

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

КОЛХИЦИН: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ПРИМЕНЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ, КАРДИОЛОГИИ



Доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка Христуленко А.Л.
Доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка Гнилицкая В.Б.
Доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка Стуликова Е.Л.
Доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка Здиховская И.И.

**«Побочные действия лекарственных препаратов в терапевтической практике»
Донецк, 12 февраля 2021 г.**

Colchicum autumnale

- Есть препараты, не имеющие срока давности. К ним относится колхицин — старейшее лекарство, не потерявшее и сегодня своей «ниши» при целом ряде заболеваний.
- Полезные свойства колхицина — экстракта из растения *Colchicum autumnale* (безвременник осенний), известные ещё во времена Древней Греции, продолжают широко использоваться в современной медицине.
- По количеству публикаций, посвященных этому препарату, можно сказать, что интерес к колхицину не падает. Несмотря на то что его терапевтический индекс очень узкий, за последнее время к классическим показаниям (подагра, болезнь Бехчета и семейная средиземноморская лихорадка) добавился ряд предположений об эффективности колхицина при перикардите, кардиоваскулярных болезнях, болезнях почек и печени, амилоидозе, склеродерме.



Colchicum autumnale

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



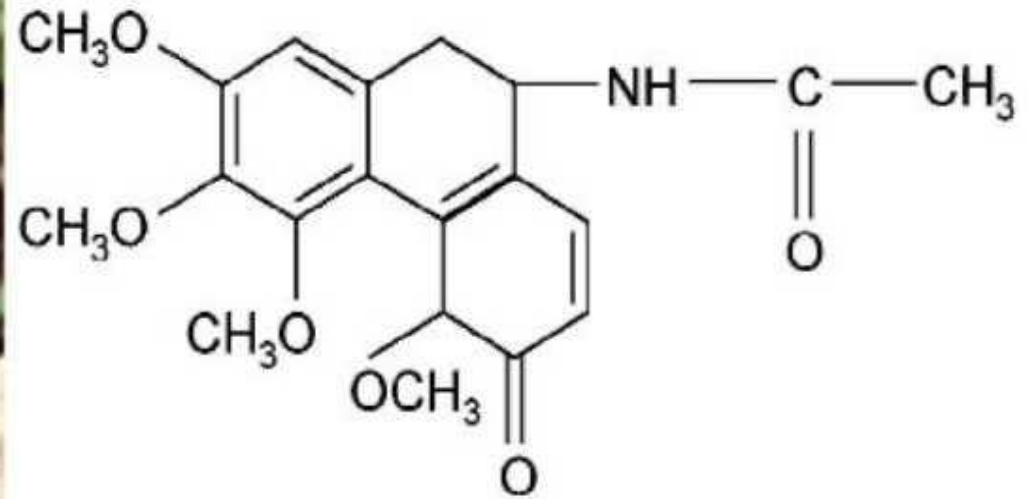
Colchicum autumnale

Безвременник великолепный

Безвременник великолепный — многолетнее травянистое растение семейства лилейных (Liliaceae) с крупными продолговатыми клубнелуковицами; произрастает в среднем горном поясе, на субальпийских лугах Северного Кавказа и Закавказья. Сырьем являются свежие клубнелуковицы, которые содержат алкалоиды колхицин и колхамин. Из клубнелуковиц выделяют индивидуальный алкалоид колхамин, обладающий антимитотической активностью. Применяется в химиотерапии некоторых злокачественных опухолей, например рака кожи. Колхицин является противовоспалительным средством, назначается для купирования острых приступов подагры.



Colchicum autumnale и его химическая структура



Colchicum autumnale

- ▶ Колхицин — алкалоид, получаемый из растения безвременник (*Colchicum autumnale*). Колхицин состоит из трех гексамерных колец (А, В и С), одно из которых (С) способно связываться с молекулой тубулина и ингибировать ее дальнейшую полимеризацию до микротубул, являющихся частью цитоскелетона практически всех эукариотических клеток. Колхицин — один из первых препаратов, влияющих на молекулу тубулина, что делает его уникальным, хотя идет разработка аналогичных препаратов в онкологии (клинические исследования первой фазы, данные 2009 г.).
- ▶ Оказываемый колхицином противовоспалительный эффект обусловлен дезинтеграцией микротубул нейтрофилов и ингибированием их миграции, подчиненной хемотаксису. Иными словами, колхицин, выступая в роли клеточного яда, лишает клетку инструментов передвижения. Этот момент является ключевым для понимания действия колхицина. Ведь нейтрофилы играют ведущую роль при многих воспалительных заболеваниях, что связано с их способностью мигрировать в очаг поражения: прерывая миграцию нейтрофилов, колхицин прерывает воспаление.



