



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

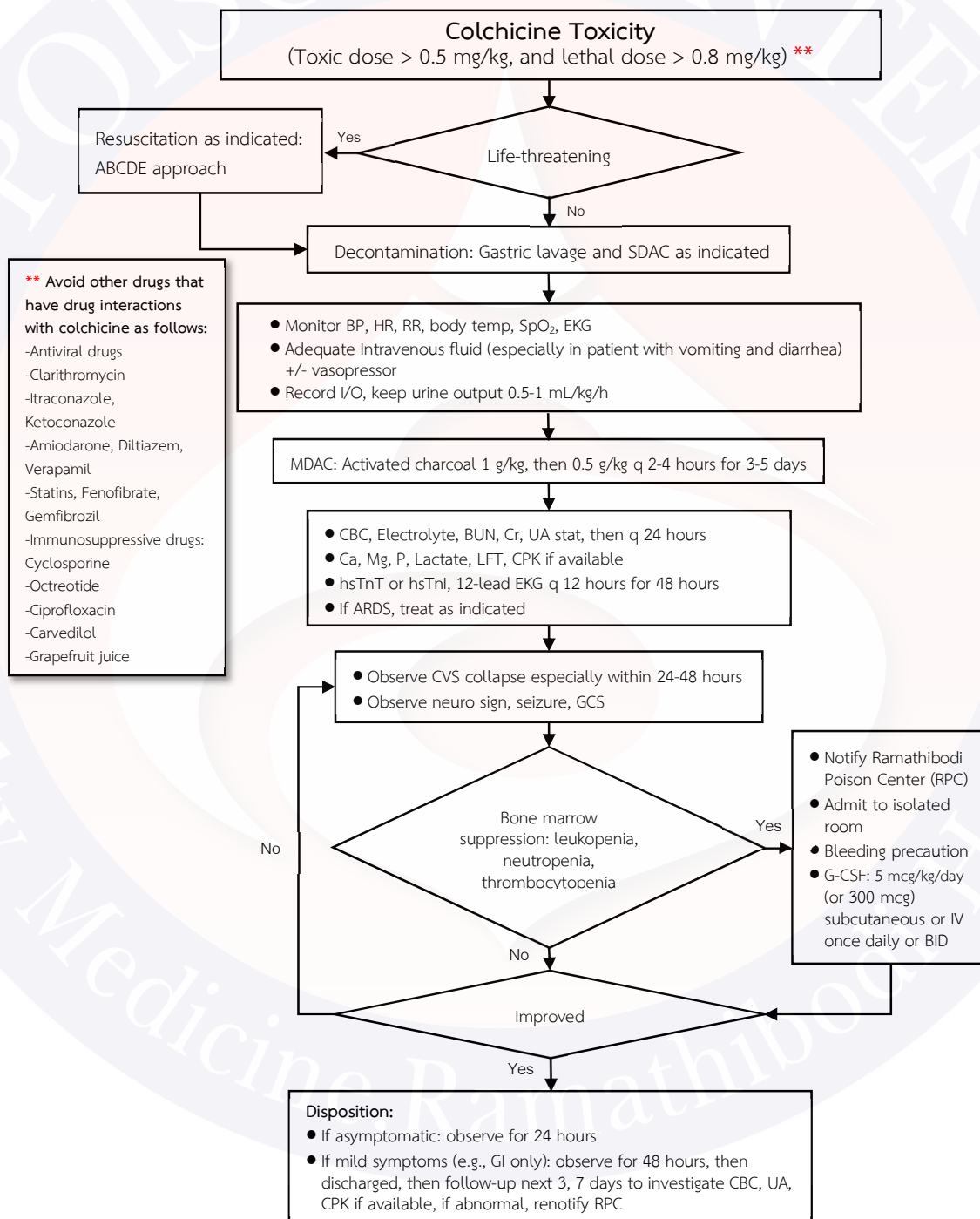
อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

แนวทางการดูแลผู้ป่วยภาวะพิษจาก Colchicine (Management of Colchicine Toxicity)





ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขทัยเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

