

Kolhicin u dermatologiji

Đordije Karadaglić, Milica Popović

Vojnomedicinska akademija, Klinika za kožne i polne bolesti, Beograd

К л ј у ч н е р е ч и :

Kolhicin; koža, bolesti; psorijaza; koža, vezikulobulozne bolesti; Svitov sindrom; Behçetov sindrom; sklerodermija, sistemska; sklerodermija, cirkumskriptna; stomatitis, aftozni; keloid; kondilomata akuminata; keratoza; penis, induracija.

Key words:

colchicine; skin diseases; psoriasis; skin diseases, vesiculobulous; Sweet's syndrome; Behçet syndrome; scleroderma systemic; scleroderma, circumscribed; stomatitis, aphthous; keloid; condylomata acuminata; keratosis; penile induration.

Istorijat

Prva saznanja o izgledu i osobinama biljke mrazovac nazvane *Colchicon* potiču još iz prvog veka nove ere, kada je ova biljka smatrana otrovom, a *Colchicum lingulatum* zbog manje koncentracije aktivne supstance (kolhicina) korišćen je u lečenju izvesnih oboljenja. U XVI veku otkrivena je moć kolhicina da umanja bolove u zglobovima. Godine 1763, zahvaljujući eksperimentalnim radovima barona Von Storeka, započinje era kolhicinske terapije gihta. Alkaloid kolhicin je iz mrazovca (*Colchicum autumnale*), a rede iz drugih biljaka iz *Colchicum spp* izolovan tek 1820. godine, a vek kasnije je u celosti ustanovljena njegova hemijska formula. Nalazi se u obliku svetlo- ili zelenkastožutih kristala, amorfnih ploča ili je u vidu praha rastvorljivog u vodi, alkoholu i hloroformu. Čuva se u bočicama zaštićenim od svetlosti (1, 2).

Farmakokinetika

Kolhicin dostiže maksimalnu koncentraciju u krvi tokom prva 2 sata nakon dospevanja u gastrointestinalni trakt. Metabolize se u jetri pri čemu i neizmenjeni oblik leka, kao i njegovi metaboliti ekskrecijom dospevaju u žuč i podležu enterohepatičkoj recirkulaciji. To doprinosi održavanju visokih koncentracija leka i njegovih metabolita u krvi, ali je i uzrok mnogobrojnih neželjenih efekata u jetri i gastrointe-

stinalnom traktu. Kolhicin i njegovi metaboliti se deponuju u leukocitima, ali i u bubrežima, jetri, slezini i intestinalnom traktu. Distribucija leka u srčani mišić, poprečnoprugaste mišiće i mozak je mala ili odsutna. Poluživot leka u plazmi je oko 20 minuta, a u leukocitima i do 60 sati. Ekskrecija leka je primarno fecesom i, u manjoj meri, urinom (10–20%) što se obično događa u slučaju oslabljene funkcije jetre (3). Lečenje kolhicinom je kontraindikovano ukoliko je klirens kreatinina manji od 10ml/min (1).

Mehanizam dejstva

Kolhicin se reverzibilno vezuje za ćeliju u interfazi ćelijskog ciklusa i intenzitet interakcije je proporcionalan koncentraciji leka (4, 5). Preciznije, vezuje se za 6S subjedinicu mikrotubula (tubulin) i, neznatno, za mikrosomnu, nukleusnu i mitohondrijsku ćelijsku supstancu (6), tj. utiče na sve funkcije ćelije vezane za sistem mikrotubula (7). Inhibicijom polimerizacije tubulina u mikrotubulinske komplekse kolhicin postiže raznolike efekte: ultrastrukturne izmene u ćeliji, inhibiciju ćelijskih pokreta posredovanih cilijama, flagelama ili pseudopodama, izmenu strukture mitohondrija, inhibiciju deobe ćelije, poremećaj distribucije hromosoma, inhibiciju ekspresije površinskih receptora leukocita i makrofaga, inhibiciju pinocitoze, smanjenje pokretljivosti lizosoma i degranulacije, što smanjuje oslobađanje hemotoksičnih činilaca, inhibiciju sinteze kolagena i pospešivanje kola-

