

SỬ DỤNG COLCHICIN Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH TIM MẠCH DO XƠ VỮA

TÓM TẮT: Colchicin là thuốc đã được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng và được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ FDA chấp thuận cho nhiều chỉ định. Gần đây, colchicin 0,5 mg, với tên thương mại Lodoco, đã được phê duyệt một chỉ định mới vào tháng 6/2023 để giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột quỵ, tái thông mạch vành và tử vong do tim mạch ở bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh tim mạch do xơ vữa (ASCVD) hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Tác dụng chống viêm của colchicin trong việc giảm các biến cố tim mạch ở bệnh nhân mắc ASCVD hoặc bệnh nhân có nguy cơ tiến triển ASCVD đã được nghiên cứu trong nhiều thử nghiệm khác nhau, bao gồm COLCOT, LoDoCo và LoDoCo2.

Xơ vữa động mạch là tình trạng viêm gây ra bởi sự tích tụ cholesterol, chất béo, các chất thải tế bào, canxi và fibrin trong lòng động mạch. Các phương pháp điều trị hiện nay nhằm giảm nguy cơ mắc ASCVD dựa trên việc giảm nồng độ cholesterol từ đó giảm tích tụ cholesterol. Tuy nhiên, tình trạng viêm cũng đóng vai trò quan trọng trong ASCVD và không phụ thuộc vào nồng độ cholesterol. Nội mô bị viêm thu hút sự di chuyển, bám dính và hoạt hoá bạch cầu, chủ yếu là bạch cầu trung tính. Protein phản ứng C (CRP) và interleukin IL-6 là các dấu ấn sinh học gây viêm và có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc các biến cố tim mạch. Vai trò của tình trạng viêm trong việc góp phần gây ra ASCVD đã dẫn đến nhiều nghiên cứu khác nhau để tìm hiểu rằng liệu pháp chống viêm có khả năng cải thiện kết cục tim mạch hay không.

Colchicin lần đầu tiên được phê duyệt vào năm 1961 dưới dạng thuốc chống viêm để điều trị cơn đau do bệnh gút. Năm 2009, một công thức mới với tên thương mại Colcrys đã được FDA phê duyệt để ngăn ngừa các đợt gút cấp cũng như điều trị bệnh sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình (Familial Mediterranean Fever), và thường được kê đơn đường uống với liều 0,6 mg/lần x 2-4 lần một ngày. Vào tháng 6/2023, FDA đã phê duyệt liều thấp colchicin 0,5 mg mỗi ngày (tên biệt dược Lodoco) để giảm các biến cố tim mạch ở những bệnh nhân mắc ASCVD hoặc có nguy cơ tiến triển ASCVD.

Colchicin là một loại thuốc chống viêm đường uống có tác dụng ức chế quá trình trùng hợp β -tubulin thành các vi ống, do đó giảm sự di chuyển, giảm hoạt động bạch cầu trung tính dẫn đến giảm các phản ứng viêm. Colchicin cũng có thể can thiệp vào sự lắp ráp nội bào của phức hợp viêm trong bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân từ đó trung gian giảm kích hoạt IL-1 β . Ngoài ra, colchicin cũng làm giảm protein phản ứng C độ nhạy cao (hs-CRP).

Hướng dẫn của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ năm 2023 về Quản lý bệnh mạch vành mạn tính đã đưa ra khuyến cáo sử dụng colchicin. Ở những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành mạn tính (CCD), có thể cân nhắc bổ sung colchicin để giảm tái phát các biến cố ASCVD (mức độ khuyến cáo 2b¹, mức độ bằng chứng B-R²).

Bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành ổn định vẫn có nguy cơ mắc các biến cố ASCVD nghiêm trọng mặc dù đã áp dụng các biện pháp phòng ngừa thứ phát hiệu quả như thay đổi lối sống và giảm các yếu tố nguy cơ. Khuyến cáo nên sử dụng colchicin ở những bệnh nhân CCD có nguy cơ rất cao mắc các biến cố ASCVD mặc dù đã dung nạp tối đa với liệu pháp điều trị bằng thuốc theo hướng dẫn (guideline-directed medication therapy – GDMT). GDMT bao gồm statin, thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc chẹn beta và thuốc ức chế hệ thống renin-angioten (RAS). Liều khuyến cáo của Lodoco để điều trị CCD là 0,5 mg mỗi ngày dựa trên các thử nghiệm lâm sàng và dự kiến chỉ có biệt dược Lodoco được cấp phép cho chỉ định này.

