

СЪВРЕМЕННИ СХВАЩАНИЯ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕТО НА КОЛХИЦИН

Колхицин е широко прилаган медикамент на ниска цена, с добре известно противовъзпалително действие^[1]. Представлява трицикличен, липидоразтворим алкалоид, който се извлича от есенен минзухар (*Colchicum autumnale*)^[2]. Основната индикация за приложение на колхицин е острият пристъп на подагра. Медикаментът е утвърдена и високоефективна терапия при фамилната средиземноморска треска. През последните години интересът към приложението на колхицин нараства на базата на данни за неговата ефективност при други заболявания, в т.ч. болест на Бехчет, перикардит, вторична профилактика при пациенти с атеросклероза^[1,3,4].



Фармакокинетика

доц. д-р Севдалина
Н. Ламбова, гм

Категора по
пропедевтика
на вътрешните
болести "Проф. д-р
Антон Митов",
Медицински
факултет,
МУ-Пловдив,
Отделение по
ревматология,
МБАЛ "Св. Мина",
гр. Пловдив

Колхицин се абсорбира в йеюна и илеума и има 44% бионаличност след перорален прием. По-високи концентрации на колхицин се установяват в еритроцитите и левкоцитите в сравнение с плазмата, където нивата му се задържат 7 дни след спиране на приема. Колхицин се метаболизира в черния дроб^[5]. До 20% от усвоения колхицин се екскретира с урината, докато по-голямата част претърпява ентерохепатален кръговрат и се отделя чрез жлъчката^[6]. При пациенти с чернодробна увреда и бъбречна недостатъчност може да влоши съответните органи дисфункции дори и при приложение в ниски дози. Колхицин се метаболизира чрез CYP3A4 (изоформа на цитохром P450) основно в черния дроб чрез процес на деметилиране и се екскретира с транспортна ефлуксна помпа P-гликопротеин, която се експресира в редица тъкани с ек-

креторни функции – тънко черво, черен дроб, бъбреци^[5,7-9]. В тази връзка медикаменти, които инхибират CYP3A4 и P-гликопротеина могат да повишат нивата на колхицин в кръвта и да доведат до прояви на токсичност^[5].

Механизъм на действие

Механизмите на противовъзпалително действие на колхицин са множество, като един от най-добре проучените е инхибиране на полимеризацията на микротубулите, което води до потискане на клетъчната миграция, освобождаването на цитокини, вътреклетъчния транспорт и активността на клетките на възпалението. Колхицин инхибира адхезията на неутрофилите, като променя експресията на адхезионни молекули по тяхната повърхност и

по повърхността на ендотелните клетки, потиска освобождаването на хемотоксичния фактор – левкотриен В4. Колхицин модулира провъзпалителните процеси в левкоцитите, в т.ч. потиска продукцията на супероксиди и освобождаване на различни проинфламаторни цитокини и пирогени. Вътреклетъчните нива на колхицин в неутрофилите са значително по-високи в сравнение с плазмените. Установено е също, че колхицин потиска индуцираното от кристали (мононатриев урат и калциев пирофосфат) активиране на инфлазома NLRP3 (Nod-Like Receptor Protein 3), която е експресирана основно в клетките от миелоидната редица, като по този начин инхибира активирането на капсаза-1 и последващото освобождаване на IL-1 β и IL-18. В тази връзка, колхицин е ефективен основно при заболявания с повишена активност на неутрофили, моноцити и макрофаги, респ. на вродената имунна система^[10].

Приложение при подагра

Подагратата е кристална артропатия, при която ставното възпаление се развива вследствие отлагане на кристали мононатриев урат и съответен възпалителен отговор на тъканите. Формирането на кристали изисква наличие на повишени нива на пикочна киселина в серума – хиперурикемия. Уратите са продукт на метаболизма на пурините, като най-често повишени нива са налице при прием на храни, богати на пурини (като бира, месо, морски храни) или ускорен клетъчен метаболизъм при онкохематологични злокачествени заболявания, особено при провеждане на лечение, както и при псориазис. Хиперурикемията може да бъде предизвикана от намален бъбречен клирънс при пациенти с бъбречна недостатъчност или от прием на медикаменти – най-често диуретици и ниски дози аспирин. Кристалите мононатриев урат преференциално се отлагат в ставни и периставни структури, като е характерно засягането на първата метатарзофалангеална става при първи пристъп. При около половината от болните първият пристъп може да е с друга локализация, в т.ч. тарзус, субтарна, глезенна, колянна, лакътна става, китка или ставите на ръката. Първите пристъпи на подагра обикновено са самоограничаващи се за период 7-10 дни. Прогресията на заболяването е свързана с по-чести подагрозни пристъпи, които са по-тежки, протрахираны, може да засегнат горен крайник или да са с полиставно ангажиране^[11]. В еволюцията на заболяването може да се развие хронична подагра с тофи и бъбречно засягане (нефролитиаза и уратна нефропатия). Бъбречната

