

# Účinnosť a bezpečnosť nízkej dávky kolchicínu po infarkte myokardu: komentár ku štúdii Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT)

Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction: comment on the study Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT)

Ivan Tkáč

Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY), IV. interná klinika UPJŠ LF a UN LP, Košice

✉ prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD. | ivan.tkac@upjs.sk | www.upjs.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 17. 1. 2020

## Charakteristika štúdie

**Študijská populácia:** pacienti do 30 dní po prekonaní infarktu myokardu

**Intervencia:** kolchicín 0,5 mg denne alebo placebo pridané k štandardnej liečbe po infarkte myokardu

**Počet pacientov:** 4 745 (kolchicín 2 366/placebo 2 379)

**Trvanie štúdie:** medián 1,9 roka

**Primárny kompozitný výsledok:** úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, resuscitované zastavenie srdca, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda alebo urgentná hospitalizácia pre anginu pectoris vedúca k revaskularizácii

## Najdôležitejšie výsledky štúdie [1]

výsledok	počet príhod kolchicín vs placebo	HR (95% CI)	p
primárny kompozitný výsledok	131 vs 170	0,77 (0,61–0,96)	0,02
kardiovaskulárna mortalita	20 vs 24	0,84 (0,46–1,52)	–
resuscitované zastavenie srdca	5 vs 6	0,83 (0,25–2,73)	–
infarkt myokardu	89 vs 98	0,91 (0,68–1,21)	–
cievna mozgová príhoda	5 vs 19	0,26 (0,10–0,70)	–
hospitalizácia pre AP vedúca k revaskularizácii	25 vs 50	0,50 (0,31–0,81)	–

## Komentár

Cieľom štúdie COLCOT bolo zistiť, či protizápalový účinok nízkej dávky kolchicínu 0,5 mg/deň bude viesť k zníženiu ďalších kardiovaskulárnych príhod u pacientov s predchádzajúcim infarktom myokardu.

V skupine liečenej kolchicínom bolo pozorovaných 131 primárnych výsledkov v porovnaní so 170 príhodami v placebovej skupine, čomu zodpovedalo zníženie pomeru rizík HR o 23% ( $p = 0,02$ ). Prínos liečby v absolútnych číslach zodpovedal zníženiu incidencie primárneho výsledku z 38/1000 pacient-rokov v placebovej skupine na 30/1000 pacient-rokov v skupine liečenej kolchicínom. Primárny výsledok štúdie nebol definovaný úplne typicky, ale ako kompozit úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, resuscitovaného zastavenia srdca, infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody alebo urgentnej hospitalizácie pre anginu pectoris, ktorá viedla ku koronárnej revaskularizácii.

Ako sekundárny výsledok bol analyzovaný zvyčajne používaný kompozitný výsledok kardiovaskulárnych štúdií (úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, resuscitované zastavenie srdca, infarkt myokardu alebo mozgová porážka). V incidencii tohto výsledku [HR 0,85; 95% CI 0,66–1,10] ani v kardiovaskulárnej mortalite a incidencii infarktu myokardu sa porovnávané skupiny nelíšili signifikantne. Rozdiel v incidencii primárneho výsledku teda bol spôsobený hlavne nižším výskytom cievnych mozgových príhod (5 vs 19) a urgentných hospitalizácií pre anginu pectoris vedúcich k revaskularizácii (25 vs 50) v skupine liečenej kolchicínom. Posledný uvedený výsledok sa považuje za „mäkký endpoint“ štúdií kardiovaskulárnej prevencie.

Zo závažných vedľajších účinkov liečby sa častejšie vyskytovala pneumónia u pacientov užívajúcich kolchicín (21 vs 9 prípadov,  $p = 0,03$ ). Za limitáciu štúdie možno považovať pomerne široko definované exklúzne kritériá zahrňujúce závažné zlyhávanie srdca, ľavokomorovú ejekčnú frakciu  $< 35\%$ , infarkt myokardu alebo koronárny bypass počas predchádzajúcich 3 rokov a iné choroby asociované s chronickým zápalom alebo malignitou [1]. Takto definované exklúzne kritériá spôsobili, že študijská populácia nebola celkom porovnateľná

s populáciami zaradenými do iných štúdií kardiovaskulárnej prevencie, čomu zodpovedá aj nižšia ako očakávaná incidencia primárneho a sekundárneho kompozitného výsledku v placebovej skupine. Ďalšími limitáciami štúdie boli jej krátke trvanie a relatívne nižší počet zaradených pacientov v porovnaní s inými podobnými štúdiami, ktorý znížil štatistickú silu štúdie.

Kolchicín sa už po desaťročia používa na liečbu akútnych dnových záchvatov. Jeho primárnym efektom je disrupcia tubulínov, a tým následne aj znížená syntéza bunkových mikrotubulov. Mikrotubuly hrajú úlohu v rozličných bunkových dejoch vrátane sekrécie cytokínov. Preto v posledných rokoch vzrástol záujem o kolchicín ako možný liek nielen na liečbu dny, ale aj osteoartritídy, perikarditídy a aterosklerózy [2].

Jeho potenciálne použitie pri liečbe aterosklerózy vychádza zo zápalovej teórie rozvoja aterosklerózy. Pre túto teóriu je pomerne značné množstvo dôkazov z experimentálnych a epidemiologických štúdií, ale zatiaľ chýbajú presvedčivé dôkazy z intervenčných randomizovaných štúdií, že ovplyvnenie zápalových procesov bude viesť k spomaleniu progresie aterosklerózy a k zníženiu výskytu závažných kardiovaskulárnych príhod [3].

Doteraz sa iba nepočtené štúdie zamerali na ovplyvnenie kardiovaskulárnej morbidity a mortality protizápalovou liečbou. V štúdií Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS) bol testovaný efekt kanakinumabu – monoklonálnej protilátky voči interleukínu1 $\beta$ , u pacientov s prekonaným infarktom myokardu. U pacientov liečených kanakinumabom v dávke 150 mg bolo pozorované zníženie incidencie nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovej porážky alebo úmrtia z kardiovaskulárnych príčin o 14 % ( $p = 0,021$ ). V skupine liečenej kanakinumabom však bola zvýšená incidencia fatálnych infekcií [4]. Nedávno publikovaná štúdia Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT) u pacientov s prekonaným infarktom myokardu a diabetom alebo metabolickým syndrómom nepozorovala žiadny efekt

nízkodávkovaného metotrexátu (15–20 mg/týždeň) na incidencia závažných kardiovaskulárnych príhod [5].

Záverom možno konštatovať, že i keď štúdia COLCOT priniesla určitý dôkaz o prospešnosti podávania nízkej dávky kolchicínu u pacientov po infarkte myokardu v prevencii kardiovaskulárnych príhod, tento dôkaz nie je dostatočný na zmenu terapeutických odporúčaní. Za slabiny štúdie možno považovať jej krátke trvanie a prítomnosť tzv. mäkkého výsledku (urgentná hospitalizácia pre anginu pectoris vedúca k revaskularizácii) ako súčasti primárneho výsledku, ktorý prispel významnou mierou k pozorovaným rozdielom medzi intervenciami. Varovný sa zdá byť aj zvýšený výskyt pneumónií u pacientov liečených kolchicínom, ktorý naznačuje nepriaznivý efekt dlhodobého podávania kolchicínu na imunitný systém. Na rozdiel od kanakinumabu neboli pri liečbe kolchicínom pozorované fatálne infekcie. Na potvrdenie priaznivých účinkov kolchicínu v prevencii kardiovaskulárnych príhod je však potrebné vykonanie ďalšej štúdie s väčším počtom zaradených pacientov a dlhším trvaním.

## Literatúra

1. Tardiff JC, Kouz S, Waters DD et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2497–2505. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>>.
2. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine – update on mechanism of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45(3): 341–350. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>>.
3. Fredman G, Tabas I. Boosting inflammation resolution in atherosclerosis. The next frontier for therapy. *Am J Pathol* 2017; 187(6): 1211–1221. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.01.018>>.
4. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. [CANTOS Trial Group]. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1119–1131. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>>.
5. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A et al. [CIRT Investigators]. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019; 380(8): 752–762. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1809798>>.