Colchicum autumnale

- Несмотря на видимость полной расшифровки противовоспалительного механизма действия колхицина, появляется большое количество доказательств его мультифасеточного характера. Так, В.Н. Cronstein и соавт. показали, что колхицин повреждает распределение молекул адгезии на поверхности и нейтрофилов, и эндотелиальных клеток, значительно подавляя взаимодействия между белыми клетками крови и эндотелиальными клетками, вмешиваясь в процесс трансмиграции. Более того, биологическое действие колхицина дозозависимо. В микромолярных концентрациях он подавляет инфламмасомо-зависимую активацию каспазы-1 NALP3, высвобождение ИЛ 1β и экспрессию L-селектина на нейтрофилах. В наномолярных концентрациях колхицин блокирует высвобождение хемотаксических факторов нейтрофильными лизосомами, адгезию нейтрофилов к эндотелию путем уменьшения молекул адгезии на эндотелиальных клетках, подавляет выделение супероксидных анионов нейтрофилами. В высокой концентрации колхицин влияет на экспрессию генов HUVEC (клетки эндотелия), которые играют большую роль в воспалении и миграции нейтрофилов.



Colchicum autumnale

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



Colchicum autumnale

- ▶ Вопрос о безопасных дозах колхицина непростой. Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что **полностью безопасных доз колхицина не существует** (речь идет об относительной безопасности).
- ▶ Если назначаются большие разовые или суточные дозы, в частности, при старых схемах лечения подагры (по 0,6 мг каждый час до развития диареи или принятия 6-8 разовых доз), то побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта практически обязательны.



Colchicum autumnale

- Недавно опубликовано исследование, в котором эти данные получили трактовку с позиций доказательной медицины. Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование при остром подагрическом артрите, в котором сравнивали 1,8 мг колхицина, принятых за 1 ч, и 4,8 мг, принятых за 6 ч. Низкие дозы продемонстрировали профиль нежелательных явлений, аналогичный плацебо. Высокая доза ассоциировалась со значительной диареей у 76,9% больных, тошнотой и другими побочными реакциями. Однако при приеме низких доз у 23% больных также развилась диарея, но, в отличие от тех, кто получал высокие дозы, она была нетяжелой.



Colchicum autumnale

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



Колхицин и фертильность

- Этот вопрос крайне важен. Во-первых, при некоторых заболеваниях (например, при ССЛ) лечение колхицином начинается в пубертатном периоде. Во-вторых, большой процент мужчин, больных подагрой и ББ, находятся в детородном возрасте.
- При подагре лишь одно сообщение продемонстрировало развитие азооспермии у больного, получавшего колхицин в дозе 0,6 мг дважды в день в течение 3 лет. Через 3 месяца после отмены колхицина количество сперматозоидов нормализовалось. При исследовании побочных эффектов колхицина у 540 пациентов с подагрой изменений фертильного статуса не обнаружено, хотя длительность приема препарата была в среднем 20 лет.
- При ССЛ данных о связи колхицина с патологией спермы больше. Однако считается, что чаще патология спермы при ССЛ связана с развитием такого осложнения, как амилоидоз, когда депозиты амилоидоза обнаруживаются в сосудах яичек.



Colchicum autumnale

- ▶ Несколько острее стоит этот вопрос при болезни Бехчета, при которой высока частота эпидидимита и васкулита, влияющих на сперматогенез. Именно сочетание орхита с приемом колхицина может привести к олиго- или азоспермии. Без наличия органного поражения влияние колхицина мизерно. Иными словами, имеющаяся патология является фактором риска нарушения фертильности в случае лечения колхицином и требует более тщательного мониторинга.
- ▶ Влияние колхицина на женскую фертильность недостаточно прослежено. Считается, что на исход беременности и состояние новорожденных колхицин не оказывает эффекта. В случае неблагоприятных исходов для матерей (их смерть) имели место почечная недостаточность и нефропатия как последствия амилоидоза, а не приема колхицина. В исследовании случай - контроль 36 беременных с ССЛ показаны нормальное течение и исход беременности; на фоне лечения колхицином не было случаев выкидыша.



