

## **ΚΟΛΧΙΚΙΝΗ και ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Η κολχικίνη είναι το πιο παλιό φάρμακο που έχει δοθεί για τη θεραπεία της οξείας κρίσης ουρικής αρθρίτιδας καθώς και στη νόσο Αδαμαντιάδη-Bechet. Άλλες χρήσεις της κολχικίνης είναι στη θεραπεία της οξείας περικαρδίτιδας και στην πρόληψη των υποτροπών αυτής καθώς και στον οικογενή μεσογειακό πυρετό. Προέρχεται από το φυτό *φθινοπωρινό κρινάκι* (*Colchicum autumnale*) και λαμβάνεται μόνο από το στόμα.

### **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ**

Η κολχικίνη φαίνεται να αναστέλλει πολλαπλούς προφλεγμονώδεις μηχανισμούς, διευκολύνοντας παράλληλα την αύξηση των επιπέδων αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών. Εκτός από την αναστολή της μίτωσης, η κολχικίνη αναστέλλει την κινητικότητα και τη δραστηριότητα των ουδετερόφιλων, οδηγώντας σε αντιφλεγμονώδη δράση, η οποία είναι αποτελεσματική στην αναστολή ή πρόληψη της φλεγμονής.

### **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**

Η κολχικίνη έχει πολύ στενό θεραπευτικό παράθυρο και η χορήγησή της πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και σε άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, όπου οι δόσεις θα πρέπει να είναι μειωμένες. Περίπου **10-20%** της δόσης κολχικίνης απεκκρίνεται αμετάβλητο από τα νεφρά και δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. ενώ η χρήση της σε σοβαρή ηπατική νόσο θα πρέπει να αποφεύγεται.

Προσοχή απαιτείται σε άτομα μεγαλύτερα των **70 ετών** και σε εκείνα με σωματικό βάρος **<70 κιλών**, όπου απαιτείται υποδιπλασιασμός της δόσης (0.5mg άπαξ ημερησίως). Διόρθωση της δόσης απαιτείται σε κάθαρση κρεατινίνης <50ml/min.

### **Η κολχικίνη συνιστάται να μην χορηγείται στις κάτωθι περιπτώσεις:**

- Φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα), χρόνια διάρροια ή δυσσαπορρόφηση
- Προϋπάρχουσα προοδευτική νευρομυϊκή νόσο
- Σπειραματική διήθηση (eGFR) < 30 mL/min
- Σοβαρή ηπατική νόσο
- Έγκυμοσύνη ή θηλασμό ή πιθανότητα εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου
- Ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης ή σημαντική ευαισθησία στην κολχικίνη

- Ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία για καρκίνο
- Ασθενείς που λαμβάνουν μακρολίδη, κυκλοσπορίνη ή βεραπαμίλη

### **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Το προφίλ ασφάλειας της κολχικίνης είναι καλά τεκμηριωμένο, όταν χρησιμοποιείται βραχυπρόθεσμα (<5 εβδομάδες), ωστόσο είναι λιγότερο γνωστό όταν το φάρμακο χρησιμοποιείται για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα ή/και όταν συγχορηγείται με άλλα φάρμακα, καρδιαγγειακά ή μη.

Η κολχικίνη υφίσταται κυρίως ηπατικό μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Ακολουθεί ηπατοχολική απέκκριση. Επιπλέον, περίπου το **10-20%** του φαρμάκου αποβάλλεται δια των νεφρών μέσω του μεταφορέα εκροής P-gp ATP. Ακόμη το σύστημα P-gp ρυθμίζει τη συγκέντρωση της κολχικίνης στο πλάσμα τροποποιώντας τη γαστρεντερική απορρόφηση της. Άρα, φάρμακα που αναστέλλουν ή επάγουν τα συστήματα CYP3A4 και P-gp, μπορούν αντίστοιχα να αυξήσουν ή να μειώσουν τα επίπεδα κολχικίνης στο πλάσμα.

Πολλά καρδιαγγειακά φάρμακα αλληλεπιδρούν με το CYP3A4 και/ή το σύστημα εκροής P-gp, γι' αυτό θα πρέπει να γίνει προσεκτική εκτίμηση τους πριν τη συνταγογράφηση της κολχικίνης. Αυτό είναι σημαντικό, καθώς οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μπορεί να οδηγήσουν είτε σε πρώιμη διακοπή της θεραπείας είτε σε τοξικότητα.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες δράσεις της κολχικίνης είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές (**10- 15%**), η διάρροια σε ποσοστό **~7-10%**, η αναστρέψιμη αύξηση των τρανσαμινασών (**~2%**), η τριχόπτωση και σπανιότερα η μυοπάθεια και οι αιματολογικές δυσκρασίες.