genolitičke aktivnosti (5, 8, 9), povećanje aktivnosti cAMP-a, stimulaciju sekrecije prostaglandina, smanjenje hemotakse i fagocitne funkcije leukocita i monocita, inhibiciju preosetljivosti po tipu Arthusove reakcije i inhibiciju oslobađanja histamina iz granula mastocita. Poslednja dva mehanizma najznačajniji su deo antiinflamatornog dejstva kolhicina. Postoje mehanizmi delovanja kolhicina koji nisu posredovani mikrotubulskim poremećajima i to su: inhibicija aksonskog transporta, neurotransmisije, morfološke izmene sinapsi u mozgu, kao i inhibicija GABA receptora; inhibicija proliferacije mitogenima stimulisanih ćelija limfoidne i ne-limfoidne loze; sprečavanje ćelijske fuzije; inhibicija sekrecije insulina i parathormona (10); imunoregulatorna uloga u slučaju oslabljene supresorske aktivnosti T limfocita u mediteranskoj groznici i primarnoj bilijarnoj cirozi jetre (11–14) i imunosupresivno dejstvo (15).

U eksperimentnim modelima autoimunskih bolesti kod životinja kolhicin smanjuje proteinuriju nastalu usled membranskog glomerulonefritisa i umanjuje intenzitet encefalomijelitisa u modelu multiple skleroze (16, 17).

Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva kolhicina ispoljavaju se u gastrointestinalnom traktu i mišićima, zatim kao hematološki i endokrinološki poremećaji, promene na koži i promene na centralnom nervnom sistemu. Ukoliko postoji insuficijencija jetre ili bubrega, češće se ispoljavaju pri intravenoznoj primeni leka (1). Neželjena dejstva u gastrointestinalnom traktu su vezana za antimitotsko dejstvo kolhicina na ćelije mukoze creva, te su mučnina, povraćanje, abdominalni bol i dijareja obično prvi znaci toksičnosti leka kada je indikovano obustaviti lečenje kolhicinom (2). Simptomi iščezavaju 24–48 sati nakon obustave primene leka (3). Ukoliko lečenje kolhicinom traje duže od 6 meseci, mogu se očekivati poremećaji neuromišićnih funkcija, posebno kod bolesnika sa latentnom bubrežnom insuficijencijom. Simptomi miopatije i neuropatije često ostaju neprepoznati i pogrešno protumačeni kao polimiozitis ili uremijska neuropatija (2), a manifestuju se kao izražena slabost proksimalnih mišića ekstremiteta, poremećen distalni senzibilitet i arefleksija. Elektroneuromiografijom se zapaža proksimalna neuropatija i aksonska polineuropatija uz povišene vrednosti serumske kreatin kinaze (18). Prekid lečenja dovodi do spontanog povlačenja simptoma, iako je rezolucija polineuropatije sporija i duže traje (1). Objavljena su 4 slučaja rabdomiolize izazvane kolhicinom pri lečenju gihta (1,5 mg dnevno tokom 6 nedelja) (19). Nakon višegodišnjeg lečenja kolhicinom javlja se depresija kostne srži, praćena agranulocitozom, aplastičnom anemijom i trombocitopenijom. Različita individualna osetljivost kostne srži na istu dozu kolhicina ostaje nerazjašnjena, kao i reaktivnost kostne srži na povećanje uobičajene doze primenjivane tokom više godina i izostanak pancitopenije pri jednokratnoj primeni toksične doze od 30 mg (20). Ospa na koži po tipu urtikarije javlja se kod 3 od 100 bolesnika lečenih kolhicinom (1). *Erythema fixum* na

fixum na glansu penisa javio se pri ingestiji 1,5 mg kolhicina i ponovljenoj dozi od 0,5 mg kod jednog bolesnika (21). Reverzibilna alopecija je karakteristična za akutnu intoksikaciju lekom i retko se javlja kao neželjeni efekat dugotrajne primene kolhicina. Slučajevi azo- ili oligospermije kod osoba lečenih kolhicinom čest su nalaz (22–24). Iako potencijalno teratogen pri primeni visokih doza kod životinja, kolhicin nije pokazao slične efekte kod ljudi, ali zapažene su izvesne hromosomske anomalije čija je učestalost procenjena na ispod 2% u populaciji (25–28). Ostala neželjena dejstva kolhicina su prema podacima iz literature izuzetno retka. Među njima su najznačajniji hipotermija, dijabetes, poremećen lipidni status, smanjenje libida i flebitis na mestu intravenske aplikacije leka (1). Potkožna i intramuskularna primena kolhicina može da izazove lokalnu iritaciju.