Lodoco được sử dụng đường uống với liều 0,5 mg một lần mỗi ngày và không phụ thuộc vào bữa ăn. Nhìn chung, thuốc được dung nạp tốt, với hai tác dụng phụ thường gặp nhất là rối loạn tiêu hóa (23%) (bao gồm buồn nôn, nôn và tiêu chảy) và đau cơ (21%). Bệnh nhân không nên sử dụng đồng thời colchicin với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hoặc thuốc ức chế P-glycoprotein (clarithromycin, ketoconazol, hoặc thuốc có chứa ritonavir) do nguy cơ tích lũy colchicin gây ngộ độc, thậm chí đe dọa tính mạng và tử vong. Bệnh nhân bị suy thận (độ thanh thải creatinin <15 mL/phút), suy gan nặng hoặc có rối loạn tạo máu từ trước và bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc nên tránh dùng thuốc.

Một số cảnh báo và thận trọng khác trong quá trình sử dụng colchicin cần phải lưu ý như: thuốc có thể gây suy tủy, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm 3 dòng, thiếu máu bất sản, độc tính thần kinh cơ và tiêu cơ vân. Sử dụng đồng thời với các thuốc như thuốc ức chế CYP3A4 hoặc ức chế P-gp như clarithromycin, ketoconazole, hoặc các thuốc chứa ritonavir), có thể làm giảm chuyển hóa của colchicin, tăng nguy cơ ngộ độc colchicin. Việc sử dụng đồng thời colchicin và thuốc ức chế HMG-CoA reductase, gemfibrozil và fenofibrat hoặc cyclosporin có thể dẫn tới nguy cơ tiến triển bệnh cơ. Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận sử dụng thuốc cũng làm tăng nguy cơ gặp các phản ứng bất lợi. Các triệu chứng đường tiêu hóa thường là dấu hiệu đầu tiên của ngộ độc colchicin và cần được đánh giá kịp thời. Nguy cơ gây vô sinh của colchicin ở nam giới trong độ tuổi sinh sản là rất hiếm và có thể hồi phục được.

Bảng 1: Tóm tắt các tương tác thuốc thường gặp với Lodoco

Tương tác	Hậu quả	Khuyến cáo
Thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ: clarithromycin, itraconazol, ketoconazol, thuốc chứa ritonavir, voriconazol)	Làm tăng đáng kể nồng độ colchicin trong huyết tương	Chống chỉ định dùng đồng thời

Tương tác	Hậu quả	Khuyến cáo
Thuốc ức chế trung bình CYP3A4 (ví dụ: diltiazem, erythromycin, fluconazol, verapamil)	Nguy cơ gia tăng đáng kể nồng độ colchicin trong huyết tương	Theo dõi các dấu hiệu ngộ độc colchicin Tránh sử dụng ở những bệnh nhân suy gan, suy thận
Nước ép bưởi chùm	Tăng nguy cơ phơi nhiễm với colchicin	Tránh uống nước ép bưởi chùm khi sử dụng Lodoco
Thuốc ức chế P-gp (ví dụ: cyclosporin, ranolazin)	Nguy cơ gia tăng đáng kể nồng độ colchicin trong huyết tương	Chống chỉ định dùng đồng thời
Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (statin) và các thuốc hạ lipid máu khác (gemfibrozil và fibrat)	Tương tác PK/PD có thể gây tiến triển bệnh cơ và tiêu cơ vân (thậm chí gây tử vong)	Theo dõi các dấu hiệu/triệu chứng đau cơ
Digoxin	Cơ chất của P-gp, đã có các báo cáo về tiêu cơ vân	Theo dõi các dấu hiệu/triệu chứng đau cơ
Ethinyl estradiol và norethindron	Có thể gây ra các tác dụng phụ như tiêu chảy, buồn nôn, đau bụng trên và đổ mồ hôi lạnh	Thận trọng khi kê đơn và theo dõi các tác dụng phụ của thuốc

Bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành ổn định vẫn tiếp tục có nguy cơ mắc các biến cố ASCVD nghiêm trọng mặc dù đã áp dụng các chiến lược phòng ngừa thứ phát hiệu quả, như thay đổi lối sống và giảm yếu tố nguy cơ.