функция при пациентите с подагра подлежи на оценка, като се има предвид възможността за засягане от заболяването, както и нефротоксичността на някои от прилаганите медикаменти.

Колхицин е ефективен както за овладяване на остър пристъп на подагра, така и за профилактика на пристъп в хода на провеждане на уратопонижаваща терапия. Според препоръките на Европейската съсловна организация на ревматолозите/European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) колхицин е препоръчителна първа линия на лечение на пристъп на подагра наред с нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), пероралните кортикостероиди или ставна аспирация с инжектиране на кортикостероид^[12]. Острите пристъпи на подагра трябва да се лекуват възможно най-рано. Пациентите трябва да бъдат обучени да започнат сами лечение при първите предупредителни симптоми^[12]. Според препоръките на EULAR лечението с колхицин следва да започне през първите 12 часа от началото на пристъпа с натоварваща доза от 1 mg и прием един час по-късно на 0.5 mg за първия ден^[12]. В препоръките на Американския колеж по ревматология/American College in Rheumatology се отбелязва, че приложението на колхицин трябва да е не по-късно от 36 часа от началото на симптомите, като препоръките за дозиране са същите – 1.0 mg натоварваща доза, последвано от 0.5 mg след един час за първия ден, след което 3 x 0.5 mg в следващите дни до отзвучаване на симптомите^[13]. Изборът на медикаментозно лечение при пристъп на подагра се основава на наличието на противопоказания при пациента, опит при лечение на предшестващи

пристъпи, време на започване на лечение след началото на симптомите, броя и вида на засегнатите стаби. Колхицин и НСПВС трябва да се избягват при пациенти с тежко бъбречно увреждане^[12].

Уратопонижаващата терапия (алопуринол, фебуксостат, урикозурични медикаменти) е показана при всички пациенти с рецидивиращо обостряне ≥ 2 -годишно, наличие на тофи, подагрозна артропатия и/или камъни в бъбреците. Инициране на уратопонижаващата терапия се препоръчва скоро след поставяне на диагнозата при млади пациенти (<40 години) или с много високо ниво на пикочната киселина (>8 mg/dL; 480 mmol/L) и/или съпътстващи заболявания (бъбречно увреждане, хипертония, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност). Според препоръките на EULAR профилактика за предотвратяване на остър пристъп на подагра следва да се проведе през първите 6 месеца след започване на уратопонижаваща терапия с приложение на колхицин в доза 0.5-1 mg дневно^[12].

Приложение при фамилна средиземноморска треска

Фамилната средиземноморска треска (ФСТ) е най-честото автоимунно-фламаторно заболяване и се характеризира със самоограничаващи се епизоди на треска, коремна болка, полисерозит, артрит, кожни прояви и бъбречни усложнения като късна проява. Заболяването се среща с по-висока честота при турци, арменци, евреи и араби, сред които честотата достига 1-3/1000^[14]. Колхицин е много ефикасен за предотвратяване на пристъпи на ФСТ и

амилоидозата, като усложнение на това заболяване, и лечението трябва да започне веднага след поставяне на клиничната диагноза. Прилага се в начална доза от ≤ 0.5 mg дневно за деца <5-годишна възраст, 0.5-1.0 mg дневно за деца на възраст 5-10 години, 1.0-1.5 mg дневно при деца >10 години и при възрастни. Ако възпалението персистира въпреки придържането към препоръчаната начална доза колхицин и се установят повишени острофазови показатели между пристъпите, дозата може да се увеличи с 0.5 mg дневно с внимателно проследяване на страничните ефекти. Колхицин може да се увеличи до дневна доза 2 mg при деца и 3 mg при възрастни или до максималната поносима доза. Поради високата ефективност на колхицин при ФСТ, при съмнителните случаи положителният терапевтичен отговор към медикамента има диагностична стойност. След като се започне терапия с колхицин пациентите трябва да бъдат проследявани в продължение на 3-6 месеца, за да се наблюдава терапевтичният ефект върху честотата и тежестта на пристъпите. При ФСТ пациентите, които отговарят на лечението с колхицин е препоръчително да провеждат пожизнено терапия за предотвратяване на пристъпите^[3].