Predoziranje i akutna trovanja

Ponavljana primena visokih doza leka ili jednokratna primena toksične doze dovodi do trovanja kolhicinom (3). Trovanju kolhicinom prethode opisane gastrointestinalne manifestacije, koje će u slučaju akutne intoksikacije visokom dozom kolhicina biti praćene krvavljenjem i razvojem metaboličke acidoze, hipotenzije, dehidracije i šoka. Karakterističan je osećaj žarenja u guši, želucu i po koži. Oštećenje krvnih sudova i akutna renalna insuficijencija praćeni su oligurijom i hematurijom, a bolesnik neretko ima simptomatologiju zahvatanja centralnog nervnog sistema: konvulzije, delirijum, mišićnu slabost i neuropatiju (2). Kolhicin ispoljava neposredno toksično dejstvo na srce u prvih 36 do 54 sata nakon ingestije toksične doze. Postojanje pridružene renalne ili hepatičke insuficijencije, starost bolesnika, interakcija kolhicina sa drugim lekovima (ciklosporin, tolbutamid, eritromicin) utiču na stepen ispoljavanja toksičnosti kolhicina, tako da toksične doze leka variraju između 16 i 60 mg (29). Kod starijih bolesnika neophodno je odrediti klirens kreatinina pre započinjanja terapije. Opisane su letalne doze od 7 mg kolhicina, ali i tolerancija na doze veće od opisanih. Smatra se da letalna doza iznosi 65 mg (3). Prema nekim kliničkim istraživanjima preživljavanje bolesnika nakon ingestije kolhicina u dozi manjoj od 0,5 mg/kg je izvesno, a doza leka veća od 0,8 mg/kg je letalna unutar 72 časa od ingestije (30). Objavljen je i slučaj intoksikacije lekom pri primeni profilaktičkih doza kod deteta sa mediteranskom groznicom kome se tokom dvomesečne terapije, uz konzumiranje velike količine soka od grejpfruta i prateću virusnu infekciju gornjih disajnih puteva, povećala osetljivost na lek (31).

Interakcije sa drugim lekovima

Brojne kliničke studije su potvrdile značaj interakcije kolhicina i ciklosporina u precipitiranju neželjenih dejstava kolhicina na bubrege i mišiće (32, 33). Kod lečenih kolhicinom primećena je otežana resorpcija cijankobalamina zbog toksičnog dejstva na mukoza ileuma (34).

Indikacije u dermatologiji

Palmoplantarna pustuloza

Pustulosis palmoplastar (PPP) pripada grupi inflamacijskih dermatoza nepoznate etiologije. Karakteriše je hronični tok sa rekurentnom pojavom sterilnih intraepidermalnih pustula ispunjenih neutrofilnim leukocitima (35–37). Tipičan patološki nalaz je supkornealna, unilokusna pustula ispunjena polimorfonuklearnim leukocitima. Ipak, za nastanak lezija, vezikula i pustula neophodno je prisustvo mononukleusnih ćelija koje oslobađaju hemotoksične faktore i stvaraju uslove za infiltraciju neutrofilima (38).

Prvi uspešan pokušaj upotrebe kolhicina u lečenju PPP beleži se još 1976. godine (39). Osam godina kasnije Takigawa i sar. su pratili efekat kolhicina u sprečavanju stvaranja pustula kod 32 bolesnika sa PPP. Lečenje je započeto u fazi egzacerbacije sa početnom dozom od 1 do 2 mg dnevno uz postepeno smanjivanje doze na 0,5–1 mg kod bolesnika kod kojih je došlo do povoljne terapijske reakcije.