LÝ DO

Thử nghiệm CANTOS

Thử nghiệm CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) là một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược nhằm điều tra việc sử dụng canakinumab ở những bệnh nhân ASCVD nguy cơ cao sống sót sau nhồi máu cơ tim. Tiêu chí chính của nghiên cứu là nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc tử vong do tim mạch. Canakinumab là một kháng thể đơn dòng kháng IL-1 β ở người, được FDA phê duyệt để điều trị bệnh viêm khớp thiếu niên tự phát và bệnh Still. Thử nghiệm này đánh giá xem liệu cơ chế giảm viêm mà không làm giảm nồng độ lipid máu có thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch hay không. Đối tượng tham gia nghiên cứu là các bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, có nồng độ hs-CRP $\geq$ 2mg/dL và bị nhồi máu cơ tim trong vòng 30 ngày trước đó. Bệnh nhân được ngẫu nhiên sử dụng canakinumab 50 mg, 150mg, 300 mg hoặc giả dược. Chế độ liều dùng canakinumab 50mg, 150mg và giả dược là một lần mỗi 3 tháng sử dụng đường tiêm dưới da; liều 300mg được dùng mỗi 2 tuần cho 2 liều đầu, sau đó là một lần mỗi 3 tháng.

Nhìn chung, thử nghiệm CANTOS đã chỉ ra rằng canakinumab 150 mg tiêm dưới da mỗi 3 tuần giúp giảm các biến cố tim mạch nghiêm trọng so với giả dược mà không phụ thuộc vào việc giảm nồng độ lipid. Tỷ lệ mắc nhồi máu cơ tim, đột quỵ, hoặc tử vong do tim mạch trong thời gian theo dõi 3,7 năm là 4,50 biến cố/100 người - năm trong nhóm giả dược; 4,11 biến cố/100 người - năm trong nhóm dùng canakinumab 50mg (HR 0,93; 95%CI 0,80-1,07; p= 0,30); 3,89 biến cố/100 người - năm trong nhóm dùng canakinumab 150mg (HR 0,85; 95%CI 0,74-0,98; p= 0,02075 với ngưỡng giá trị p là 0,02115) và 3,90 biến cố/100 người - năm ở nhóm dùng 300 mg (HR 0,86; 95%CI 0,75-0,99; p = 0,031, với ngưỡng giá trị p là 0,01058). Mặc dù đã có những kết quả tích cực từ nghiên cứu này, FDA vẫn không chấp thuận canakinumab cho chỉ định CVD vì thuốc này có liên quan đến tỷ lệ nhiễm trùng gây tử vong cao hơn so với giả dược (tỷ lệ mắc bệnh, 0,31 so với 0,18 biến cố/100 người - năm; P= 0,02). Tuy nhiên, kết quả của thử nghiệm này đã cung cấp bằng chứng mạnh mẽ về kết quả chống viêm trong điều trị ASCVD và dẫn đến khả năng colchicin được nghiên cứu cho những kết quả tương tự ở các thử nghiệm sau này.

Thử nghiệm COLCOT

Nghiên cứu về hiệu quả và an toàn của Colchicin liều thấp sau nhồi máu cơ tim (COLCOT) là thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, khảo sát việc sử dụng colchicin 0,5mg mỗi ngày trong vòng 30 ngày ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim. Tổng cộng 4.745 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: 2.366 bệnh nhân sử dụng colchicin và 2.379 bệnh nhân sử dụng giả dược. Nghiên cứu này được thực hiện tại 167 trung tâm ở 12 quốc gia từ tháng 12/2015 đến tháng 8/2018 với thời gian theo dõi trung bình là 22,3 tháng. Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân từ 18 tuổi, bị nhồi máu cơ tim trong vòng 30 ngày trước đó, đã tiến hành thủ thuật tái thông mạch máu qua da theo kế hoạch và được điều trị theo hướng dẫn quốc gia (liệu pháp kháng tiểu cầu, statin, thuốc ức chế RAS, và thuốc chẹn beta). Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 60,6 tuổi, 19,2% là phụ nữ và 72,5% là người da trắng. Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu là trung bình sau 13,5 ngày kể từ khi bị nhồi máu cơ tim và 93,0% bệnh nhân đã được can thiệp mạch vành qua da. Tổng cộng có 98,8% bệnh nhân đang dùng aspirin, 97,9% dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu khác và 99,0% dùng statin.

