

THÔNG TIN THUỐC THÁNG 06 NĂM 2025

COLCHICIN TRONG TIM MẠCH

Colchicin là một thuốc lâu đời, có đặc tính chống viêm, đã được sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh gout hoặc điều trị viêm màng ngoài tim. Trong những năm gần đây, với những bằng chứng khoa học mới, thuốc Colchicin hứa hẹn trở thành một thuốc phối hợp giúp giảm nguy cơ tái phát biến cố tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quy.

1. Vai trò của Colchicin trong điều trị bệnh tim mạch

Xơ vữa động mạch là bệnh lý phổ biến do tích tụ cholesterol, chất béo, các sản phẩm phụ của tế bào, calci và fibrin trong động mạch. Hiện nay, nhiều phác đồ điều trị nhằm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch do xơ vữa (Atherosclerotic Cardiovascular Disease - ASCVD) đều dựa trên cơ chế hạ mức cholesterol để giảm sự tích tụ cholesterol trong động mạch. Tuy nhiên, tình trạng viêm cũng là một yếu tố độc lập với mức cholesterol, đóng vai trò quan trọng trong quá trình bệnh lý của ASCVD. Do đó, nhiều nghiên cứu khác nhau đã được tiến hành để đánh giá khả năng của liệu pháp chống viêm trong việc cải thiện kết cục tim mạch [1]

Colchicin là một loại thuốc chống viêm, có tác dụng ức chế quá trình tổng hợp β -tubulin thành vi ống, do đó ngăn chặn sự kích hoạt, thoái hóa và di chuyển của bạch cầu trung tính. Colchicin cũng có thể can thiệp vào sự lắp ráp nội bào của phức hợp hồng cầu trong bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân làm trung gian kích hoạt IL-1 β . Những tác dụng chống viêm này cũng đã chứng minh rằng colchicin làm giảm protein phản ứng C có độ nhạy cao (hs-CRP) [2]. Gần đây, colchicin đã được nghiên cứu trong nhiều thử nghiệm khác nhau, bao gồm các thử nghiệm COLCOT, LoDoCo và LoDoCo2, để đánh giá tác dụng chống viêm của colchicin trong việc giảm các biến cố tim mạch ở người bệnh mắc hoặc có nguy cơ tiến triển ASCVD. Các nghiên cứu trên đều cho kết quả thống nhất, hỗ trợ lợi ích của việc sử dụng colchicin để giảm sự xuất hiện của các biến cố tim mạch [12]

2. Một số nghiên cứu về tác dụng của Colchicin trong điều trị tim mạch

Colchicin có thể làm giảm nguy cơ suy tim

Colchicin gần đây cũng cho thấy lợi ích về kết quả tim mạch (CV) rộng hơn ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, đặc biệt là những người bị bệnh mạch vành (CAD) hoặc tiền sử nhồi máu cơ tim (MI). Kết quả lâm sàng mới đây cho thấy, thuốc colchicin cũng có thể làm giảm nguy cơ đau tim và đột quy ở những bệnh nhân có động mạch bị tắc nghẽn do cholesterol. Đối với nghiên cứu, Bilchick và nhóm nghiên cứu đã phân tích hồ sơ của hơn 1.000 bệnh nhân được nhận vào Trung tâm Y tế của trường đại học từ tháng 3 năm 2011 đến tháng 2 năm 2020 vì suy tim. Tỷ lệ sống sót là gần 98% đối với những người được sử dụng colchicin trong đợt bùng phát bệnh gout, so với tỷ lệ sống sót của những người không được sử dụng colchicin là gần 94%, những kết quả này làm nổi bật tầm quan trọng của các cơ chế viêm mới trong bệnh suy tim[8].