Colchicum autumnale

Применение при острых микрокристаллических артритах (подагра и пирофосфатная артропатия)

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



Colchicum autumnale

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



Colchicum autumnale

- Колхицин применяется и при другой микрокристаллической артропатии, при которой происходит депонирование кристаллов пирофосфата кальция в фибриновом и гиалиновом хряще. В данном случае особый интерес представляют работы, показавшие способность колхицина тормозить оссификацию и минерализацию.
- Интригующим является то, что впервые это продемонстрировано у больных семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ), принимающих колхицин, у которых не развивалась гетеротопная оссификация после протезирования тазобедренных суставов. В дальнейшем было показано, что колхицин ингибирует *in vitro* пролиферацию остеобластов, значительно уменьшая минерализацию тканей. Такие же данные получены в экспериментах на кроликах. Все это заставляет предполагать, что колхицин может иметь дополнительные преимущества у больных с пирофосфатной артропатией, при которой образуются кристаллы пирофосфата кальция и основные кристаллы кальция, имеющие сродство к гидроксиапатитам «периодическая болезнь»). В отличие от подагры первое применение колхицина при ССЛ относится к 1972 г.. Сегодня низкие дозы колхицина являются стандартом лечения ССЛ (как для предупреждения обострений, так и для длительной терапии с целью профилактики амилоидоза). Однако в 5—10% случаев может отмечаться резистентность, которая в настоящее время преодолевается назначением α -интерферона, талидомида, празозина, этанерцепта. Недавно внедрена новая терапия криопирин-ассоциированных синдромов, в том числе ССЛ (ингибиторы ИЛ 1 и ИЛ). Однако, учитывая низкую стоимость и доказанную эффективность колхицина, вряд ли он будет вытеснен окончательно. Ведь он может полностью подавлять проявления ССЛ или снижать их интенсивность, а отмена колхицина всегда ведет к возобновлению атак ССЛ. Подчеркивается, что на фоне лечения у больных, которым колхицин назначали до появления протеинурии, в последующем не развивался амилоидоз. Ранняя диагностика ССЛ и применение колхицина кардинально изменили длительный прогноз заболевания.



Болезнь Бехчета (ББ)

- Место колхицина в лечении ББ сегодня определено в рекомендациях EULAR, опубликованных в 2008 г. Колхицин рекомендуется применять в дозе 1 – 2 мг/сут для лечения артрита и при узловатой эритеме.
- Первыми о применении колхицина при ББ сообщили японские авторы. Спустя 2 года этими же авторами была показана эффективность колхицина у 66% из 157 больных с глазной патологией. В ряде работ продемонстрирован хороший эффект колхицина в дозе 1,8 мг/сут в отношении большинства других симптомов ББ. Специально следует остановиться на двойном слепом исследовании колхицина при ББ, выполненном турецкими авторами. В 6-месячном контролируемом исследовании показана эффективность колхицина в дозе 1 – 2 мг/сут в отношении узловатой эритемы и суставного синдрома. Кроме того, колхицин снижает частоту язв гениталий, особенно у женщин с ББ. Афтозный стоматит при ББ нередко приходится дифференцировать с идиопатической формой рецидивирующего афтозного стоматита. Колхицин применяется при обеих формах, отличающихся тяжестью. Так, недавно опубликованы результаты 4-летнего открытого исследования: положительный эффект получен у 9 из 10 больных, при этом у 4 - достигнута полная ремиссия.
- Есть данные о применении колхицина при лейкокластическом васкулите. Однако в вышедших в 2009 г. рекомендациях по лечению васкулитов колхицин не упоминается, что закономерно связано с появлением новых препаратов и уровнем их доказательной базы.



Colchicum autumnale

Идиопатический перикардит

- ▶ Колхицин применяется и в других областях. За последние годы накоплены данные об успешном применении колхицина при рецидивирующем перикардите. Впервые эффект колхицина был показан в 1990 г. у 9 больных, у которых в течение 2 лет после лечения не наблюдалось рецидивов перикардита. В многоцентровом международном исследовании продемонстрирована высокая эффективность колхицина в дозе 1 мг/сут у больных с рецидивами перикардита: безрецидивный период был в 6 раз дольше, чем до лечения. Целый ряд исследований с высоким уровнем доказательности привели к включению колхицина в рекомендации Европейского общества кардиологов при рецидивирующем перикардите.
- ▶ В недавно опубликованных работах показан эффект колхицина и при некоторых редких заболеваниях, например инкапсулированном перитонеальном склерозе (ИПС) – серьезном осложнении длительного перитонеального диализа. Учитывая антифиброзный эффект колхицина, авторы установили, что колхицин, применяемый в течение 3 нед у крыс с экспериментально вызванным фиброзом, заметно уменьшал воспаление, клеточную инфильтрацию и васкуляризацию по сравнению с таковыми у контрольных крыс, не получающих препарат. Эти результаты позволили предположить, что колхицин может быть эффективным и у пациентов с ИПС.