Colchicine

Pharmacokinetics^{1,2}

- Absorption:
 - Rapid absorption at jejunum, ileum
 - Oral bioavailability 45%,
 - Effect of food: Minimal effect
- Distribution:
 - Protein binding (albumin): 39%
 - Volume of distribution (Vd): 1300 to 1420 L or 5 to 8 L/kg (overdose: 21 L/kg)
- Metabolism:
 - Hepatic: Partial via CYP3A4 and glucuronidation
 - 2-O-demethylcolchicine: Major
 - 3-O-demethylcolchicine: Major
 - Substrate of CYP3A4
 - Substrate of P-glycoprotein
- Excretion:
 - Renal excretion: 40% to 65% unchanged
 - Fecal excretion: Extensive
 - Biliary excretion: Some
- Elimination half-life: 9 ถึง 108 นาที แต่ถ้าเป็น ESKD, cirrhosis อาจจะนานขึ้น 10 เท่า
 - Oral: 19 to 31.2 hours; young subjects, 24.92 hours; elderly subjects, 30.06 hours; elderly men, 30 hours; elderly women, 34 hours
 - Renal impairment, oral: 18.8 hours

Warning

- Pregnancy Category
 - Fetal risk cannot be ruled out. (MDX)²
 - Available human data from published literature on colchicine use in pregnancy over several decades have not identified any drug-associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes.³
- Breast Feeding
 - Micromedex®: Infant risk cannot be ruled out.²
 - Colchicine is present in human milk.³
 - No adverse events in breastfed infants in the published literature after administration of colchicine to lactating women.³
 - No data available on the effects of colchicine on milk production.³
 - Consider developmental and health benefits of breastfeeding along with the mother's clinical need for the drug, and any potential adverse effects on the breastfed infant from the drug or from the underlying maternal condition.³



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขพลส ถนนสุขุทัย กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

Toxic dose¹

- ยารักษาโรค gout: >0.5 mg/kg โดย >0.8 mg/kg ทำให้เสียชีวิต

Toxicities¹

- Colchicine = Potent inhibitor of microtubule formation and function
 - ยับยั้งการแบ่งเซลล์แบบ mitosis
 - Inhibit neutrophil, synovial cell release of chemotactic glycoprotein.
 - Inhibit microtubule polymerization ทำให้เกิดเสียการทำงานของ inflammatory cell mediated, chemotaxis, phagocytosis
 - Reduced expression of adhesion molecules on endothelial cell, WBC
 - ส่งผลต่อ neutrophil cytokine production
 - เป็น competitive GABA-A receptor antagonist
 - หากได้รับ massive overdose ทำให้เกิด microtubule breakdown
- เนื่องจาก Colchicine ถูก metabolism ผ่าน CYP3A4 ดังนั้น หากได้รับยาที่เป็น CYP3A4 inhibitor จะทำให้ CYP3A4 ทำงานลดลง จึงทำให้ colchicine มีเหลือในร่างกายมากขึ้นจึงเกิด toxicity (ตารางที่ 1)
- เนื่องจาก Colchicine ถูก P-glycoprotein (P-gp) ช่วยกำจัดออกจากร่างกาย ดังนั้น หากได้รับยาที่เป็น P-glycoprotein inhibitor จะทำให้เหลือ Colchicine เหลือในร่างกายมากขึ้นจึงเกิด toxicity (ตารางที่ 1)

Clinical manifestations and toxicities¹

- Phase 1 (ชั่วโมงที่ 0-24):
 - GI irritation (คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง)
 - Peripheral leukocytosis ($WBC > 30,000$ cell/mm³)
- Phase 2 (วันที่ 1-7):
 - Sudden death ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วง 24-48 ชั่วโมงแรก
 - CVS effect: hemodynamic instability, dysrhythmia
 - Hematology effect:
 - Bone marrow suppression: Leukopenia ($<1,000$ cell/mm³), neutropenia, pancytopenia, thrombocytopenia
 - Sepsis, septic shock
 - Metabolic effect: Electrolyte imbalance
 - Renal effect: AKI
 - Musculoskeletal effect: Rhabdomyolysis
 - Neurologic effect: Seizure, encephalopathy
 - GI effect: Liver injury, pancreatitis
 - Respiratory effect: ARDS
 - Multiorgan failure, DIC, hemorrhage
- Phase 3 (มากกว่า 7 วัน):
 - Alopecia โดยอาจพบล่าช้าได้ถึงสัปดาห์ที่ 2-3
 - Myopathy, neuropathy, myoneuropathy
 - โดยผู้ป่วยอาจ recovery หรือ เสียชีวิต



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขพลัส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