Приложение при болест на Бехчет

Болестта на Бехчет е системен васкулит, който засяга кожата, лигавицата, ставите, очите, артериите, вените, нервната система и стомашно-чревния тракт. При рецидивиращи кожно-лигавични лезии, особено когато доминиращите прояви са еритема нодозум или

генитални афти, лечението първоначално включва приложение на колхицин. Противоречиви са данните за ефекта на колхицин по отношение на оралните афти. Колхицин е първоначалното лечение и при прояви на остър артрит при болестта на Бехчет. Има данни също, че е ефективен за предотвратяване на рецидиви на артрит при заболяването^[4]. Приложението на колхицин при болест на Бехчет с посочените клинични индикации е в доза 1-2 mg дневно за минимум 3-6 месеца преди да се оцени липса на ефективност^[15].

Приложение при перикардит

Според препоръките на Европейското дружество по кардиология/European Society of Cardiology, колхицин е първа линия на лечение при остър перикардит като допълнение към конвенционалната противовъзпалителна терапия с аспирин и НСПВС^[16]. Колхицин води до сигнификантно подобрение на симптомите при остър перикардит, по-добър отговор към конвенционалната терапия, повишаване на честотата на достигане на ремисия, както и до предотвратяване на рецидивите^[16-18], които се срещат в 20-30% от случаите на остър перикардит^[17]. Препоръчително е приложението на колхицин в продължение на 3 месеца при всички случаи с първа проява на остър перикардит (доза 0.5 mg/дн. при тегло под 70 kg и 2 x 0.5 mg/дн. при тегло над 70 kg^[16]). Колхицин е високоефективен за предотвратяване на възпалителни епизоди при идиопатичен рецидивиращ перикардит в доза 0.5-1 mg/дн. с период на приложение обичайно 6 месеца^[2,5].

Приложение при исхемична болест на сърцето

В систематичен обзор и мета-анализ от 2021 г., включващ 13 рандомизирани проучвания с 13 125 пациенти с остра и хронична ИБС, е установено, че допълнителното лечение с колхицин намалява риска от исхемични инциденти – инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт и повторни процедури за реваскуларизация. В шест от проучванията колхицин е прилаган в единична доза по 1 mg дневно, а в останалите дневната му доза е била ≥ 1 mg. Средният период на проследяване на пациентите е бил 6 месеца. Необходимо са бъдещи проспективни проучвания за уточняване ефектите на колхицин при исхемична болест на сърцето, подбора на пациенти, дозиране на медикамента и продължителността на лечението^[19].

Странични реакции

Сред честите странични реакции на колхицин са стомашно-чревните прояви, които включват диария, коремна болка, гадене, повръщане^[5]. Тези реакции са дозо-зависими и често могат да бъдат преодолени с редукция на дозата. Към нечестите странични реакции се отнасят нарушенията в хемопоезата, в т.ч. панцитопения. Колхицин може да доведе до миопатия и невропатия, които клинично се проявяват с проксимална мускулна слабост, полиневропатия, покачване на ензима креатинфосфокиназа. Засягат се по-често възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Спиране на лечението води до нормализиране стойностите на креатинфосфоки-

назата и мускулната сила за период от 1-2 месеца. Отзвучаване на симптомите на невропатия е по-бавно^[20]. Индуцираната от колхицин рабдомиолиза е рядко, остро, животозастрашаващо мускулно увреждане, като освободеният в големи количества миоглобин води до бъбречна недостатъчност^[21]. Алергични кожни обриви са редки в хода на терапията с колхицин. Алоpecia може да се наблюдава като късно усложнение и обичайно е обратима след спиране приема на медикамента. Има съобщения и за редуция на аксиларното и пубисното окосмяване^[20].

Интоксикацията при предозиране на колхицин е рядко, но потенциално фатално усложнение. При остра интоксикация е налице хипоксия, дехидратация, хипотония, миоглобурия, бъбречна недостатъчност и полиорганна увреда^[20].