Colchicin có thể giảm nguy cơ đau tim và đột quy

Colchicin lần đầu tiên được FDA chấp thuận cách đây hơn một thập kỷ để điều trị bệnh gout và cũng được chấp thuận cho bệnh sốt Địa Trung Hải gia đình, một bệnh viêm nhiễm gây đau cấp tính ở bụng, ngực và khớp và mới đây lại được phê duyệt dưới tên lodoco, để sử dụng cho người

lớn bị xơ vữa động mạch (tình trạng dày lên và xơ cứng động mạch do sự tích tụ mảng bám bên trong mạch máu). Thuốc cũng được chấp thuận cho người lớn có nhiều yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Những bệnh nhân có nguy cơ cao này thường dùng statin để giảm nguy cơ mắc hoặc tử vong do các biến cố bệnh tim như đau tim và đột quỵ. Theo đó, FDA đã cho phép sử dụng thuốc Lodoco (colchicin) 0,5 mg, một lần mỗi ngày, đơn lẻ hoặc kết hợp với các loại thuốc giảm cholesterol (như statin) để chống lại chứng viêm trong hệ thống tim mạch, dẫn đến xơ vữa động mạch, đau tim và đột quỵ. Việc kết hợp giữa statin và colchicin có thể làm giảm 31% nguy cơ tử vong do bệnh tim, đau tim hoặc đột quỵ không gây tử vong so với giả dược [8]

Điều trị viêm ngoại tâm mạc cấp tính và viêm ngoại tâm mạc tái phát

Hiệu lực của colchicin được khẳng định bằng nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT): CORP, ICAP và CORP – 2. Các thử nghiệm này được tiến hành trên các bệnh nhân bị viêm ngoại tâm mạc cấp tính và viêm ngoại tâm mạc tái phát. Liều colchicin được áp dụng trong các thử nghiệm này là 0.5 mg/ngày cho bệnh nhân < 70 kg hoặc 0.5 mg x 2 lần/ngày. Các thử nghiệm này kéo dài trong 3 tháng ở bệnh nhân viêm ngoại tâm mạc cấp và 6 tháng ở bệnh nhân viêm ngoại tâm mạc tái phát. Thử nghiệm COPE9, CORE10 với chế độ liều nạp 1 – 2 mg và liều duy trì 0.5 – 1.0 mg/ngày (hiệu chỉnh liều theo khối lượng) trong vòng 3 – 6 tháng. Các thử nghiệm này đã chứng minh hiệu quả và tính an toàn của colchicin [8]

Phòng ngừa hội chứng hậu phẫu mạch ngoài tim

Trong thử nghiệm của Finkelstein và cộng sự cho thấy colchicin liều 1.5 mg/ngày làm giảm một nửa tỷ lệ bệnh nhân mắc hội chứng hậu phẫu mạch ngoài tim. Thử nghiệm RCT COPPS và COPPS – 2 với colchicin liều 0.5 – 1.0 mg/ngày cũng cho thấy kết quả tương tự. Nhìn chung, colchicin làm giảm tỷ lệ mắc hội chứng hậu phẫu mạch ngoài tim ở những bệnh nhân phẫu thuật tim [8]

Phòng ngừa biến cố tim mạch thứ phát

Theo nghiên cứu COLCOT, nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi trên 4745 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, với 2366 bệnh nhân dùng Colchicin và 2379 bệnh nhân dùng giả dược. Nghiên cứu 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. Kết quả nghiên cứu chỉ ra: tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch, ngừng tim, nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc nhập viện khẩn cấp vì đau thắt ngực dẫn đến tái thông mạch máu là 131 (5,5%) ở bệnh nhân dùng colchicin và 170 (7,1%) ở nhóm giả dược (HR 0,77); KTC 95%, 0,61-0,96 [3]. Nghiên cứu cũng cho thấy chi phí trung bình cho mỗi bệnh nhân giảm 47% và chất lượng sống tăng từ 1,30 lên 1,34 trong thời gian thử nghiệm 24 tháng với nhóm dùng colchicin [10]. Chi phí trọn đời của mỗi bệnh nhân cũng giảm 69% và chất lượng sống tăng từ 8,82 lên 11,68 ở bệnh nhân dùng nhóm colchicin so với nhóm giả dược [10].