Η μακροχρόνια έκθεση στην κολχικίνη μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα, ιδιαίτερα στο μυελό των οστών, στα νεφρά και στο νευρικό σύστημα. Οι επιπτώσεις της τοξικότητας από μακροχρόνια λήψη κολχικίνης περιλαμβάνουν ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία, χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, απλαστική αναιμία, αλωπεκία, εξάνθημα, πορφύρα, φυσαλιδώδη δερματίτιδα, νεφρική βλάβη, ανουρία, περιφερική νευροπάθεια και μυοπάθεια.

Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό *αντίδοτο* για την κολχικίνη, αλλά σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας χρησιμοποιείται υποστηρικτική αγωγή.

Θάνατοι έχουν προκληθεί από την τοξικότητα της κολχικίνης είτε από υπερβολική δόση είτε από θεραπευτική δόση, πιθανόν λόγω

συγχορήγησης με άλλα φάρμακα, τα οποία μειώνουν την αποβολή της κολχικίνης ή/και αυξάνουν τα επίπεδά της στο πλάσμα.

## **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ με ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

### **Αντιαιμοπεταλιακά**

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη ή η πρασουγρέλη (Effient) θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε τοξικότητα μέσω φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με την κολχικίνη. Η ασπιρίνη επάγει το σύστημα P-gp (άρα θα μπορούσε να μειώσει τα επίπεδα κολχικίνης), η κλοπιδογρέλη είναι μόνο ένα υπόστρωμα αυτού (άρα ουδέτερη επίδραση), ενώ η πρασουγρέλη δεν αλληλεπιδρά με το σύστημα εκροής. Άρα για τα τρία αυτά φάρμακα δε χρειάζεται να γίνει καμία αλλαγή. όταν συγχορηγούνται με κολχικίνη είτε σε μονό είτε σε διπλό αντιαιμοπεταλιακό σχήμα. Αντίθετα, η **τικαγρελόρη (Brilique)** αναστέλλει μετρίως το σύστημα P-gp με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, με ενδεχόμενο η τικαγρελόρη να προκαλέσει αύξηση των συγκεντρώσεων της κολχικίνης.

*Επομένως, στους COVID-19 ασθενείς, που λαμβάνουν τικαγκρελόρη και τίθεται η ένδειξη χορήγησης κολχικίνης, προτείνεται:*

1. Είτε να αντικαθίσταται η τικαγκρελόρη με πρασουγκρέλη ή κλοπιδογρέλη, αν ο θεράπων καρδιολόγος συναινεί.
2. Είτε να συνεχίζεται η τικαγκρελόρη, αλλά ο ασθενής να παρακολουθείται στενά για εμφάνιση σημείων-συμπτωμάτων-εργαστηριακών ευρημάτων συμβατών με υπερδοσολογία κολχικίνης (π.χ. γαστρεντερικές διαταραχές, λευκοπενία / θρομβοπενία κλπ).

Όσον αφορά στη συνέχιση/χρήση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς COVID-19, ακολουθούν τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (κλινικό σύνδρομο, χρονικό διάστημα από τοποθέτηση stent, πολυπλοκότητα αγγειοπλαστικής, αιμορραγικός κίνδυνος, αιμοπετάλια: **>50.000/μL**, *συνέχιση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής*, **25.000-50.000/μL** *μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή*, **<25.000/μL** *διακοπή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής*).

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα δε βοηθούν στη θρομβοπροφύλαξη και συνεπώς στους ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να δοθεί

αντιθρομβωτική αγωγή (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους [LMWH], κλασική ηπαρίνη), για τη θρομβοπροφύλαξη σε όσους ενδείκνυται.

### **Αντιπηκτικά**

Τα **κουμαρινικά** αντιπηκτικά είναι ταυτόχρονα υπόστρωμα και αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P-gr και θα μπορούσαν να αυξήσουν τα επίπεδα κολχικίνης στο πλάσμα. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς συνιστάται η διακοπή αυτών και η αντικατάστασή τους με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) σε θεραπευτική δόση, ενώ στους ασθενείς που παραμένουν στο σπίτι χρειάζεται μείωση της δόσης της κολχικίνης και στενότερη παρακολούθηση του ασθενούς ή διακοπή του κουμαρινικού αντιπηκτικού (εφόσον χορηγείται για μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή) και αντικατάστασή του με νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό (**DOACs**). Εννοείται ότι σε ασθενείς με μηχανική βαλβίδα καρδιάς, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, θρομβοφιλία κλπ, δε μπορεί να γίνει αυτή η αντικατάσταση.

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (Xarelto, Eliquis, Pradaxa) είναι μόνο υπόστρωμα του συστήματος P-gr χωρίς να προκαλούν αναστολή αυτού και δε χρειάζεται καμία αλλαγή στο θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς.

