, IC 0.99-2.31). Le analisi di sottogruppo hanno mostrato effetti omogenei in tutti i sottogruppi analizzati. Un importante limite dello studio è stata l'assenza di informazioni sui livelli circolanti di indici di infiammazione prima e dopo trattamento.

LoDoCo2 e COLCOT sembrano chiudere il cerchio, confermando che l'infiammazione è uno dei potenziali determinanti della progressione della coronaropatia e dell'aterotrombosi, e che farmaci antinfiammatori possono prevenire gli ECV in pazienti con recente IM (COLCOT) o con sindrome coronarica cronica (LoDoCo2).

Conclusioni e prospettive

I recenti ampi studi controllati hanno dimostrato in modo incontrovertibile il ruolo dell'infiammazione nella patogenesi degli eventi aterotrombotici e dimostrato che specifici farmaci antinfiammatori sono in grado di prevenire ECV in pazienti coronaropatici. Ne consegue un'espansione delle opzioni terapeutiche per la prevenzione secondaria di eventi avversi cardiovascolari. CANTOS ha dimostrato il forte coinvolgimento di IL1 β per gli eventi aterotrombotici, e la colchicina ha confermato i benefici della terapia antinfiammatoria in pazienti con recente IM o sindromi coronariche croniche. L'infiammazione quindi può aggiungersi ai tre tradizionali obiettivi terapeutici delle malattie aterotrombotiche (trombosi, dislipidemie, attivazione neuroendocrina) (fig. 2)¹. In particolare, la colchicina, nota per il trattamento della gotta e delle pericarditi, ha profili ragionevoli di efficacia, sicurezza e costo. È molto probabile che le prossime Linee Guida Internazionali offriranno indicazioni sull'uso di questo farmaco in prevenzione secondaria cardiovascolare. L'aggiunta di un nuovo farmaco a quelli esistenti attiverà una discussione sul problema dell'aderenza alle terapie, sia per i prescrittori sia per i pazienti, e potrebbe incoraggiare strategie di de-prescrizione¹. Saranno utili strategie educative di medicina basata sull'evidenza e, ancor più, di implementazione, possibilmente attraverso condivisione di protocolli sanitari ospedalieri (intra e inter) e sul territorio¹. La ricerca con colchicina si sta estendendo ad altri campi vascolari quali la prevenzione di ECV in pazienti con pregresso ictus o attacco ischemico transitorio e la prevenzione della progressione della nefropatia in pazienti con diabete e microalbuminuria, come pure ad aree non strettamente cardiovascolari, come il trattamento di pazienti con malattia da coronavirus-2019 ospedalizzati o ambulatoriali¹. La valutazione su ampia scala dell'inibitore specifico dell'IL6, ziltivekimab, fornirà ulteriori interessanti dati⁹.

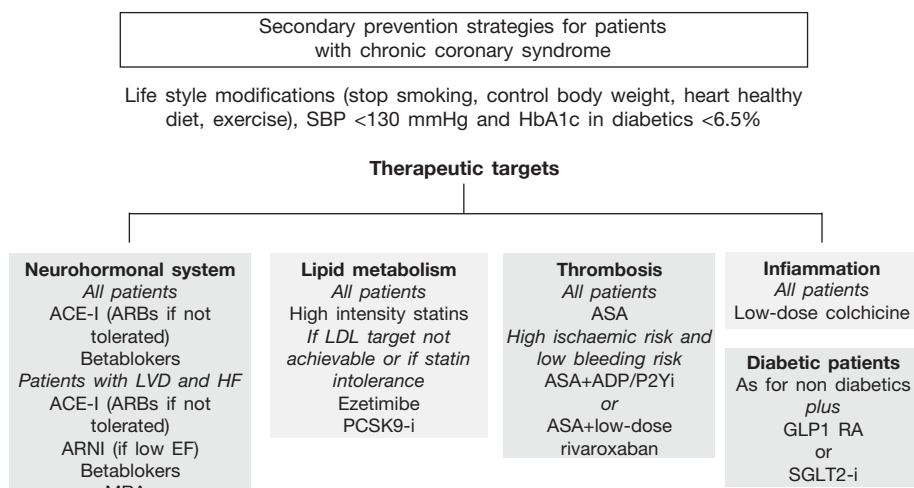


Fig. 2. Strategie di prevenzione secondaria in pazienti con sindromi coronariche croniche. È probabile che le future Linee Guida sulle sindromi coronariche croniche includeranno strategie antinfiammatorie.