Nghiên cứu LoDoCo là 1 nghiên cứu nhậm mở trên 532 bệnh nhân: 270 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng colchicin 0,5 mg và 250 bệnh nhân dùng giả dược. Thử nghiệm cho thấy nguy cơ mắc các biến cố tim mạch cấp tính thấp hơn ở những bệnh nhân dùng 0,5 mg colchicin mỗi ngày so với giả dược[5]. Tỷ lệ mắc tổng hợp của hội chứng mạch vành cấp tính (ACS), ngừng tim ngoài bệnh viện hoặc đột quỵ do thiếu máu cục bộ không do tim xảy ra ở 15/282 bệnh nhân (5,2%) đã dùng colchicin và 40/250 bệnh nhân (16%) trong nhóm giả dược (HR 0,33; 95% CI, 0,18-0,59; $P < 0,001$). Nghiên cứu đã kết luận rằng dùng 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 [6], [4].

Nghiên cứu LoDoCo2 là một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm soát giả dược so sánh colchicin 0,5 mg với giả dược ở người lớn mắc hội chứng mạch vành mãn tính [5]. Trong 5.522 bệnh nhân được đưa vào thử nghiệm LoDoCo2, với 2.762 bệnh nhân ở nhóm colchicin và 2.760 bệnh nhân ở nhóm giả dược, được tiến hành tại 33 trung tâm ở Úc và Hà Lan. Thử nghiệm diễn ra từ tháng 8 năm 2014 đến tháng 12 năm 2018, sau đó là 28,6 tháng theo dõi [5]. Nghiên cứu chỉ ra tỷ lệ tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim thứ phát, đột quỵ do thiếu máu cục bộ hoặc tái thông mạch vành do thiếu máu cục bộ là 6,8% nhóm dùng colchicin và 9,6% ở nhóm giả dược (HR 0,69; 95% CI, 0,57-0,83; $P < 0,001$) [5].

Tóm lại, các thử nghiệm COLCOT, LoDoCo và LoDoCo2 chỉ ra tác dụng chống viêm của colchicin trong việc làm giảm các biến cố tim mạch ở người bệnh mắc hoặc có nguy cơ tiến triển ASCVD. Các nghiên cứu trên đều cho kết quả thống nhất, thấy được lợi ích của việc sử dụng colchicin để giảm sự xuất hiện của các biến cố tim mạch [9], [4], [7]

Từ kết quả của các nghiên cứu trên, tháng 6/2023, colchicin 0,5 mg với biệt dược Lodoco đã được FDA phê duyệt bổ sung chỉ định giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột quỵ, tái thông mạch vành và tử vong do tim mạch ở người lớn mắc ASCVD hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch. Hướng dẫn của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ năm 2023 về quản lý người bệnh mắc bệnh mạch vành mạn tính cũng đã khuyến cáo: ở những người bệnh mắc bệnh mạch vành mạn tính (Chronic Coronary Disease - CCD), có thể cân nhắc việc bổ sung colchicin để giảm các biến cố ASCVD tái phát. Khuyến cáo cũng nhấn mạnh nên giới hạn sử dụng colchicin cho những người bệnh vẫn có nguy cơ rất cao mắc các biến cố ASCVD mặc dù đã điều trị nội khoa tích cực theo hướng dẫn (nhóm thuốc statin, chống kết tập tiểu cầu, chẹn beta, ức chế hệ renin-angiotensin) với liều tối đa dung nạp được cho chỉ định bệnh mạch vành mạn. Liều được khuyến cáo của colchicin để điều trị bệnh mạch vành mạn là 0,5 mg mỗi ngày, dựa trên liều được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng [10]

3. Chỉ định và cách dùng

Chỉ định	Liều dùng
Bệnh xơ vữa động mạch	0,5 mg một lần mỗi ngày [11]
Viêm màng ngoài tim, cấp tính hoặc tái phát	<p><i>Liều nạp:</i> Không cần thiết phải dùng liều nạp; tránh dùng liều nạp có thể cải thiện khả năng tuân thủ điều trị và giảm tác dụng phụ. Nếu quyết định sử dụng liều nạp, khuyến cáo như sau:</p> <p><i>Bệnh nhân ≥ 70 kg:</i> Uống: 1 mg (hoặc 1,2 mg) sau mỗi 12 giờ vào ngày 1, sau đó duy trì liều lượng</p> <p><i>Bệnh nhân < 70 kg hoặc không thể dung nạp chế độ liều cao hơn:</i> Uống: 0,5 mg (hoặc 0,6 mg) sau mỗi 12 giờ vào ngày 1, sau đó dùng liều duy trì</p> <p><i>Liều duy trì:</i></p> <p><i>Bệnh nhân ≥ 70 kg:</i> Uống: 0,5 mg (hoặc 0,6 mg) hai lần mỗi ngày</p> <p><i>Bệnh nhân < 70 kg hoặc không thể dung nạp chế độ liều cao hơn:</i> Uống: 0,5 mg (hoặc 0,6 mg) một lần mỗi ngày</p>

Chỉ định	Liều dùng
	<p><i>Thời gian điều trị:</i></p> <p>Điều trị ban đầu (lần đầu tiên xuất hiện): 3 tháng</p> <p>Điều trị tái phát (tái phát lần đầu hoặc tái phát nhiều lần): 6 tháng</p> <p><i>Liệu pháp đồng thời:</i> Sử dụng kết hợp với aspirin hoặc thuốc chống viêm không steroid (NSAID); cũng có thể thêm corticosteroid cho các trường hợp khó chữa. Ngoài ra, có thể sử dụng colchicin với corticosteroid đơn độc nếu aspirin hoặc NSAID chống chỉ định [10]</p>
Phòng ngừa hội chứng hậu phẫu màng ngoài tim	<p>Lưu ý: Bắt đầu điều trị dự phòng trước phẫu thuật (48 đến 72 giờ trước khi phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật (24 đến 72 giờ sau phẫu thuật</p> <p>Bệnh nhân ≥ 70 kg: Uống: 0,5 mg (hoặc 0,6 mg) hai lần mỗi ngày trong 1 tháng</p> <p>Bệnh nhân < 70 kg: Uống: 0,5 mg (hoặc 0,6 mg) một lần mỗi ngày trong 1 tháng [11]</p>

4. Thận trọng, tương tác thuốc:

- Bệnh nhân bị suy thận (độ thanh thải creatinin < 15 mL/phút), suy gan nặng hoặc rối loạn tạo máu từ trước và những bệnh nhân quá mẫn cảm với colchicin hoặc bất kỳ thành phần không hoạt động nào của colchicin nên tránh dùng thuốc [3]
- Không nên sử dụng colchicin khi dùng đồng thời thuốc ức chế cytochrom 3A4 (CYP3A4) mạnh hoặc thuốc ức chế glycoprotein thẩm thấu (P-gp) (clarithromycin, ketoconazole hoặc thuốc có chứa ritonavir) do độc tính colchicin đe dọa tính mạng và gây tử vong.
- Colchicin có thể gây ức chế tủy, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm ba dòng tế bào và thiếu máu bất sản, cũng như độc tính thần kinh cơ và tiêu cơ vân. Việc sử dụng đồng thời colchicin với các thuốc làm giảm chuyển hóa colchicin, chẳng hạn như thuốc ức chế CYP3A4 của thuốc ức chế P-gp (ví dụ: clarithromycin, ketoconazole hoặc thuốc có chứa ritonavir), làm tăng nguy cơ ngộ độc colchicin. Hơn nữa, sử dụng đồng thời colchicin và thuốc ức chế men khử HMG-CoA, gemfibrozil và fenofibrate hoặc cyclosporine có thể gây tiêu cơ vân [3]

Tài liệu tham khảo

1. American Heart Association. What is atherosclerosis? November 6, 2020. www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/about-cholesterol/atherosclerosis. Accessed January 8, 2024.
2. Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, et al. Colchicin in cardiovascular disease: in-depth review. *Circulation*. 2022;145(1):61-78.

3. Lodoco (colchicin) package insert. Parsippany, NJ: Agepha Pharma USA, LLC; 2023.
4. Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, et al; LoDoCo2 Investigators. The effect of low-dose colchicin in patients with stable coronary artery disease: the LoDoCo2
5. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicin in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-1847.
6. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicin for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):404-410.
7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131.
8. Spyridon G, Deftereos et al.; Colchicin in Cardiovascular Disease: In-Depth Review, *Circulation.*
9. Tardif JC, Kouz S, Waters D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicin after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-2505.
10. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines
11. https://www.uptodate.com/contents/colchicin-drug-information?search=colchicin&topicRef=1505&source=see_link
12. <https://www.uspharmacist.com/article/colchicine-use-in-atherosclerotic-cardiovascular-disease>