

NOVÉ MOŽNOSTI FARMAKOTERAPIE KOLCHICÍNOM V SEKUNDÁRNEJ KARDIOVASKULÁRNEJ PREVENCII

New Possibilities of Colchicine Pharmacotherapy in Secondary Cardiovascular Prevention

Peter JACKULIAK¹, Ján KYSELOVIČ¹, Andrea GAŽOVÁ², Lucia MISTRÍKOVÁ³, Patrik VALENT¹, Juraj PAYER¹, Andrej DUKÁT¹

¹V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., FEFIM

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. M. Wawruch, PhD.

³Klinika kardiovaskulárnej chirurgie VUSCH v Košiciach, prednosta doc. MUDr. A. Kolesár, PhD, MPH

Abstrakt

Súčasný pohľad na proces aterosklerózy podlieha v poslednom období významným zmenám. Najzásadnejšou zmenou je rozpoznanie vplyvu zápalu, ako vedúceho faktora rozvoja a progresie kardiovaskulárnych ochorení. Zápalová cesta je dnes spolu s konvenčnými rizikovými faktormi základným patofyziologickým substrátom pre uvedené základné ochorenie. Sledované biomarkery, ako hsCRP a IL-6 sa ukázali citlivými pre určenie rizikového pacienta vo viacerých klinických štúdiách, ktoré dnes predstavujú miesto cielej farmakoterapie. Ich ovplyvnenie vedie k zníženiu závažných kardiovaskulárnych príhod aj mortality. V tomto kontexte sa ukázala liečba kolchicínom účinná a bezpečná v dnešnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení (tab. 3, lit. 20). Text v PDF www.lekarskyobzor.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: kardiovaskulárne ochorenia, zápal, kolchicín, liečba.

Lek Obz 2024, 73 (11): 415-417

Abstract

Our current view on atherothrombotic process has been changed recently, primarily due to the recognition of the role of inflammation in cardiovascular prognosis. Inflammation, alongside conventional risk factors, is the main pathophysiological substrate for atherothrombosis.

Biomarkers such as hsCRP and IL-6 have proven useful in identifying patients at risk in several clinical studies and highlight opportunities for targeted pharmacotherapy. Their control leads to the reduction of major cardiovascular events and mortality. Therapy with colchicine is effective and safe in our current cardiovascular preventive approaches (Tab. 3, Ref. 20). Text in PDF www.lekarskyobzor.sk.

KEY WORDS: cardiovascular diseases, inflammation, colchicine, therapy.

Lek Obz 2024, 73 (11): 415-417

Úvod

Kardiovaskulárne a onkologické ochorenia predstavujú v súčasnosti najzávažnejší problém súčasnej medicíny v spoločnosti. Posledné desaťročia definovali ako jeden zo základných patofyziologických kauzálnych príčin systémový zápal. Tento faktor je zodpovedný za rozvoj a progresiu uvedených nozologických jednotiek. Vzájomné spolupôsobenie konvenčných rizikových faktorov a zápalu predstavuje u daného pacienta veľmi vysoké pripočítateľné riziko a podieľa sa aj na ich zvýšenej mortalite.

V medicíne dôkazov bolo realizovaných viacero klinických štúdií, ktoré sledovali možnosti ovplyvnenia systémového zápalu a aterosklerózy u vysokorizikových pacientov. Realizované randomizované kontrolované štúdie sú rozobrané v tohoročnom publikovanom prehľade (1).

Klinické aspekty

V minulom roku (v júni 2023) inštitúcia FDA (Food and Drug Administration) a nedávno aj Kanadská inšti-

túcia schválili používanie liečby kolchicínom v klinickej praxi ako úplne prvé liečivo s protizápalovej indikácií v kardiovaskulárnej farmakoterapii. V USA bol zavedený komerčný liek kolchicín pod názvom „Lodoco“ v indikácii na zníženie rizika infarktu myokardu, náhlejšej mozgovocievnej príhody, potreby koronárnej revaskularizácie a kardiovaskulárnej mortality u pacientov s prítomnou aterosklerózou, alebo mnohopočetnými rizikovými faktormi kardiovaskulárneho ochorenia. Kolchicín možno podávať v monoterapii, ako aj v kombinovanej liečbe s hypolipidemikom statínom. Tomuto rozhodnutiu predchádzali zistené výsledky v medicíne dôkazov (EBM). Akokoľvek však, aj odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti obsahujú odporúčenie liečby kolchicínom v dávke 0,5 mg denne v sekundárnej kardiovaskulárnej prevencii u pacientov pri nedostatočnej kontrole rizikových faktorov na optimálnej odporúčanej liečbe (2). Uvedené odborné spoločnosti tak iba rešpektovali mnohoročné výsledky sledovaní P.M. Ridkera (autora zavedenia biomarkera hsCRP do klinickej praxi) v otázke systémového zápalu v patogenéze aterosklerózy/ate-