Tiêu chí chính là tử vong do nguyên nhân tim mạch, ngừng tim hồi sức (resuscitated cardiac arrest), nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc nhập viện khẩn cấp do đau thắt ngực cần phải tái thông mạch vành xảy ra ở 131 bệnh nhân (5,5%) trong nhóm colchicin và 170 (7,1%) trong nhóm giả dược (HR 0,77; 95%CI 0,61-0,96; p = 0,02). Nhìn chung, ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim gần đây, sử dụng colchicin 0,5 mg mỗi ngày làm giảm đáng kể nguy cơ tiến triển các biến cố tim mạch do thiếu máu cục bộ so với giả dược. Các đặc tính chống viêm tích cực của colchicin liều thấp được báo cáo trong thử nghiệm này đã dẫn đến các nghiên cứu sâu hơn, bao gồm LoDoCo và LoDoCo2.

Thử nghiệm LoDoCo và LoDoCo2

Nghiên cứu sử dụng Colchicin ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành mạn tính (LoDoCo) là một thử nghiệm nhả mở được tiến hành trên 532 bệnh nhân, trong đó 270 bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên colchicin 0,5 mg và 250 bệnh nhân dùng giả dược. Thử nghiệm LoDoCo cho thấy những bệnh nhân dùng 0,5 mg colchicin mỗi ngày có nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch cấp tính thấp hơn so với nhóm dùng giả dược. Tiêu chí chính của thử nghiệm LoDoCo là tổng hợp tỷ lệ mới mắc của hội chứng vành cấp (ACS), ngừng tim ngoài bệnh viện (out-of-hospital cardiac arrest) hoặc đột quỵ thiếu máu cục bộ không có nguồn gốc từ tim (noncardioembolic ischemic stroke) và xảy ra ở 15/282 bệnh nhân (5,2%) dùng colchicin và 40/250 bệnh nhân (16%) trong nhóm dùng giả dược (HR 0,33; 95%CI 0,18-0,59, $p < 0,001$). Nhìn chung, thử nghiệm LoDoCo đã kết luận rằng colchicin 0,5 mg mỗi ngày, cùng với statin và các liệu pháp phòng ngừa thứ phát tiêu chuẩn khác, có hiệu quả trong việc ngăn ngừa các biến cố tim mạch ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành ổn định. Kết quả của thử nghiệm LoDoCo đã dẫn đến thử nghiệm LoDoCo2.

LoDoCo2 là một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược nhằm đánh giá hiệu quả của colchicin ở người lớn mắc hội chứng vành mạn. Tổng cộng có 5.522 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, với 2.762 ở nhóm colchicin và 2.760 ở nhóm giả dược, được tiến hành tại 33 trung tâm ở Úc và Hà Lan. Thử nghiệm diễn ra từ tháng 8/2014 đến tháng 12/2018, và theo dõi trong thời gian 28,6 tháng. Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân từ 35 - 82 tuổi ổn định về mặt lâm sàng trong ít nhất 6 tháng được chẩn đoán mắc bệnh mạch vành thông qua chụp mạch vành, chụp CT động mạch và quét canxi mạch vành (coronary artery calcium - CAC) với điểm vôi hoá Agatston ≥ 400 . Tiêu chí loại trừ là phụ nữ có dự định mang thai, đang mang thai, hoặc đang cho con bú, bệnh nhân suy thận với creatinin huyết thanh > 150 mg/dL hoặc độ lọc cầu thận ước tính < 50 mL/phút/1,73m², phân độ suy tim theo NYHA ≥ 3 , bệnh van tim ở mức độ trung bình hoặc nặng có thể cần can thiệp, bệnh nhân hạn chế vận động hoặc suy nhược hoặc tuổi thọ dự kiến kéo dài ít hơn 5 năm, viêm dây thần kinh ngoại biên, viêm cơ, nhạy cảm cơ rõ rệt với statin, cần điều trị bằng colchicin dài hạn, hoặc tham gia vào một thử nghiệm khác.