Kod više od 90% lečenih kolhicinom već posle nedelju dana je došlo do involucije pustula, kod polovine bolesnika je nakon 2–8 nedelja došlo do potpune regresije kožnih promena, a preostali bolesnici su pokazali smanjenu sklonost ka stvaranju pustula, nakon čega je kolhicin preporučen za lečenje akutne egzacerbacije PPP. Kod bolesnika sa PPP i manubriosternalnim aseptičnim osteitisom kolhicin je delovao antiinflamatorno sa regresijom kožnih promena i umanjnjem artralgijske unutar prvih nedelju dana lečenja, a svaki pokušaj obustave primene kolhicina dovodio je do recidiva artralgijske (38). Nasuprot ovim ohrabrujućim dejstvima kolhicina, u manjim, nekontrolisanim, studijama primenom kolhicina u dozi od 0,5 mg dnevno u periodu od 6 nedelja do 3 meseca postignuta je slaba ili nikakva terapijska reakcija vezana za formiranje pustula na dlanovima i tabanima, a pri dnevnoj dozi od 1,5 mg svega trećina bolesnika je nakon mesec dana ušla u remisiju bolesti (40, 41).

Prema nekim autorima poboljšanje u PPP je podjednako izostalo kod lečenih placebom ili kolhicinom u dnevnoj dozi od 1 mg (42). Nakon dve decenije zatišja na polju primene kolhicina u lečenju PPP Wong i sar. su ga upotrebljavali za lečenje perzistentne PPP kod 3 bolesnika (1 mg dnevno tokom 2 nedelje, a zatim 2 mg narednih 12 meseci) i zaključili da se kolhicin može smatrati efikasnim u profilaksi perzistentne i na terapiju rezistentne PPP (43).

Psorijaza

Jedna od prvih dermatoza lečenih kolhicinom bila je psorijaza kod koje antimitotičko dejstvo i dejstvo kolhicina na hemotaksu polimorfonukleusnih leukocita imaju povoljan terapijski učinak. Kolhicin je najpre upotrebljavan lokalno sa različitom koncentracijom aktivne supstance u podlogama. Prvi rezultati objavljeni su 1959. godine kada je 0,005–0,018% kolhicin u alkoholnoj podlozi nanošen na psorijazne plakove pod okluzijom, sa značajnom regresijom kožnih promena nakon 4–14 dana (44). Skoro dve decenije

kasnije primenjivan je u hidrofilnoj podlozi u koncentraciji od 1% bez okluzije i 0,5–0,25% sa okluzijom kod bolesnika sa hroničnom stacionarnom plak-psorijazom rezistentnom na lokalno lečenje steroidima. Nakon 6–12 nedelja postignuto je delimično, skoro potpuno, izlečenje bez recidiva unutar prvih 6 meseci (45). Ipak, ove terapijske koncentracije leka su, pored povoljnog učinka, izazvale i iritaciju kože, češće ako je lek primenjivan pod okluzijom. Radi sprečavanja perkutane apsorpcije kolhicina primena mu je ograničena na 2–3% površine tela, te je indikovana u slučajevima ograničenih, na terapiju rezistentnih, psorijaznih plakova. Ove i slične teškoće kod lokalne primene kolhicina otvorile su put peroralnoj terapiji koja je kod polovine ispitivanih bolesnika sa psorijazom i psorijaznim artritismom za 2 do 4 meseca dovela do remisije uz smanjenje reumatičnih tegoba, a kompletna regresija kožnih lezija postignuta je kod 8 od 9 bolesnika kod kojih su papule i plakovi bili dominantne lezije (46). Lečenje je bilo manje efikasno u slučaju hroničnih, infiltriranih, izrazito skvamoznih plakova. Optimalna dnevna doza procenjena je na 0,02 mg/kg, a kod 4 od ukupno 5 slučajeva generalizovane pustulozne psorijaze, opisanih u literaturi, kolhicinom u dozi od 0,4 do 2 mg/dan postignuta je remisija za 1–2 nedelje lečenja (46, 47).

Interesantno je da je u slučaju psorijaze lečene metotreksatom istovremena primena kolhicina (2 mg/dan) produžila remisiju bolesti i omogućila smanjenje terapijske doze metotreksata, a prelaskom na monoterapiju kolhicinom kod istih bolesnika nisu postignuti željeni rezultati (48).

Udruženost psorijaze i psorijaznog artritisa sa amiloidozom nije česta, opisano je 39 takvih slučajeva u nama dostupnoj literaturi, a tok nefrotskog sindroma, kao česte fatalne komplikacije amiloidoze, značajno je ublažen primenom kolhicina (49). Osim ove indikacije, od 1989. godine nisu objavljivani radovi o upotrebi kolhicina kod psorijaze i psorijaznog artritisa.