rotrombózy (3, 4). Na základe uvedených zistení boli realizované randomizované klinické štúdie, ktoré testovali priame protizápalové lieky na vrchole v súčasnosti odporúčenej kardiovaskulárnej konvenčnej liečby.

Canakinumab (humánna monoklonálna protilátka) proti interleukínu-1 β viedol k významnému zníženiu koncentrácie hsCRP a IL-6 (interleukínu 6), čo viedlo k zníženiu výskytu závažných kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnej mortality (5). Aj napriek dosiahnutému poklesu mortality na karcinómy, jeho vysoká cena a určité obavy z bezpečnosti (pre výskyt fatálnych infekcií) a nedokázanému vplyvu poklesu celkovej mortality, ďalšie sledovania touto látkou nepokračujú. V súčasnosti sa preto sleduje iná cesta ovplyvnenia interleukínovej cesty pre kardiovaskulárnu prevenciu. Antagonista IL-6 ziltivekimab, ktorý preukázal lepší bezpečnostný efekt ako canakinumab, je v súčasnosti v prebiehajúcom klinickom skúšaní (6).

V klinickom skúšaní bol aj liek metotrexát, ktorý tiež nepreukázal efekt na kardiovaskulárne ochorenie. Liečba viedla k zvýšeniu nežiaducich účinkov (zvýšenie hladín hepatálnych enzýmov a zníženie počtu leukocytov) (7). Napokon bol vybraný lacný a históriou overený klasický protizápalový liek kolchicín v nízkej dávke 0,5 mg denne, ktorý preukázal jednoznačný benefit a viedol k uvedenému schváleniu aj v FDA a aj v Kanade (8). Výsledky základných realizovaných klinických štúdií sú v prehľade uvedené v tabuľkách 1 a 2 (9).

Tabuľka 1. Klinické štúdie s kolchicínom v sekundárnej kardiovaskulárnej prevencii.

Štúdia	Počet pacientov	Primárny cieľ	KV mortalita	Celková mortalita
LoDoCo	282	kompozitný	HR(95%CI neuvedené)	
LoDoCo 2	2762	kompozitný	HR:0,80 (0,44-1,44)	HR:1,21 (0,86-1,71)
COLCOT	2366	kompozitný	HR:0,84 (0,46-1,52)	HR:0,98 (0,64-1,49)
COPS	396	kompozitný	HR:3,09 (0,32-29,71)	HR:8,20 (1,03-65,61)

KV - kardiovaskulárny, HR - hazard ratio, CI - konfidénčné intervaly

Tabuľka 2. Klinické štúdie s kolchicínom pri kardiovaskulárnych ochoreniach.

Indikácia	Počet štúdií	Použitá dávka	Trvanie liečby	Dĺžka sledovania
stabilná ICHS	3	0,5 mg/deň	7 dní - 44 mes.	28 dní - 44 mes.
stabilné chron.SZ	1	0,5 mg/deň	6 mes.	6 mes.
ACS	13	0,5 - 2 mg	1 deň - 22 mes.	5 dní - 22 mes.
kardio-chirurgia	10	0,5 - 2 mg	5 dní - 1 mes.	14 dní - 12 mes.
fibrilácia predsiení	2	1 mg/deň	3 mes.	3 - 15 mes.