Лекарствени взаимодействия

Колхицин се метаболизира от цитохром СYP3A4 и е субстрат на ефлуксната помпа Р-гликопротеин. Поради това, когато колхицин се прилага едновременно с други медикаменти, които инхибират СYP3A4 или Р-гликопротеин, съществува риск от лекарствени взаимодействия и нежелани лекарствени реакции^[22]. В тази връзка при индикации за едновременно лечение с някои класове медикаменти, се препоръчва подбор на препаратите или редуция на дозата на колхицин^[2]. При наличие на изразена бъбречна или чернодробна дисфункция, едновременната употреба на колхицин в комбинация с медикаменти с тези пътища на метаболизиране е противопоказана^[22].

Интерес представлява взаимодействието на колхицин с макролидните антибиотици поради честата им употреба в клиничната практика. Медикаментите кларитромицин и еритромицин са мощни инхибитори на СYP3A4^[23,24] и едновременната им употреба с колхицин е противопоказана. Азитромицин е слаб инхибитор на СYP3A4, поради което комбинацията на колхицин и азитромицин е възможна, като не е необходима редуция на дозата на колхицин^[23].

Налице е също взаимодействие между колхицин и калциевите антагонисти – верапамил и дилтиазем, които са умерени инхибитори на СYP3A4. При необходимост от едновременно приложение, дозата на колхицин се редуцира^[23]. При пациенти със значително увредена бъбречна и чернодробна функция, приложението им трябва да се избягва^[22].

Средната максимална концентрация на колхицин е била 100% по-висока при едновременно приложение на колхицин с противогъбичния медикамент кетоконазол (инхибитор на СYP3A4 и Р-гликопротеин), а експозицията е увеличена с 210% в сравнение със самостоятелното прилагане на колхицин^[23]. Препоръчително е редуция на дозата на колхицин при едновременното им използване^[25].

Дигоксин е субстрат на Р-гликопротеина и може да доведе до повишен риск от мускулна токсичност при едновременен прием на колхицин, поради което е необходимо проследяване за странични реакции от страна на мускулите и редуция на дозата на колхицин^[22].

Амиодарон е силен инхибитор на СYP3A4 и на Р-гликопротеина^[2,22]. Дозата на колхицин е необходимо да се редуцира при едновременно при-

ложение с амиодарон, особено при болни със значителна бъбречна или чернодробна дисфункция^[22].

Бета-блокери карведилол и пропранолол са инхибитори на Р-гликопротеина. Въпреки липсата на проучвания за едновременното им прилагане с колхицин, счита се, че при пациенти с креатининов клирънс над 30 ml/min вероятно то е безопасно. Останалите бета-блокери могат да се прилагат в комбинация с колхицин без риск от странични реакции^[22].

При едновременен прием на фибрати (фенофибрат и гемфиброзил) с колхицин може да се наблюдава повишен риск от мускулна увреда поради фармакодинамичен синергизъм несвързано с метаболизирането на този клас медикаменти^[22].

Циклоспорин е силен инхибитор на Р-гликопротеина и значително повишава общата експозиция на колхицин^[23]. Едновременната употреба на двата медикамента повишава риска от развитие на миопатия. Препоръчително е редуциране на дозата на колхицин^[25].

При индикации за провеждане на терапия със статини, най-голям потенциал за лекарствени взаимодействия е налице за препаратите аторвастатин, ловастатин и симвастатин, които са инхибитори на Р-гликопротеина и се метаболизират чрез ензима СYP3A4^[22]. Следва да се избере препарат, който не се метаболизира с ензима СYP3A4 като *pravastatin* или *rosuvastatin*^[10,22]. Статините, както и колхицин, се асоциират с развитие на миопатия и при самостоятелно приложение. Поради това при едновременно лечение с колхицин и статин, независимо от използвания препарат, следва да се следи за изява на

мускулна токсичност^[22].

От медикаментите, действащи на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, е препоръчително избягване на приложението на телмисартан, който е инхибитор на Р-гликопротеина^[25].

Сокът от грейпфрут е умерен инхибитор на СYP3A4. Има съобщения за тежки странични реакции с панцитопения, прояви от страна на гастроинтестинален тракт, сърдечно-съдова и централна нервна система при прием на колхицин и консумация на над 1 литър сок от грейпфрут дневно^[25-27].