Legenda: ACE: Enzima di Conversione dell'Angiotensina; ADP: Adenosina Difosfato; ARB: Bloccante del Recettore dell'Angiotensina II; ASA: Aspirina; EF: Frazione di Eiezione; GLP1 RA: Agonista Recettoriale del Glucagon-Like Peptide 1; Hb: Emoglobina; HF: Insufficienza Cardiaca; i: Inibitore; LDL: Lipoproteina a Bassa Densità; LVD: Disfunzione Ventricolare Sinistra; MRAs: Antagonisti Recettoriali dei Mineralcorticoidi; PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9; SBP: Pressione Arteriosa Sistolica; SGLT2: Cotrasportatore Sodio-Glucosio tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Maggioni AP, Iervolino A, Andreotti F.* Is it time to introduce anti-inflammatory drugs into secondary cardiovascular prevention: evidence from clinical trials? *Vessel Plus* 2021; 5:14-20
- 2) *Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al.* Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100:793-8
- 3) *von Känel R, Kudielka BM, Metzenthin P, et al.* Aspirin, but not propranolol, attenuates the acute stress-induced increase in circulating levels of interleukin-6: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Brain Behav Immun* 2008; 22:150-7
- 4) *Gao XR, Adhikari CM, Peng LY, et al.* Efficacy of different doses of aspirin in decreasing blood levels of inflammatory markers in patients with cardiovascular metabolic syndrome. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61:1505-10
- 5) *Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al.* Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012; 126:2739-48
- 6) *Feldmann G, Maurice M, Sapin C, Benhamou JP.* Inhibition by colchicine of fibrinogen translocation in hepatocytes. *J Cell Biol* 1975; 67:237-43
- 7) *Wójcicki J, Hinek A, Jaworska M, Samochowiec L.* The effect of colchicine on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *Pol J Pharmacol Pharm* 1986; 38:343-8

- 8) *Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al.; CIRT Investigators.* Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019; 380:752-62
- 9) *Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al.; RESCUE Investigators.* IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397:2060-69
- 10) *Ross R.* Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26
- 11) *Crea F, Andreotti F.* The unstable plaque: a broken balance. *Eur Heart J* 2009; 30:1821-3
- 12) *Nishihira K, Yamashita A, Ishikawa T, Hatakeyama K, Shibata Y, Asada Y.* Composition of thrombi in late drug-eluting stent thrombosis versus de novo acute myocardial infarction. *Thromb Res* 2010; 126:254-7
- 13) *Andreotti F, Roncaglioni MC, Hackett DR, et al.* Early coronary reperfusion blunts the procoagulant response of plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1553-60
- 14) *Andreotti F, Burzotta F, Maseri A.* Fibrinogen as a marker of inflammation: a clinical view. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10 Suppl 1:S3-4
- 15) *Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM.* Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1668-73
- 16) *Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al.* Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2:533-7
- 17) *Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB.* Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258:1183-6
- 18) *Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al.* The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331:417-24
- 19) *Ikonomidis I, Lekakis J, Revela I, Andreotti F, Nihoyannopoulos P.* Increased circulating C-reactive protein and macrophage-colony stimulating factor are complementary predictors of long-term outcome in patients with chronic coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26:1618-24
- 20) *Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al.; CANTOS Trial Group.* Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1119-31
- 21) *Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al.* Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 381:2497-505
- 22) *Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al.; LoDoCo2 Trial Investigators.* Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1838-47