ICHS - ischemická choroba srdca, SZ - srdcové zlyhanie, ACS - akútne koronárne syndrómy

Od roku 2000 vieme, že statíny okrem svojej základnej indikácie dokážu aj znižovať cirkulujúce hladiny hsCRP (10, 11). V patofyziológii základného ochorenia majú tieto dva faktory krucálnu úlohu. Nová trieda hypolipidemík - PCSK-9 inhibítorov preukázala veľmi významné zníženie hladín LDL-C, no bez ovplyvnenia hsCRP (12). Navyše post-hoc analýzy ukázali, že napriek liečbe má systémový zápal stále dôležitú prognostickú úlohu dokonca aj u pacientov, ktorí dosiahli liečbou veľmi nízke hodnoty LDL-C (< 20 mg/dl) (13).

V poslednej publikovanej metaanalýze z randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií sa preukázal štatisticky významný pokles výskytu infarktu myokardu, mozgovocievnej príhody a potreby urgentnej koronárnej revaskularizácie pri liečbe kolchicínom: HR: 0,68 (95%CI 0,54 - 0,81) (14).

Z medicíny dôkazov vieme, že cholesterol a zápal predstavujú najdôležitejšie prediktory závažných kardiovaskulárnych príhod. Preto predstavuje liečba statínmi základný pilier liečby u vysokorizikových pacientov. Americká Collaborative analýza z randomizovaných klinických štúdií v roku 2023 ukázala, že u uvedených pacientov na liečbe statínom je hsCRP silnejším prediktorom rizika budúcich závažných príhod a mortality než hladina cholesterolu (hodnotená hladinami LDL-cholesterolu.) V medicíne dôkazov (randomizované kontrolované štúdie: PROMINENT, REDUCE-IT, STRENGTH) v predikcii rizika senzitivita koncentrácií hsCRP preyšuje koncentrácie LDL-cholesterolu, ako vidieť z prehľadu HR rizík v tabuľke 3 (9, 15). Z medicíny dôkazov je to teda veľmi dôležitý výsledok pre našu dennú klinickú prax (16, 17). Potvrzuje už dávnejšie postulovaná koncepcia so zameraním pozornosti na reziduálne kardiovaskulárne riziko pacientov (18).

Tabuľka 3. Senzitivita koncentrácií hsCRP a LDL-C z RCT: PROMINENT, REDUCE-IT a STRENGTH.

hsCRP	
KV príhody	HR:1,31 (95%CI 1,20 - 1,43, p < 0,0001)
KV mortalita	HR:2,68 (95%CI 2,22 - 3,23, p < 0,0001)
celková mortalita	HR:2,42 (95%CI 2,12 - 2,77, p < 0,0001)
LDL-C	
KV príhody	HR:1,07 (95%CI 0,98 - 1,17, p = 0,11)
KV mortalita	HR:1,27 (95%CI 1,07 - 1,50, p = 0,0086)
celková mortalita	HR:1,16 (95%CI 1,03 - 1,32, p = 0,025)

hsCRP - vysokosenzitívny C-reaktívny proteín, LDL-C - nízkodenzitný cholesterol, RCT - randomizované kontrolované štúdie, KV - kardiovaskulárny

Záver

Napriek dlho známym účinkom protizápalovej liečby kolchicínom (obzvlášť u pacientov s dnou a perikarditídou) je táto liečba v reálnej praxi stále málo používaná. V zámorí (USA a Kanada) je tamojšími autoritami v sekundárnej kardiovaskulárnej prevencii indikovaná a schválená, v Európe indikácia takejto liečby kolchicínom je stále off-label. Klinické implikácie v kardiovaskulárnej prevencii preto budú celkom isto vyžadovať po-

stupy aj na ovplyvnenie systémového zápalu pre stále vysoké pretrvávajúce reziduálne riziko u pacientov s dokázaným aterosklerotickým postihnutím (17).

Systémová zápalová reakcia sa môže výraznou mierou podieľať na vzniku a akcelerácii aterosklerotického procesu a následných kardiovaskulárnych komplikácií. Meranie hsCRP je užitočným a citlivým markerom pre diagnostiku systémového zápalu a silným prediktorom rizika závažných kardiovaskulárnych príhod. Pridanie kolchicínu k vyťaženej medikamentózne liečbe s vysokou dávkou statínu môže stabilizovať potenciálne vulnérabilný aterosklerotický plát viac než klasická optimálna liečba (19). Pridanie kolchicínu do štandardnej liečby významne znižuje objem plaku pri CT angiografii, čo je tiež ukazovateľ nestability a prediktor vzniku koronárnej príhody (20). Teda pridanie kolchicínu „on top“ k optimálnej liečbe vysokorizikového pacienta s prítomným aterosklerotickým ochorením môže znížiť celkovú zápalovú záťaž ochorenia, a tým aj znížiť stále vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko. Doterajšie výsledky z medicíny dôkazov kladú kolchicín na rovnaké miesto, ako sú statíny, antihypertenzíva, antidiabetiká, antitrombotiká atď, ako je to obvyklé v reálnom živote u subakútnych / chronických pacientov s aterosklerózou.*

*Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. DUKÁT A, PAYER J, KYSELOVIČ J, KRIŠKA M, BERNADIČ M, DURDÍK Š, ŠIMKO F. Alopurinol ako o potenciálne protektívum u pacientov so srdcovým zlyhávaním? *Lek Obz* 2024, 73: 43 – 48.
2. VISSEREN FLJ, MACH F, SMULDERS YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021, 42: 3227 – 3337.
3. RIDKER PM, BHATT DL, PRADHAN AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet* 2023, 401: 1293 – 1301.
4. RIDKER PM, KOENIG W, KASTELEIN JJ, et al. Has the time finally come to measure hsCRP universally in primary and secondary cardiovascular prevention? *Eur Heart J* 2018, 39: 4109 – 4111.
5. RIDKER PM, EVERETT BM, THUREN T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017, 377 (12): 1119 – 1131.
6. RIDKER PM. From RESCUE to ZEUS: will interleukin-6 inhibition with ziltivekimab prove effective for cardiovascular event reduction? *Cardiovasc Res* 2021, 117 (11): e138 – e140.
7. RIDKER PM, EVERETT BM, PRADHAN A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019, 380 (8): 752 – 762.
8. DUKÁT A, PAYER J, KYSELOVIČ J, DURDÍK Š, BERNADIČ M, ŠIMKO F. Reziduálne zápalové riziko – perspektívny cieľ terapie na zníženie vysokého reziduálneho kardiovaskulárneho rizika. *Lek Obz* 2023, 72 (11–12): 480–482.

9. ALUNNO A, CARUBBI F, FERRI C. Colchicine and cardiovascular prevention. *Eur J Int Med* 2024, 121: 30 – 34.
10. RIDKER PM, RIFAI N, PFEFFER MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentrations of C-reactive protein. *Circulation* 1999, 100: 230 – 235.
11. RIDKER PM, NARULA J. Will reducing inflammation reduce vascular event rates? Editorial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017, doi 10.1016/j.jcmg.2017.10.001.
12. SAHEBKAR A, DIGIOSA P, STAMERRA CA, et al. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. *Br J Clin Pharmacol* 2016, 81: 1176 – 1190.
13. PRADHAN AD, ADAY AW, ROSE LM, RIDKER PM. Residual Inflammatory risk on Treatment With PCSK9 Inhibition and Statin Therapy. *Circulation* 2018, 138: 131 – 140.
14. SAMUEL M, TARDIF JC, BOUABDALLAOUL N, et al. Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Can J Cardiol* 2021, 37: 776 – 785.
15. LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 2021, 592: 524 – 533.
16. OPSTAL TSJ, NIDORF SM, FIOLET ATL, et al. Drivers on mortality in patients with chronic coronary disease in the low-dose colchicine 2-trial. *Int J Cardiol* 2023, 372: 1 – 5.
17. RIDKER PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J* 2016, 37: 1720 – 1722.
18. DUKÁT A. Reziduálne kardiovaskulárne riziko – závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy. *Cardiol* 2008, 17: 229 – 233.
19. MA Z, CHEN J, JIN K, et al. Colchicine and coronary heart disease risk: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Frontiers of Cardiovasc Med* 2022. doi 10.3389/fcmv.2022.947959.
20. van der POL KH, WEVER KE, VERBAKEL M et al. Allopurinol to reduce cardiovascular morbidity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2021, 1 – 19. doi org/10.1371/journal.pone.0260844.

Do redakcie došlo 10. 7. 2024.

Adresa pre korešpondenciu:
Prof. MUDr. A. Dukát, CSc.

V. interná klinika LF UK a UNB
Ružinovská 6

826 06 Bratislava

E-mail: andrej.dukat@fmed.uniba.sk