Противопоказания

Колхицин е противопоказан при свръхчувствителност към активното вещество^[28]. Медикаментът трябва да се избягва или да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане (гломерулна филтрация 10950 ml/min) и е противопоказан при стойности на гломерулната филтрация <10 ml/min^[29]. Намаленият бъбречен клирънс може да доведе до повишена честота на нежеланите лекарствени реакции, поради което е необходима редукция на дозата при бъбречна недостатъчност^[2]. Колхицин е противопоказан също при наличие на тежка сърдечна дисфункция или заболяване на гастроинтестинален тракт, както и при хематологични нарушения^[29].

Колхицин е медикамент, познат от древността с доказана ефективност и понастоящем с разширени индикации на приложение. Ключово за успешната и безопасна терапия е подходящият подбор на пациентите, спазване на условията за без-

опасна употреба при съобразяване на възможните лекарствени взаимодействия, регулярно мониториране на пациентите и персонализиране на терапията. ■

Книгопис:

- Lockhart SM, O'Rahilly S. Colchicine – an old dog with new tricks. *Nat Metab.* 2021;3(4):451–2.
- Boydazhieva Z, Ruffer N, Krusche M. Colchicine: old medication with new benefits. Use in rheumatology and beyond. *Z Rheumatol.* 2021;80(7):647–57.
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):644–51.
- Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):808–18.
- Zhang F shun, He Q ze, Qin CH, Little PJ, Weng J ping, Xu S wen. Therapeutic potential of colchicine in cardiovascular medicine: a pharmacological review. *Acta Pharmacol Sin.* 2022;43(9):2173–90.
- D'Amario D, Cappetta D, Cappannoli L, Princi G, Migliaro S, Diana G, et al. Colchicine in ischemic heart disease: the good, the bad and the ugly. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(10):1531–42.
- Arslan MN, Özgön A, Daş T, Kumru D, Şam B, Koç S. Colchicine-induced rhabdomyolysis an autopsy case. *Am J Forensic Med Pathol.* 2016;37(2):57–9.
- Finch A, Pillans P. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. 2014;37(4):137–9.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;28(1):48–59.
- Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):i4–11.
- Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez-Ruiz F, et al. Gout. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1).
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.*

2017;76(1):29–42.

- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout. part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(10):1447–61.
- Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36(8):1707–13.
- Kone-Paut I, Barete S, Bodaghi B, Deiva K, Desbois AC, Galeotti C, et al. French recommendations for the management of Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(Suppl 1):1–28.
- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2015;36(42):2921–64.
- Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, Wohlford GF, Mauro AG, Jordan JH, et al. Management of Acute and Recurrent Pericarditis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(1):76–92.
- Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demicheli B, Pomari F, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: Results of the COlchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation.* 2005;112(13):2012–6.
- Kofler T, Kurmann R, Lehnick D, Cioffi GM, Chandran S, Attinger-Toller A, et al. Colchicine in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(16).
- Sullivan TP, King J, Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(6):993–9.
- Salem C Ben, Sakhrji J, Fathallah N, Trimech B, Hmouda H, Kamel B. Colchicine-Induced Rhabdomyolysis and Possible Amiodarone Interaction Colchicine-Induced Rhabdomyolysis. *Pharmacol & Pharm.* 2010;01(02):39–41.
- Dixon DL, Patel J, Spence R, Talasaz AH, Abbate A, Wiggins BS. Select drug-drug interactions with colchicine and cardiovascular medications: A review. *Am Heart J.* 2022;252:42–50.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2226–37.
- Tan MS, Gomez-Lumbreras A, Villa-Zapata L, Malone DC. Colchicine and macrolides: a cohort study of the risk of adverse outcomes associated with concomitant exposure. *Rheumatol Int.* 2022;42(12):2253–9.
- Vrachatis DA, Papathanasiou KA, Giotaki SG, Iliodromitis KE, Papaioannou TG, Stefanini GG, et al. Repurposing colchicine's journey in view of drug-to-drug interactions. A review. *Toxicol Reports.* 2021;8(July):1389–93.
- Bailey DG, Dresser G. Grapefruit – medication interactions : Forbidden fruit or avoidable consequences ? *Cmaj.* 2012;1–8.
- Goldbart A, Press J, Sofer S, Kapelushnik J. Near fatal acute colchicine intoxication in a child. A case report. *Eur J Pediatr.* 2000;159(12):895–7.
- Keenan RT, O'Brien RW, Lee KH, Crittenden DB, Fisher MC, Goldfarb DS, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med.* 2011;124(2):155–63.
- https://bpac.org.nz/2021/gout-part1.aspx. Managing gout in primary care Part 1 – Talking about gout: time for a re-think.