Thử nghiệm có giai đoạn bắt đầu (run-in period) trong đó bệnh nhân được dùng colchicin nhả mở 0,5 mg mỗi ngày trong 1 tháng. Nếu bệnh nhân dung nạp colchicin mà không xuất hiện các tác dụng phụ không chấp nhận được, bệnh nhân được ngẫu nhiên dùng colchicin 0,5 mg mỗi ngày hoặc giả dược. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $66 \pm 8,6$ tuổi, trong đó 15,3% là nữ, 11,7% đang hút thuốc và 18,2% mắc bệnh tiểu đường; 84,4% có tiền sử hội chứng vành cấp và 68,2% bệnh nhân mắc hội chứng vành cấp xảy ra hơn 24 tháng trước đó. Phần lớn bệnh nhân (99,7%) đang dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc thuốc chống đông, 96,6% dùng thuốc hạ lipid máu, 62,1% dùng thuốc chẹn beta và 71,7% dùng thuốc ức chế RAS. Tiêu chí chính là tử vong do tim

mạch, nhồi máu cơ tim tiên phát, đột quỵ do thiếu máu cục bộ hoặc tái thông mạch vành do thiếu máu cục bộ xảy ra ở 6,8% nhóm dùng colchicin so với 9,6% ở nhóm giả dược (HR 0,69; 95%CI 0,57-0,83; P <0,001); NNT³ = 36).

Tóm lại, thử nghiệm LoDoCo2 chỉ ra rằng ở những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành mạn, colchicin 0,5 mg mỗi ngày cải thiện các kết cục tim mạch. Kết quả của các thử nghiệm LoDoCo và LoDoCo2 đồng nhất với kết quả của các thử nghiệm CANTOS và COLCOT, từ đó ủng hộ lợi ích của các thuốc có đặc tính chống viêm trong việc làm giảm nguy cơ tiến triển các biến cố tim mạch.

Vai trò của dược sĩ

Dược sĩ cần lưu ý về chỉ định riêng biệt, thông tin kê đơn, liều dùng, thời gian dùng và độ dài đợt điều trị của các chế phẩm colchicin. Lodoco được chỉ định điều trị CCD với liều 0,5 mg mỗi ngày. Dược sĩ có thể giới thiệu thuốc này cho những bệnh nhân đang ở nguy cơ cao mắc bệnh ASCVD mặc dù có liệu pháp điều trị bằng thuốc theo hướng dẫn. Ngoài ra, dược sĩ nên tư vấn cho bệnh nhân về tác dụng phụ của thuốc và tương tác thuốc.

KẾT LUẬN

Colchicin đang được sử dụng trên lâm sàng chủ yếu như một liệu pháp chống viêm để điều trị bệnh gút, bệnh sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình và gần đây được ứng dụng điều trị để giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch do vữa xơ. So với ColcryS, Lodoco được khuyến cáo ở những bệnh nhân mắc CCD để giảm tái phát các biến cố ASCVD. Dược sĩ cần biết liều colchicin được khuyến cáo để điều trị CCD là 0,5 mg và dự kiến chỉ có sẵn với biệt dược Lodoco.

Chú thích

¹Mức độ khuyến cáo yếu, rằng colchicin cần được xem xét hợp lý và tính hiệu quả chưa được xác định/không rõ ràng/không chắc chắn hoặc chưa được thiết lập rõ ràng;

²Mức độ bằng chứng trung bình từ một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng hoặc phân tích meta của các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng chất lượng trung bình;

³NNT - number needed to treat: số lượng bệnh nhân trung bình cần được điều trị để ngăn ngừa thêm một biến cố.

Tài liệu tham khảo

Colchicine Use in Atherosclerotic Cardiovascular Disease

<https://www.uspharmacist.com/article//colchicine-use-in-atherosclerotic-cardiovascular-disease>