Treatment¹

- หยุดยา Colchicine
- หลีกเลี่ยงการใช้ยาอื่นที่มีอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) กับยา Colchicine (พิจารณา risk-benefit ของการใช้ยา)
- Decontamination
 - Gastric lavage ถ้ากินมาภายใน 1 ชั่วโมง
- Enhanced elimination
 - Multiple dose activated charcoal (MDAC) เพราะ colchicine มี enterohepatic recirculation
 - Hemodialysis, hemoperfusion ไม่สามารถ remove สารออกได้ เพราะ large volume of distribution (Vd) แต่สามารถทำได้เพื่อรักษาภาวะ renal failure.
 - Whole-blood or plasma exchange: ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะทำ แต่อาจพิจารณาลองได้หากได้รับ lethal dose
- ให้การรักษาแบบประคับประคอง:
 - Airway: ถ้าซึม ดูแลทางเดินหายใจให้โล่ง หรือถ้าอาการรุนแรงพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ
 - Breathing: oxygen supplement or ventilation support
 - Circulation:
 - สังเกตอาการ sudden CVS collapse ซึ่งอาจเกิดขึ้นภายใน 24-48 ชั่วโมงแรก
 - Monitor BP, HR, RR, body temperature, SpO₂, EKG
 - Adequate IV fluid เนื่องจากผู้ป่วยมี nausea, vomiting, diarrhea โดยให้ crystalloid หรือ balanced crystalloid solution (e.g. Lactated Ringer's solution, Acetated Ringer's solution) เพื่อคงระดับ urine output 0.5-1 mL/kg/h
 - Vasopressor
 - ให้ยาลดไข้ เพื่อลด oxygen demand
 - ถ้าอาการรุนแรง พิจารณาทำ IABP, ECMO
 - Neurology:
 - Observe neurologic signs, seizure, GCS
 - ถ้ามีคลื่นไส้อาเจียน: ให้ยาลดการอาเจียน เช่น Domperidone, Ondansetron
 - ถ้ามี sepsis หรือ septic shock ให้ empirical antibiotics ตามความเหมาะสม
- ถ้ามี Bone marrow suppression: leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia
 - หากมีภาวะ neutropenia ให้ระวังการติดเชื้อ โดยให้อยู่ในห้องปลอดเชื้อ (ถ้ามี) และ contact precaution
 - Bleeding precaution
 - พิจารณาให้ Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)
 - Filgrastim เช่น Neupogen®
 - 5 mcg/kg/day subcutaneous (SC) หรือ intravenous (IV) once daily or BID โดยอาจให้ 300 mcg SC or IV once daily or BID
 - หากมีภาวะ thrombocytopenia หรือ coagulopathy อาจหลีกเลี่ยงการฉีด subcutaneous



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขพลัส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

- Investigation:
 - Hematology effect:
 - CBC, PT, INR, PTT
 - Peripheral blood smear (PBS)
 - If suspected DIC พิจารณาส่ง Fibrinogen
 - Metabolic effect: Electrolyte, Ca, Mg, P, Lactate
 - Renal effect:
 - BUN, Cr
 - UA
 - CVS effect:
 - hsTnT or hsTnI
 - 12-lead EKG
 - Musculoskeletal effect: CPK
 - GI effect:
 - LFT
 - Serum lipase, amylase ถ้าสงสัย pancreatitis
 - Respiratory effect:
 - CXR
 - ABG if suspected pulmonary edema or ARDS
- Antidote
 - Colchicine-specific antibody (Anti-colchicine Fab fragments): ยังไม่มีวางจำหน่ายในไทย

Abbreviation: ABG = arterial blood gas, AKI = acute kidney injury, ARDS = acute respiratory distress syndrome, BP = blood pressure, BUN = blood urea nitrogen, CPK = creatine phosphokinase, Cr = creatinine, CVS = cardiovascular system, CXR = chest radiograph, DIC = disseminated intravascular coagulation, EKG = electrocardiogram, ECMO = extracorporeal membrane oxygenation, GCS = Glasgow coma scale, G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor, GI = gastrointestinal, h = hour, HR = heart rate, hsTnI = high-sensitivity troponin I, hsTnT = high-sensitivity troponin T, IABP = intra-aortic balloon pump, INR = international normalized ratio, LFT = liver function test, PT = prothrombin time, PTT = partial thromboplastin time, RR = respiratory rate, UA = urinalysis.