Colchicum autumnale

Использование колхицина с целью вторичной профилактики ИБС

- Известно, что подавление функции нейтрофилов может приводить к снижению риска развития нестабильного состояния атеросклеротической бляшки, а, следовательно, и к снижению риска прогрессирования заболевания ИБС.
- Поскольку колхицин обладает противовоспалительными свойствами, включающими подавление функции нейтрофилов, в 2013 г. было проведено исследование LoDoCo, в ходе которого оценивалась эффективность низких доз препарата у больных со стабильным течением ИБС. В этом исследовании пациенты с ангиографически доказанной стабильной ИБС на протяжении 2-х лет принимали колхицин в дозе 0,5 мг/сут в дополнение к стандартной терапии статинами и другими средствами, применяемыми с целью вторичной профилактики заболевания. Результаты этой работы продемонстрировали достоверное снижение частоты развития комбинированной конечной точки (острый коронарный синдром, остановка сердца, ишемический инсульт) на фоне приёма колхицина.



Использование колхицина в лечении инфаркта миокарда

- Известно, что в генезе повреждений миокарда различной этиологии определённую роль играет воспаление. Так, в ряде исследований было установлено, что одной из причин функциональной недостаточности кардиомиоцитов являются дегенеративные изменения их сократительного аппарата вследствие текущего воспалительного процесса. Существуют данные, что провоспалительные пусковые механизмы играют значительную роль и в патогенезе инфаркта миокарда (ИМ). Имеются наблюдения, что даже в условиях реперфузии миокард у больных, страдающих ИМ с подъёмом сегмента ST (ИМпST), также повреждается в результате активации воспалительного процесса и оксидантного стресса, которые развиваются сразу же после восстановления кровотока в инфаркт-зависимой коронарной артерии.



Colchicum autumnale

Использование колхицина в лечении инфаркта миокарда

- ▶ В свете этих данных пристальное внимание привлекают опубликованные в журнале «Circulation» результаты крупного пилотного исследования, цель которого заключалась в проверке гипотезы, что курс лечения колхицином может привести к снижению зоны повреждения миокарда при его ишемическом повреждении. Результаты исследования показали снижение относительного размера инфарктной зоны у больных, получавших колхицин (13% и 19,8%, соответственно, $p=0,034$), что свидетельствует о потенциальном положительном влиянии препарата.
- ▶ Интересно, что ещё в 2012 г, другими исследователями было отмечено, что приём колхицина с целью лечения подагры сопровождался снижением риска развития ИМ (1,2% и 2,6%, соответственно, $p=0,03$). Поскольку роль воспалительного ответа особо значима в момент образования бляшки или её дестабилизации, а не после разрыва, то, по-видимому, имеет смысл назначать колхицин в период острой ишемии и повреждения миокарда или же с целью вторичной профилактики.



Colchicum autumnale

Использование колхицина для профилактики рецидива фибрилляции предсердий

- ▶ С целью изучения эффективности применения колхицина для профилактики рецидива ФП после изоляции легочных вен недавно было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Результаты этой работы свидетельствовали о статистически значимом снижении риска развития рецидива ФП в ранние сроки после выполнения аблации при использовании низкой дозы колхицина в течение 3 мес., что авторы связали со снижением концентрации СРБ и интерлейкина-6. В дальнейшем этой же группой интервенционных кардиологов было проведено исследование 5А, в котором единственным предиктором 6-месячного периода без рецидивов ФП было отсутствие ранних (< 6 недель) рецидивов аритмии после выполнения катетерной аблации. В этом исследовании колхицин также снизил риск развития аритмии.
- ▶ Помимо противовоспалительного эффекта, положительно влияющего на сохранение синусового ритма, колхицин, по-видимому, имеет и другие механизмы, играющие важную роль в снижении риска развития рецидивов ФП.



Colchicum autumnale

Колхицин в лечении хронической сердечной недостаточности

- Известно, что активация воспалительных процессов играет немаловажную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), усиливая апоптоз клетки, вызывая её дисфункцию и фиброз. В связи с этим появляются гипотезы о возможной эффективности препаратов, обладающих противовоспалительным действием в лечении таких больных. В частности, недавно завершилось одноцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовали пациенты со стабильной ХСН и нормальной систолической функцией ЛЖ. В этой работе больным на протяжении 6 мес. в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности назначали колхицин в дозе 0,5 мг 2 р/сут или плацебо. Результаты исследования показали, что на фоне приёма препарата достоверно больше снизились уровни СРБ и интерлейкина-6, однако существенной разницы в функциональном статусе пациентов не наблюдалось. При этом следует отметить, что приём колхицина не сопровождался развитием каких-либо серьёзных осложнений.
- Можно утверждать, что изучение влияния колхицина на течение различной кардиоваскулярной патологии привлекает всё больше и больше внимания исследователей. В дополнение к уже существующим показаниям к назначению этого препарата открываются новые потенциальные возможности его использования. Однако для оценки эффективности, а главное - безопасности длительного применения колхицина необходимо проведение дальнейших исследований.

Colchicum autumnale

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



Colchicum autumnale