### **Στατίνες**

Η χρησιμότητα των στατινών στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι τεκμηριωμένη. Η **ατορβαστατίνη** είναι γνωστός ισχυρός αναστολέας του συστήματος P-gr και αλληλεπιδρά επίσης με το σύστημα CYP3A4. Η **σιμβαστατίνη** και η **λοβαστατίνη** αλληλεπιδρούν επίσης με το CYP3A4, ενώ η λοβαστατίνη προκαλεί και αναστολή της P-gr. Η **πραβαστατίνη** αναστέλλει το σύστημα P-gr χωρίς αλληλεπίδραση με το CYP καθώς αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς. Υπάρχουν αναφορές μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης σε συγχορήγηση της ατορβαστατίνης, φλουβαστατίνης, λοβαστατίνης, πραβαστατίνης, σιμβαστατίνης με κολχικίνη. Παρομοίως, η **γεμφιπροζίλη** και η **φenoφιμπράτη** μπορεί να ενισχύσουν τις μυοπαθητικές δράσεις της κολχικίνης. Αντιθέτως, η **ροσουβαστατίνη** και η **φλουβαστατίνη** δεν αλληλεπιδρούν με το CYP3A4 ή το P-gr, γεγονός που θεωρητικά τις καθιστά ασφαλέστερες επιλογές για συγχορήγηση με κολχικίνη από φαρμακοδυναμική άποψη.

*Έτσι η κολχικίνη μπορεί να συγχωρηγηθεί με ροσουβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πιταβαστατίνη και πραβαστατίνη, όταν ενδείκνυται κλινικά.*

Χρειάζεται μείωση της δόσης της κολχικίνης (δόσεις εφόδου έως 0,6 - 1,2 mg και δόσεις συντήρησης 0,3 - 0,6 mg ημερησίως) όταν συγχωρηγείται με **ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη** ή παρουσία **νεφρικής ανεπάρκειας με οποιαδήποτε στατίνη**. Γενικά, για οποιαδήποτε στατίνη που συγχωρηγείται με κολχικίνη, απαιτείται εγρήγορση για την πρώιμη διάγνωση μυοπάθειας.

### **Ανταγωνιστές Διαύλων Ασβεστίου**

Η **βεραπαμίλη** και η **διλτιαζέμη** είναι τα πιο μελετημένα φάρμακα όσον αφορά την αλληλεπίδραση με την κολχικίνη, καθώς και τα δύο φάρμακα αναστέλλουν τα συστήματα CYP3A4 και P-gr. Υπάρχουν αναφορές νευρομυϊκής τοξικότητας όταν αυτά τα φάρμακα συγχωρηγούνται με κολχικίνη. Επομένως συνιστάται μείωση της δόσης της κολχικίνης, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βεραπαμίλη (ίσως αποτελεί και απόλυτη αντένδειξη) ή διλτιαζέμη. Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου ως κατηγορία φαρμάκων φαίνεται να έχουν παρόμοιες ανασταλτικές ιδιότητες της P-gr. Η **νικαρδιπίνη και η βεραπαμίλη** είναι ισχυροί αναστολείς της P-gr, ενώ η διλτιαζέμη και η νιφεδιπίνη προκαλούν ασθενέστερη αναστολή.

### **Αναστολείς συστήματος Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης**

Η **λοσαρτάνη** προκαλεί μία ασθενή αναστολή του συστήματος P-gr και έχει μόνο μία μικρή συγγένεια με το σύστημα CYP3A4. Δεν υπάρχουν κλινικές αναφορές τοξικότητας, όταν η λοσαρτάνη συγχωρηγείται με κολχικίνη. Ωστόσο, η **βαλσαρτάνη** και η **καντεσαρτάνη** θεωρούνται ασφαλέστερες επιλογές καθώς δε μεταβολίζονται μέσω της οδού του CYP.

Όσον αφορά στους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I (ACE I), υπάρχουν μόνο φαρμακοδυναμικά δεδομένα για την **καπτοπρίλη**, η οποία ορίζεται ως ασθενής αναστολέας της P-gr.

*Γενικά δε φαίνεται να υφίσταται ιδιαίτερο πρόβλημα από τη συγχωρήγηση των φαρμάκων αυτών με την κολχικίνη.*

### **β-Αναστολείς**

Η καρβεντιλόλη, η βισοπρολόλη και η προπανολόλη είναι ισχυροί αναστολείς της P-gp, ενώ η μετοπρολόλη και η ατενολόλη δεν αλληλεπιδρούν με το σύστημα.

### **Άλλα Φάρμακα**

Η αμιωδαρόνη και η δρονεδαρόνη θεωρούνται ισχυροί αναστολείς της P-gp. Αντιθέτως, η σοταλόλη δεν αναστέλλει το σύστημα P-gp.

Η ρανολαζίνη, ένας αναστολέας του CYP3A4 και της P-gp, μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κολχικίνη.

Η διγοξίνη έχει συσχετισθεί με περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης, όταν χρησιμοποιείται μαζί με κολχικίνη.

Συντάκτης των οδηγιών **ΚΟΛΧΙΚΙΝΗ και ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ** εκ μέρους της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας:

**Δρ. Νικόλαος Β. Καυκάς MD, FESC**

**Επεμβατικός Καρδιολόγος**

**Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής ΓΝΑ ΚΑ**

**Μέλος ΔΣ Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας**