

Colchicine โคมหน้าใหม่ในการนำมาใช้

พัชรวิทย์ ปิ่นหน่งเพชร, บุญเกิด คงยิ่งยศ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น 40002

Colchicine : New Look of the Old Drug

Patchareewan Pannangpetch, Bungerd Kongyingyoes

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

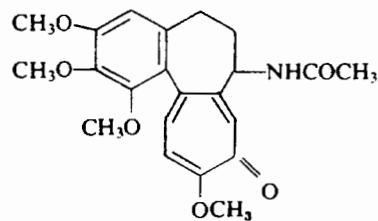
บทนำ

Colchicine เป็นยาระงับข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคเก๊าท์ ที่รู้จักและใช้กันมานานให้ผลบรรเทาอาการอักเสบเฉียบพลันได้เป็นอย่างดีและมีประสิทธิภาพในการป้องกันอีกด้วย อย่างไรก็ตาม colchicine มีข้อบ่งชี้ในการรักษาอาการอักเสบค่อนข้างแคบเป็นที่น่าสนใจอย่างยิ่งว่าในระยะหลังได้มีการนำ colchicine มาทดลองใช้เพื่อบรรเทาและรักษาพยาธิสภาพอื่นๆ อีกหลายประการ นอกเหนือจากข้ออักเสบ อาทิ ใช้กับผู้ป่วย liver cirrhosis, pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, primary sclerosing cholangitis และ asthma นอกจากนี้ยังมีการทดลองใช้ colchicine เพื่อรักษาภาวะเนื้อไตถูกทำลายเนื่องจากยา cyclosporin ในสัตว์ทดลอง จึงเกิดคำถามขึ้นว่า colchicine มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไรในการรักษาพยาธิสภาพเหล่านั้น และเป็นกลไกเดียวกันกับฤทธิ์ระงับอาการข้ออักเสบหรือไม่ บทความนี้นำเสนอข้อมูลต่างๆ ที่เกี่ยวข้องเพื่อการพิจารณาหาคำตอบของคำถามเหล่านี้ โดยเริ่มจากการทบทวนคุณสมบัติทั่วไปของ colchicine โดยเฉพาะอย่างยิ่งฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเป็นลำดับแรก

1. Colchicine

Colchicine เป็นสารประเภทอัลคาลอยด์ แรกเริ่มเป็นสารที่สกัดได้จากพืชคือต้น Colchicum autumnale (autumn crocus) ในประเทศไทยต้นไม้ที่มีสาร colchicine ได้แก่ ต้นดอกดีด (Gloriosa superba Linn.) ในปัจจุบัน colchicine ที่ใช้เป็นยานั้นเป็นสารสังเคราะห์ มีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 1

ฤทธิ์ระงับข้ออักเสบของ colchicine นั้นค่อนข้างจะเฉพาะเจาะจงสำหรับข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคเก๊าท์ อาจมีฤทธิ์ต่อข้ออักเสบเนื่องจากสาเหตุอื่นบ้างแต่น้อยมาก ยานี้ไม่มีฤทธิ์ระงับปวด แต่สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์จึงเป็นสาร



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ colchicine

ตัวหนึ่งที่มีประโยชน์อย่างยิ่งในการศึกษาเกี่ยวกับการแบ่งตัวและหน้าที่ของเซลล์

ในการออกฤทธิ์ระงับข้ออักเสบโรคเก๊าท์นั้นเป็นที่ทราบกันดีว่า colchicine ออกฤทธิ์ผ่านกลไกรบกวนการสร้าง microtubules โดยจับกับ tubulin ซึ่งเป็นโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของ microtubules ทำให้ไม่สามารถรวมตัวกัน (depolymerization) เป็น microtubules ได้ทั้งใน granulocytes และเซลล์ชนิดอื่นๆ ที่เคลื่อนที่ได้ ใน granulocytes จะมีผลยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์ชนิดนี้มายังบริเวณที่อักเสบ ส่งผลให้มีการลด phagocytic activity ลดการปลดปล่อย lactic acid และสารที่ก่อการอักเสบชนิดต่างๆ จากเซลล์เม็ดเลือดขาว ซึ่งจะปล่อยออกมาในกระบวนการ phagocytosis เชื่อว่าเป็นกลไกหลักที่ช่วยหยุดยั้งกระบวนการอักเสบได้ colchicine ยังสามารถหยุดยั้งการแบ่งเซลล์ชนิด mitosis ให้อยู่ในระยะ metaphase ได้ เนื่องจาก colchicine รบกวนการสร้าง spindles ดังนั้นเซลล์ชนิดใดที่มีอัตราการแบ่งตัวสูงก็จะถูกกระทบจากฤทธิ์ ประการนี้ของ colchicine ได้ง่าย ยานี้ในปริมาณสูงอาจยับยั้งกระบวนการแบ่งเซลล์ได้อย่างสมบูรณ์ เซลล์จะตายไปในที่สุด

นอกจากนี้แล้ว colchicine ยังมีฤทธิ์อื่นๆ อีก ที่กระตุ้นให้ทั้งแพทย์และนักเภสัชวิทยาสนใจที่จะศึกษาถึงความเป็นไปได้ที่จะนำ colchicine มาเป็นทางเลือกอีกทางหนึ่งในการรักษาโรคต่างๆ ฤทธิ์ดังกล่าวได้แก่

- ยับยั้งการปลดปล่อยฮีสตามีนจาก mast cells ของหนูขาว ซึ่งเชื่อว่าไม่สัมพันธ์กับฤทธิ์รบกวนการสร้าง microtubules²

- ยับยั้งการหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อน

- ยับยั้งการเคลื่อนย้ายของ melanin granules ใน melanophores

- เสริมการปลดปล่อย prostaglandin E จาก mast cells ของหนูขาว³

- เสริมการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวของ beta-adrenergic drugs และ prostaglandin E (PGE) ทำให้มีระดับของ cAMP ภายในเซลล์สูงขึ้น⁴

- ยับยั้งการเคลื่อนย้าย collagen ออกจากเซลล์ ซึ่งน่าจะเกิดไปผ่านการรบกวนการขนส่งภายในเซลล์ที่อาศัย microtubules⁵

- ยับยั้งการสร้าง collagen โดยรบกวนต่อกระบวนการเปลี่ยน procollagen ไปเป็น collagen⁶

- กระตุ้นให้มีการสร้างเอนไซม์ย่อย collagen (collagenase)⁷

- กดการปลดปล่อยสาร fibroblast growth factors จากเซลล์ macrophage ในถุงลม⁶

ในความหลากหลายของฤทธิ์ colchicine นี้ อาจแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มตามประโยชน์ในการรักษาที่จะสามารถประยุกต์ใช้ได้ คือกลุ่มที่หนึ่ง เป็นกลุ่มของฤทธิ์ที่นำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ เช่น ผู้ป่วย asthma และกลุ่มที่สอง เป็นกลุ่มที่มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ fibrosis (เช่น pulmonary fibrosis) หรือ sclerosis (เช่น systemic sclerosis)

2. Colchicine กับผู้ป่วยโรคหอบหืด (asthma)

พยาธิสภาพของ bronchial asthma นั้นมีทั้งการอักเสบเฉียบพลันและเรื้อรัง จากการนำเนื้อเยื่อและเซลล์ที่ได้จากการล้างหลอดลมมาศึกษาจะเห็นได้ว่ามี inflammatory cells เคลื่อนมาสะสมรวมกันอยู่ในเนื้อเยื่อของทางเดินหายใจ มีการหลุดลอกของเซลล์เยื่อเซลล์ได้ชั้น mucosa บวม และมีการหลั่งออกมาจำนวนมากขึ้น Inflammatory cells ที่พบส่วนใหญ่จะเป็น eosinophils แต่มี lymphocytes, mast cells และ neutrophils ร่วมอยู่ด้วยเซลล์ macrophage ในถุงลม และ eosinophils ที่ถูกกระตุ้นด้วย cytokines มีบทบาทอย่างมากในกระบวนการอักเสบเรื้อรัง กระบวนการกระตุ้นประกอบด้วย

activated helper T-lymphocytes (CD4+), สาร interleukin 2,3,4 และ 5 สารกลุ่ม GM-CSF ถึงแม้ว่าจะยังไม่ทราบแน่ชัดในรายละเอียดเกี่ยวกับการส่งสัญญาณกระตุ้นต่างๆ แต่ก็มีเหตุผลที่เชื่อได้ว่ายาที่มีฤทธิ์ปรับแต่งระบบภูมิคุ้มกันหรือหน้าที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาว จะมีผลในการรักษา asthma ได้ ซึ่งแนวคิดนี้สอดคล้องกับฤทธิ์ต่างๆ ของ colchicine อาทิเช่น การยับยั้งการหลั่งฮีสตามีนจาก mast cells, การยับยั้งการปลดปล่อย lysosomal enzyme⁸ และลดการสร้างสาร leukotrienes จากเซลล์เม็ดเลือดขาว⁹, และการเพิ่มปริมาณ cAMP ภายในเซลล์เม็ดเลือดขาวเมื่อถูกกระตุ้นด้วย β -adrenergic agonist และ prostaglandin E นอกจากนี้การที่ colchicine เพิ่มการปลดปล่อย PGE จาก mast cells อาจมีส่วนร่วมในการรักษา เนื่องจาก PGE₂ นั้น นอกจากจะมีคุณสมบัติ proinflammatory แล้วยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบด้วย จึงอาจทำให้การทำงานของ inflammatory cells ลดลงได้¹⁰

ในปี 1990 มีรายงานการใช้ colchicine ในกลุ่มผู้ป่วยหอบหืดชนิดแพ้ไม่รุนแรง (mild allergic asthma) ว่า colchicine ช่วยให้อาการต่างๆ ของผู้ป่วยดีขึ้น และมีความต้องการยากกลุ่ม β -adrenergic agonist ในขนาดที่น้อยลง¹¹ และยังมีจุดที่น่าคิดว่าผู้ป่วย Familial Mediterranean fever ที่ได้รับการรักษาด้วย colchicine นั้นจะมีความชุก (prevalence) ของการเป็นหอบหืดต่ำเพียง 1.1% เมื่อเทียบกับคนปกติทั่วไป ซึ่งมีความชุกสูงถึง 6.4%¹²

จากการศึกษาของ Kelly และคณะ¹³ ในกลุ่มผู้ป่วย ragweed allergic asthma จำนวน 12 ราย ที่มีอาการไม่รุนแรง โดยให้ผู้ป่วยรับประทาน colchicine 0.6 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมงติดต่อกัน 13 ครั้ง จากนั้นกระตุ้นให้ผู้ป่วยเกิดอาการหอบด้วยการสูดดม ragweed allergen หรือ methacholine เมื่อตรวจวัดการตอบสนองของระบบทางเดินหายใจ (เช่น วัด FEV1) และตรวจหน้าที่ของ neutrophils (วัดความสามารถในการสร้าง leukotriene B₄) และ mast cell ในปอด (วัดความสามารถในการปลดปล่อยสารฮีสตามีน) พบว่า colchicine ยับยั้งการตอบสนองในทางเดินหายใจในระยะต้น (early-reaction) และระยะท้าย (late reaction) ได้ร้อยละ 19 และ 40 ตามลำดับ รวมทั้งลดการสร้าง LTB₄ ของเซลล์ neutrophil แต่ไม่สามารถยับยั้งการปลดปล่อยฮีสตามีนจาก mast cells จึงอาจสรุปได้ว่า colchicine มีฤทธิ์ยับยั้ง IgE-mediated airway reaction ได้บางส่วน อย่างไรก็ตามเนื่องจาก protective effect ของ colchicine ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มเล็ก ซึ่งมีข้อจำกัดอยู่มากในการแปลผล จึงมีความจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในแบบแผนการทดลองอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาแบบ randomized double-blind placebo controlled¹⁴

เมื่อเร็วๆ นี้ Fish และคณะ¹⁵ ได้ศึกษาการใช้ยา colchicine ในผู้ป่วยหอบหืดที่มีความรุนแรงปานกลาง (moderate asthma) เพื่อพิสูจน์ว่า colchicine จะสามารถช่วยควบคุมอาการและคงหน้าที่ของปอดได้หรือไม่เมื่อผู้ป่วยหยุดยา สเตียรอยด์ชนิดสูดดมที่ได้รับอยู่ โดยทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled trial ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับ triamcinolone (800 µg/d) เพื่อควบคุมอาการให้คงที่ จากนั้นผู้ป่วย 35 รายได้รับ triamcinolone ร่วมกับ colchicine (0.6 mg, วันละ 2 ครั้ง) และ 36 รายได้รับ triamcinolone ร่วมกับยาหลอก (placebo) เป็นเวลา 2 สัปดาห์ จากนั้นหยุดยา triamcinolone เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าหลังจากหยุดยา triamcinolone แล้วร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่ได้รับ colchicine, และร้อยละ 56 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ได้รับการประเมินว่าผลการรักษาล้มเหลว (โดยพิจารณาจากเกณฑ์มาตรฐานที่ตั้งไว้) จึงอาจสรุปได้ว่า colchicine ไม่สามารถนำมาใช้ทดแทน corticosteroids ในการรักษาผู้ป่วยหอบหืดรุนแรงปานกลาง

3. Colchicine กับผู้ป่วย Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)

IPF เป็นภาวะที่เนื้อเยื่อปอดมีพังผืดเกิดขึ้นในส่วนของ interstitial tissue และถุงลม โดยไม่ทราบสาเหตุ โรคนี้มักจะถูกกล่าวถึงและรุนแรงขึ้นเรื่อยๆ จนผู้ป่วยเสียชีวิตในที่สุด การพยากรณ์ของโรคนี้ไม่ดีนัก จะมีระยะเวลารอดชีวิตโดยเฉลี่ยประมาณ 3-4 ปี หลังจากที่สามารถวินิจฉัยได้แน่ชัดว่าเป็น IPF¹⁶ การตรวจชิ้นเนื้อจะพบพังผืดใน interstitial tissue และพบ chronic inflammatory cells กระจายอยู่ทั่วๆ ไป แต่จะเห็นได้ชัดว่ามีส่วนประกอบของเนื้อเยื่อพังผืดเป็นลักษณะเด่น¹⁷ แนวคิดที่จะนำ colchicine มาใช้รักษา IPF คงจะพิจารณาจากฤทธิ์ด้านการเกิดพังผืดของ colchicine เช่น ยับยั้งการสร้างและการสะสม collagen, ยับยั้งการหลั่ง fibroblast growth factors จาก macrophages ในถุงลม¹⁸, และกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ collagenase⁷ นอกจากนี้ฤทธิ์ระงับการอักเสบของ colchicine ก็น่าจะเป็นเหตุผลสำคัญประการหนึ่ง

Peters และคณะ¹⁹ ได้ศึกษาการใช้ colchicine กับผู้ป่วย IPF แบบสำรวจข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วย 23 ราย ที่มารับการรักษาที่ Mayo Clinic ในสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี 1980-1990 ซึ่งได้รับ colchicine 0.6 มิลลิกรัม/วัน โดยประเมินการตอบสนองทางคลินิกจากอาการต่างๆ ที่ลดลง vital capacity ที่เพิ่มขึ้น และค่า diffusing capacity ของคาร์บอนไดออกไซด์ที่สูงกว่า ร้อยละ 15 ของค่าพื้นฐาน ผลการสำรวจข้อมูลย้อนหลังพบว่าผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 20 มีอาการดีขึ้นร้อยละ 40 มีอาการคงเดิม และอีกร้อยละ 40 มีอาการแย่ลง ซึ่งดูเหมือน

ว่า colchicine จะมีศักยภาพในการรักษาผู้ป่วย IPF แต่สิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึงคือ มีข้อจำกัดอย่างมากในการแปลผล ทั้งนี้เนื่องจากขาดกลุ่มควบคุมที่จะเปรียบเทียบและสถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละรายที่แตกต่างกันค่อนข้างมาก เป็นที่น่าเสียดายที่เมื่อ Selman และคณะ²⁰ ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาในช่วงระยะเวลา 5 ปีของการใช้ยา prednisolone อย่างเดียวและ prednisolone ร่วมกับ colchicine (1 มิลลิกรัม/วัน) ในผู้ป่วย IPF โดยการตรวจสอบหน้าที่ของปอด (TLC, FVC, arterial blood gas) และให้ค่า dyspnea score เป็นระยะๆ พบว่าหน้าที่ของปอดโดยรวม และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันเลย

4. Colchicine กับผู้ป่วย liver cirrhosis และ biliary cirrhosis

Liver cirrhosis เป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญสาเหตุหนึ่ง การดูแลรักษาผู้ป่วยจะเป็นการรักษาภาวะแทรกซ้อนหรือควบคุมสาเหตุในกรณีที่ทำได้ เช่น ในผู้ป่วย alcoholic cirrhosis ในบริเวณที่มีการอักเสบ สาร lymphokines ที่ถูกปลดปล่อยออกมา มีอิทธิพลต่อ fibroblast chemotaxis, fibroblast proliferation และการสังเคราะห์โปรตีนในเซลล์ fibroblast²¹ ดังนั้น colchicine ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและการเกิดพังผืด จึงสมควรจะเป็นตัวเลือกอีกตัวหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย liver cirrhosis ได้ ข้อมูลในสัตว์ทดลองที่สนับสนุนข้อเสนอนี้ ก็คือการใช้ colchicine สามารถลดการเกิดพังผืดและการเสื่อมหน้าที่ของเซลล์ตับจากการได้รับสาร carbon tetrachloride ได้²²

การศึกษาการใช้ colchicine ทางคลินิกของ Kershenovich และคณะ²³ แบบ randomized, double blind placebo controlled trial กับผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจยืนยันว่าเป็น liver cirrhosis จำนวน 100 คน โดยผู้ป่วยได้รับ colchicine ขนาด 1 มิลลิกรัม/วัน หรือได้รับยาหลอกเป็นเวลา 5 วัน/สัปดาห์ แล้วติดตามผลการรักษานาน 14 ปี คนไข้ 73 รายจัดอยู่ใน Child-Turcotte class A 26 คนอยู่ใน class B และ 1 คนอยู่ใน class C พบว่า colchicine สามารถยืดระยะเวลารอดชีวิตออกไปอีก 5 ปี และ 10 ปี ในผู้ป่วยร้อยละ 75 และ 56 ตามลำดับ ในขณะที่มีผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมีการยืดระยะเวลารอดชีวิต 5 ปี และ 10 ปี เพียงร้อยละ 34 และ 20 ตามลำดับ

Colchicine นอกจากจะมีศักยภาพในการรักษา liver cirrhosis แล้วยังมีความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้รักษาผู้ป่วย biliary-cirrhosis^{24,25} เนื่องจากมีรายงานว่ามี monocytes ของผู้ป่วย biliary cirrhosis มาเพาะเลี้ยง แล้วกระตุ้นด้วย lipoprotein พบว่า monocytes จะปลดปล่อยสารที่กระตุ้นการแบ่งเซลล์ของ fibroblast เพิ่มขึ้นร้อยละ 50 แต่หากเป็น

monocytes ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย colchicine กลับพบว่า การแบ่งตัวของ fibroblast จะถูกยับยั้งไป²⁶ และที่สำคัญคือระดับยา colchicine สูงสุดในเม็ดเลือดขาวจะเป็น 16 เท่าของระดับยาใน plasma²⁷ ซึ่งน่าจะสัมพันธ์กับฤทธิ์ของ colchicine ต่อเม็ดเลือดขาว

5. Colchicine กับผู้ป่วย Sclerosis

Systemic sclerosis เป็น connective tissue disease ที่เกี่ยวข้องกับหลายอวัยวะ โดยมี sclerosis ที่ผิวหนัง, ที่อวัยวะภายใน, หรือที่หลอดเลือด มีอาการโรคมักเป็นแบบเรื้อรังและทำให้พิการได้ ผู้ป่วยต้องต่อสู้กับภาวะอ่อนเพลียทนต่อความเย็นไม่ได้ เกิดความเจ็บปวด สูญเสียการเคลื่อนไหวของมือ รูปร่างหน้าตาผิดรูปไปจากเดิม²⁸ พยาธิกำเนิดของโรคนี้เพิ่งจะเป็นที่เข้าใจกันมากขึ้นเมื่อไม่นานมานี้เองว่าเป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นทั้งภายในและภายนอกเซลล์ของเซลล์เยื่อหลอดเลือด mononuclear cell, fibroblast และ collagen²⁸ ดังนั้น ยาที่สามารถรักษาภาวะ sclerosis ก็ น่าที่จะมีกลไกการออกฤทธิ์ดังต่อไปนี้ : (1) ป้องกันไม่ให้ mononuclear cells ทำลายเซลล์เยื่อหลอดเลือด, (2) ปรับเปลี่ยนการสื่อสารระหว่างเซลล์, (3) ป้องกันไม่ให้ monocytes ไปกระตุ้น fibroblast, (4) ป้องกันการแตกของ granules ใน mast cells, (5) ยับยั้งการสร้างสาร collagen จาก fibroblast และ (6) เพิ่มความสามารถในการละลาย preformed collagen^{28,29} ซึ่งเห็นได้ชัดว่า colchicine มีคุณสมบัติหลายประการตรงกับที่ต้องการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งความสามารถในการยับยั้งการสะสมของ collagen โดยกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ collagenase อย่างไรก็ดีถึงแม้ว่าอาการข้างเคียงและอาการพิษจะไม่ใช่อุปสรรคสำคัญ ในการใช้ colchicine แต่ก็มีรายงานความสำเร็จในการใช้ colchicine รักษา systemic sclerosis เพียงจำนวนเล็กน้อยเท่านั้น ดังเช่นการศึกษาของ Alarcon-Segovia และคณะ³⁰ ซึ่งใช้แผนการทดลองแบบ double blind และติดตามผลการรักษาด้วย colchicine และระยะสั้นในผู้ป่วยจำนวน 19 คน ที่ได้รับยาโดยเฉลี่ยประมาณ 10 มิลลิกรัม/สัปดาห์ เป็นเวลา 19-57 เดือน พบว่าผู้ป่วย 17 คนมีอาการดีขึ้นอย่างน้อย 3 ประการ แต่เกือบทั้งหมดจะเป็นการประเมินผลโดยใช้การตัดสินใจของผู้รับการรักษา มีเพียงบางส่วนที่เป็นการตรวจวัด แต่ในการศึกษาผลการให้ยา colchicine ระยะสั้นอื่นๆ^{31,32} กลับไม่พบฤทธิ์ในการรักษาแต่อย่างใด อย่างไรก็ตามเนื่องจากยังขาดการศึกษาผลการรักษาในระยะยาวที่มีแบบแผนการควบคุมที่ดี จึงยังไม่อาจสรุปผลการรักษาได้แน่ชัด

สำหรับกลุ่มผู้ป่วย idiopathic sclerosing mesenteritis ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากลำไส้อุดตันได้นั้นมี

รายงานถึงการใช้ยา colchicine (1 มิลลิกรัม/วัน) ร่วมกับ corticosteroid (1 มิลลิกรัม/กก./วัน) ในผู้ป่วยหญิง 2 ราย ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น sclerosing mesenteritis พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากได้รับยา และจากการทำ computer tomography ในบริเวณช่องท้องพบว่าก่อนมีขนาดลดลง³³

6. Colchicine กับภาวะ Nephritis

Renal amyloidosis เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบในผู้ป่วยติดเชื้อ schistosoma spp. จากการตรวจเนื้อเยื่อไตของผู้ป่วย schistosomiasis 60 ราย Barsoum และคณะ³⁴ พบ amyloid deposit 10 ราย ในผู้ป่วยที่อาการกำลังลุกลาม และไม่ตอบสนองต่อการรักษาและเป็นกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคไม่ดีนัก ส่วนในสัตว์ทดลองพบว่าในสัปดาห์ที่ 10 หลังการที่ติดเชื้อ Schistosoma haematobium จะพบ amyloid deposit ที่ glomeruli and tubular basement membrane และ interstitium บางส่วน ในหนูแฮมสเตอร์ที่ได้รับ colchicine 60 µg/Kg/d ร่วมกับยา praziquantel (100 mg/Kg/d) จะมี amyloid deposit ที่ไตน้อยกว่ากลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับ praziquantel เพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญ³⁵ และการให้ยาแบบป้องกันจะให้ผลดีกว่าการให้แบบรักษา สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของ colchicine ในการรักษา amyloidosis นี้ยังไม่ทราบแน่ชัด colchicine อาจออกฤทธิ์โดยการยับยั้งหรือป้องกันไม่ให้ casein กระตุ้นการเกิด amyloidosis^{36,37} โดยการยับยั้งการหลังและการสร้าง amyloid A protein จากเซลล์ตับ หรือโดยการยับยั้งการทำงานของ amyloid-enhancing factor ซึ่งเชื่อว่าช่วยให้มีการสะสมของ amyloid ในเนื้อเยื่อ³⁸ นอกจากนี้ฤทธิ์ antimicrotubules ของ colchicine ก็อาจมีส่วนร่วมด้วยเช่นกัน

มีรายงานว่ายา cyclosporin ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ไตในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะและได้รับยา cyclosporin เพื่อกดระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย⁴⁰ พยาธิสภาพที่ไตพบลักษณะของ interstitial fibrosis ซึ่งอาจจะกระจายไปทั่วหรือเป็นแนวยาว ร่วมกับมี tubular atrophy และมีพยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงเล็กในไตร่วมด้วย อาจเนื่องจากมีก้อนโปรตีนเกาะและแทรกตัวอยู่ในผนังหลอดเลือด ทำให้รูหลอดเลือดแคบลงและอุดตันที่นำไปสู่ภาวะขาดเลือดได้ ภาวะนี้อาจเกิดกับ glomerulus ทั้งหมดหรือบางส่วน⁴¹ Sobh และคณะ⁴² ได้ทดลองให้ cyclosporin แก่หนูขาวขนาด 15 mg/Kg/d เป็นเวลา 80 วัน พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของเนื้อไต โดยพบ interstitial fibrosis, tubular atrophy และมี inflammatory cells มาสะสม แต่ถ้าสัตว์ทดลองได้รับ colchicine ในขนาด 30 (g/Kg/d) ร่วมกับ พบว่าการเปลี่ยนแปลงที่เนื้อไตเกิดขึ้นน้อยกว่ากลุ่มแรกมาก และถึงแม้จะยังคงมี inflammatory cells

แทรกอยู่ แต่พบ interstitial fibrosis และ tubular atrophy น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจจะเป็นผลมาจากฤทธิ์ของ colchicine ต่อ interstitial fibroblast-proliferation และต่อการสะสมของ collagen นอกจากนี้แล้วยังมีรายงานว่า colchicine (0.4 mg/Kg/d) ป้องกันการเกิด renal scarring จากภาวะ pyelonephritis เนื่องจากการติดเชื้อ E.coli ในหนูขาว⁴³ เข้าใจว่าเชื้อแบคทีเรียจะกระตุ้นเม็ดเลือดขาว และปลดปล่อย superoxide radicals ออกมา ทำลายเซลล์ไตเกิดเป็น renal scarring แม้ในขณะนี้จะยังไม่มียืนยันเกี่ยวกับการใช้ colchicine ในการรักษาผู้ป่วยโรคไต แต่ดูเหมือนว่า colchicine อาจจะมีบทบาทใหม่เพิ่มขึ้นอีกในอนาคตอันใกล้ในการป้องกันการเกิด nephrotoxicity จากยา cyclosporin หรือการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะได้

7. อาการข้างเคียงและอาการพิษ'

อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุดคืออาการของระบบทางเดินอาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ปวดท้อง อาการเหล่านี้จะหายไปเมื่อหยุดยา อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในทางเดินอาหารนี้แสดงถึงฤทธิ์ของ colchicine ต่อเซลล์เยื่อ (epithelial cells) ที่มีอัตราการแบ่งเซลล์สูง จากการทดลองใช้ทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยต่างๆ ดังที่ได้กล่าวมาในข้างต้น ก็ยังไม่มีรายงานถึงอาการข้างเคียงใดๆ ที่ร้ายแรงมีเพียงอาการท้องเดินเท่านั้น

อาการข้างเคียงอื่นๆ ที่มีรายงาน แต่พบน้อยมาก ได้แก่ อาจทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวลดต่ำลงระยะหนึ่งแล้วกลับมีมากขึ้น มีความผิดปกติเกิดขึ้นที่กล้ามเนื้อและระบบประสาท, ในกรณีที่ใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน อาจพบภาวะ agranulocytosis, aplastic-anemia, myopathy, alopecia และ azoospermia

อาการพิษเฉียบพลัน พบมีเลือดออกในทางเลือดอาหาร หลอดเลือดและไตถูกทำลาย กล้ามเนื้ออ่อนเปลี้ย การนำสัญญาณประสาทสู่ระบบประสาทกลางเป็นอัมพาต

8. สรุป

Colchicine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคเก๊าท์ โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ ยับยั้งการชุมนุมของเซลล์เม็ดเลือดขาวในบริเวณข้อที่อักเสบ นอกจากนี้แล้ว colchicine ยังอาจมีฤทธิ์รักษาผู้ป่วยกลุ่มหอบหืด (asthma), fibrosis หรือ sclerosis และ nephritis ได้อีกด้วยฤทธิ์รักษาผู้ป่วยหอบหืดนั้น อาจมีกลไกผ่านการยับยั้งการชุมนุมของเซลล์เม็ดเลือดขาวร่วมกับการยับยั้งการปล่อยสารสื่ออักเสบ เช่น leukotrienes จากเซลล์เม็ดเลือดขาว สำหรับฤทธิ์รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ fibrosis เช่น liver cirrhosis, pulmonary fibrosis เข้าใจว่าเป็นผลจากฤทธิ์ยับยั้งการสร้างและสะสม

สาร collagen ร่วมกับฤทธิ์เร่งการสลาย collagen เป็นสำคัญ อย่างไรก็ตามการนำ colchicine มาใช้รักษากลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดดังกล่าวมานี้ ยังคงต้องการการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมอีกมาก

เอกสารอ้างอิง

1. Insel PA. Analgesis-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In : Hardman JG, Limbird LE. Eds. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York:McGraw-Hill, 1996:617-658.
2. Lagunoff D, Chi EY. Effects of colchicine on rat mast cells. J Cell Biol 1976;71:182-95.
3. Gemsa D, Kramer W, Brenner M et al. Induction of prostaglandin E release from leukocytes from macrophages by colchicine. J Immunol 1980;124: 376-80.
4. Rudolph SA, Greengard P, Malawista SE. Effects of colchicine on cyclic AMP levels in human leukocytes. Proc Natl Acad Sci 1977; 78:3404-08.
5. Dehm P, Prockop DJ. Time lag in the secretion of collagen by matrix-free tendon cells and the inhibition of the secretory process by colchicine and vinblastine. Biochem Biophys Acta. 1972; 264: 375-382.
6. Ehrlich HP, Bornstein P. Microtubules in transcellular movement of procollagen. Nature 1972; 238:257-260.
7. Bauer EA and Valle KJ. Colchicine-Induced Modulation of Collagenase in Human Skin Fibroblast Cultures. I. Stimulation of enzyme synthesis in normal cells. The Journal of Investigative Dermatology 1982; 79:398-402.
8. Zurier RB, Weissmann G, Hoffstein S, Kammerman S and Tai HH. Mechanism of lysosomal enzyme release from human leukocytes. II Effect of cAMP and cGMP, autonomic agonist, and agent which affect microtubule function. J Clinical Invest. 1974; 53:297-309.
9. Reibman J, Haines KA, Rich AM, Cristello P, Giedd KN, Weissmann G. Colchicine inhibits inonophore induced formation of leukotriene B by human neutrophils: the role of microtubules. J Immunol. 1986; 136:1027-1032.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. London: Churhill Livingstone. 1995.
11. Schwarz YA, Kivity S, lifield DN, et al. A clinical and immunological study of colchicine in asthma. J Allergy Clin Immunol 1990; 85:578-82.

12. Dannon YL, Zemer D. Low asthma prevalence found in FMF. *Immunol Allergy Pract.* 1992; 14:357-362.
13. Kelly SJ, Freeland HS, Schulman ES, Peters SP, Fish JE. Effects of colchicine on IgE-mediated early and late airway reactions. *Chest* 1995; 107:985-991.
14. Smith LJ. Colchicine for asthma ? *Chest* 1995; 107:892.
15. Fish JE, Peters SP, Chambers CV, McGeady SJ et al. An evaluation of colchicine as an alternative to inhaled corticosteroids in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156:1165-1171.
16. Hunninghake GW, Kalica AR. Approach to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Med* 1995; 151:915-918.
17. Perez-Padilla R, Salas J, Chapela R, et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeders lung compared to those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:49-53.
18. Rennard SI, Bitterman PB, Ozaki T, et al. Colchicine suppresses the release of fibroblast growth factors from alveolar macrophages in vitro: the basis of a possible therapeutic approach to the fibrotic disorders. *Am Rev Respir Dis* 1988; 187:181-185.
19. Peters SG, McDougall JC, Douglas WW, Coles DT, DeRemee RA. Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest.* 1993; 103:101-4.
20. Selman M, Carrillo G, Salas J, Perez-Padilla R, Perez-Chavira R, Sansores R, Chapela R. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A controlled clinical trial. *Chest* 1988; 114:507-512.
21. Wahl SM, Wahl LM, McCarthy JB. Lymphocyte mediated activation of fibroblast proliferation and collagen production. *J Immunol* 1978; 121:942-946.
22. Rojkind M, Kershenobich D. Effect of colchicine on collagen, albumin and transferrin synthesis by cirrhotic rat liver slices. *Biochem Biophys Acta* 1975; 378: 415-423.
23. Kershenobich D, Vargas F, Tsao GG, Tamayo RP, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1988; 318:1709-1713.
24. Kaplan MM, Alling DW, Zimmerman HJ, et al. A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1448-1454.
25. Warner TW, Smith A, Lee FL, Haboubi NY, Johnson PL, Hunt L. A controlled trial of colchicine in primary biliary cirrhosis: treatment design and preliminary report. *J Hepatol.* 1987; 5:1-7.
26. Kershenobich D, Alcocer J, Quiroga A, Rojkind M. Effect of colchicine on immunoregulatory T-lymphocytes and monocytes in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Res* 1984; 32:496. abstract
27. Ertel N, Omokoku B, Wallace S. Colchicine concentration in leukocytes. *Arthritis Rheum* 1969; 12:293 abstract
28. Medsger Jr. TA. Treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheu Dis* 1991; 50:877-886.
29. Talal N. The goals of immunologic intervention in autoimmune disease. *J Autoimmune* 1989; (suppl) 257-64.
30. Alarcon-Segovia D, Ramos-Niembro F, Ibanez de Dasep G et al. Long term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1979; 6:705-12.
31. Guttadauria M, Diamond H, Kaplan D. Colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1977; 4:272-275.
32. Steigerwald JC, Lynch D. Colchicine therapy versus placebo. A double blind study in progressive systemic sclerosis. Abstract of the XIV International congress of Rheumatology, San Francisco 1977:163.
33. Genereau T, Bellin MF, Wechsler B, Bellanger J, Grellet J, Godeau P. Demonstration of efficacy of combining corticosteroids and colchicine in two patients with idiopathic sclerosing mesenteritis. *Dig. Dis. Sci.* 1996; 41(4):684-8.
34. Barsoum R, Bassily S, Soliman M, Ramzy M, Milad M, Hassaballa A. Renal amyloidosis and schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979; 73:367-374.
35. Sobh M, Moustafa F, Hamed S, Ghoneim M. Effect of colchicine on Schistosoma-induced renal amyloidosis in syrian golden hamsters. *Nephron* 1995; 70:478-485.
36. Shirohama T, Cohen AS. Blockage of amyloid induction by colchicine in an animal model. *J Exp Med* 1974; 140:1102-1107.
37. Kedar I, Greenwold M, Ravid M. Colchicine inhibition in the first phase of amyloid synthesis in experimental animals. *Br J Exp Pathol* 1976; 57:686-688.
38. Tatsuta E, Sipe Td, Shirahama T, Skinner M, Cohen AS. Colchicine inhibition of serum amyloid protein SAA and SAP synthesis in the primary mouse lines cell cultures. *Arthritis Rheum* 1984; 27:349-352.
39. Brandwein SR, Sipe ID, Skinner M, Cohen AS. Effect of colchicine on experimental amyloidosis on two CBA/J mouse models. *Lab Invest.* 1985; 52:319-325.

40. Merion RM, White DJG, Thiru S, Evan DB. Cyclosporin : Five years experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med.* 1994; 310:148-154.
41. Bergstrand A, Bohmann SO, Fransworth A. Renal histopathology in kidney transplant recipients immunosuppressed with ciclosporin. *Clin Nephrol.* 1985; 24:107-119.
42. Sobh M, Sabry A, Moustafa F, Foda MA, Sally S, Dhoneim M. Effect of colchicine on chronic ciclosporin nephrotoxicity in sprague dawley rats. *Nephron* 1998; 79:452-457.
43. Matsumoto T, Mizunoe Y, Sakamoto N, Kumazawa J. Suitability of colchicine and superoxide dismutase for the suppression of renal scarring following an infection with bacteria showing mannose -sensitive pilli. *Nephron.* 1990; 56:130-135.