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

ตารางที่ 1 อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) Colchicine กับยาอื่นหรืออาหาร (จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับ Colchicine หรือใช้ขณะมีภาวะ Colchicine overdose หรือใกล้เคียงจะ overdose)²⁻⁴

ยาเพื่อรักษาเกี่ยวกับ	ยาที่ห้ามให้โดยเด็ดขาด (Contraindication)	ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงสูง (Major)	ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรง ปานกลาง (Moderate)	ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรง น้อย (Minor)
Antiviral drugs	Atazanavir Cobicistat Darunavir Nirmatrelvir Ritonavir Telaprevir Tipranavir	Interferon alfa-2a		
Antimicrobial drugs	Clarithromycin* (Fatal in chronic kidney disease) Erythromycin*	Abametapir		
Antifungal or antiparasitic drugs	Itraconazole Ketoconazole [†] Levoketoconazole Posaconazole	Fexinidazole Isavuconazonium sulfate		
Cardiovascular drugs	Amiodarone [†] Diltiazem* [†] Dronedarone Ranolazine Verapamil* [†]	Digoxin Reserpine		
Lipid Lowering drugs		Atorvastatin [†] Lovastatin [†] Pitavastatin [†] Pravastatin [†] Rosuvastatin [†] Simvastatin [†] Bezafibrate [†] Ciprofibrate [†] Clofibrate [†] Fenofibric acid, Fenofibrate [†] Gemfibrozil	Fluvastatin	
Immunosuppressive drugs	Cyclosporine [†] Sunitinib	Abrocitinib Adagrasib Asciminib Avacopan Capmatinib Elacestrant Erdafitinib Fedratinib Gilteritinib Ivacaftor Neratinib Nirogacestat Palbociclib Selpercatinib Sotorasib Tacrolimus Venetoclax		
Endocrine drugs	Conivaptan	Lanreotide Octreotide		
Psychiatric drugs		Daridorexant Vilazodone		



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขพลต ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

ยาเพื่อรักษาเกี่ยวกับ	ยาที่ห้ามให้โดยเด็ดขาด (Contraindication)	ยาที่มีอันตรายรุนแรงสูง (Major)	ยาที่มีอันตรายรุนแรง ปานกลาง (Moderate)	ยาที่มีอันตรายรุนแรง น้อย (Minor)
Neurologic drugs		Fosnetupitant Lasmiditan Netupitant Phenobarbital Sodium phenylbutyrate/Taurursodiol		
Dermatologic drugs		Berotrastat		
Gastrointestinal drugs		Vonoprazan		
Hematologic drugs		Mitapivat		Cyanocobalamin L-methylfolate
Strong CYP3A4 inhibitors*	Boceprevir Ceritinib Idelalisib Indinavir Josamycin Lonafarnib Lopinavir Mibefradil Mifepristone Nefazodone Nelfinavir Ribociclib Saquinavir Telithromycin Troleandomycin Tucatinib Voriconazole			
Moderate CYP3A4 inhibitors*		Amprenavir Aprepitant Cimetidine Ciprofloxacin Clofazimine Crizotinib Diltiazem Duvelisib Fluconazole Fluvoxamine Fosamprenavir Imatinib Letermovir Nilotinib Schisandra sphenanthera Treosulfan Voxelotor		
P-glycoprotein inhibitors	Amiodarone Carvedilol Flibanserin Lapatinib Quinidine Vemurafenib			
อาหาร	Grapefruit juice*			

* CYP3A4 inhibitor

† P-glycoprotein inhibitor



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

‡ การจัดระดับความรุนแรง (Severity) อ้างอิงจาก Micromedex® โดยแบ่งเป็น:

- ยาที่ใช้ร่วมกัน (Contraindicated) หมายถึง Drugs are contraindicated for concurrent use.
- ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงสูง (Major) หมายถึง Interaction may be life-threatening and/or require medical intervention to minimize or prevent serious adverse effects.
- ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงปานกลาง (Moderate) หมายถึง Interaction may result in exacerbation of the patient's condition and/or require an alteration in therapy.
- ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงน้อย (Minor) หมายถึง Interaction would have limited clinical effects. Manifestations may include an increase in the frequency or severity of the side effects but generally would not require a major alteration in therapy.

Reference:

1. Santos CD, Schier JG. Chapter 34 Colchicine, Podophyllin, and the Vinca Alkaloids. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th ed. McGraw-Hill Education; 2019. p. 501–10.
2. Micromedex®. Colchicine. 2024.
3. MedScape. Colcrys, Mitigare (colchicine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 1]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/colcrys-mitigare-colchicine-342812>
4. UpToDate. Colchicine: Drug information [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/colchicine-drug-information?search=colchicine>