Bulozne dermatoze

Kolhicin je više godina sa većim ili manjim uspehom upotrebljavan za lečenje herpetiformnog dermatitisa, linearne IgA bulozne dermatoze, stečene bulozne epidermolize i vezikulo-bulozne forme eritemskog lupusa. Obično je uveden u terapiju nakon neuspeha lečenja sistemskim kortikosteroidima i/ili dapsonom, ili kada su oni kontraindikovani. Kolhicin deluje na brojna patofiziološka zbivanja u buloznim dermatozama: sprečava produkciju i sekreciju autoantitela, koči migraciju neutrofila i moduliše funkcije limfocita i cirkulišućih imunskih kompleksa (50–52). Kolhicinom indukovana modifikacija karboksiterminalne amino-grupe prokolagena tipa VII, koji je glavni antigen u stečenoj buloznoj epidermolizi, opravdava njegovu upotrebu u lečenju ove bolesti (53). U slučaju herpetiformnog dermatitisa peroralna primena kolhicina u dozi od 1,8 mg/dan je kod 3 od 4 bolesnika, kod kojih su dapson i sulfapiridin bili kontraindikovani, imala za ishod remisiju bolesti uz recidiv bula pri najmanjem smanjenju terapijske doze (54). Stvarna efikasnost primene ovog leka kod stečene bulozne epidermolize

(SBE) uprkos brojnim istraživanjima, nije potvrđena. Ipak, lezije kože i sluzokože bolesnika rezistentnih na lečenje kombinacijom prednizona i metotreksata povlače se za 1–2 nedelje lečenja kolhicinom od 2 mg/dan, a za sprečavanje recidiva neophodna je doza održavanja od 1 mg/dan (55). U skorašnjoj studiji uspešno su lečena četiri bolesnika tokom 4 godine dozom kolhicina od 0,6 mg do 1,5 mg (56). Prema poslednjim podacima iz literature kolhicin, zajedno sa ciklosporinom, plazmaferezom, ekstrakorporalnom fotoferezom i primenom intravenskih imunoglobulina, pripada adjuvantnoj terapiji SBE (57).

Kada kombinovano lečenje prednizon-dapson nije pokazalo povoljan efekat u vezikulobuloznoj kliničkoj formi eritemskog lupusa, uvođenje prednizon-kolhicin kombinacije je uticalo na kožne i druge manifestacije bolesti, a izbegnuta je methemoglobinemija kao neželjeno dejstvo dapsona (58). Za samo nedelju dana postignuta je željena remisija linearne IgA bulozne dermatoze kod bolesnika na terapiji kolhicinom u dozi od 1,5 mg na dan (59). Linearna IgA i druge hronične bulozne dermatoze kod dece najčešće se leče kortikosteroidima i dapsonom, a u slučaju nemogućnosti njihove primene, kao i kod dece sa deficijencijom glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze indikovana je primena kolhicina koja kod 62,5% lečenih za 4–6 nedelja dovodi do potpune remisije bolesti (60).

Najzad, kolhicin treba razmotriti kao lek izbora za supkornealnu pustuloznu dermatozu, s obzirom na povoljnu terapijsku reakciju na dozu od 1,5 mg na dan kod ispitivanih bolesnika u nedavno sprovedenoj studiji (61).

Akutna febrilna neutrofilna dermatozu (Svitov sindrom)

Prvi ohrabrujući rezultati lečenja Svitovog sindroma kolhicinom objavljeni su pre dve decenije kada je dnevna doza od 1,5 mg ovog leka dovela do smirivanja epizode akutne neutrofilne dermatoze prethodno lečene prednizonom (62). Uskoro su slični rezultati dobijeni i u drugim studijama, sa brzim postizanjem remisije, ali i neizbežnim recidivima nakon obustave lečenja kolhicinom (63, 64). Posebno je značajan efekat ovog leka u slučaju neutrofilne dermatoze udružene sa reumatoidnim artritisom, kada se posle nedelju dana lečenja sa 1,2 mg kolhicina na dan postiže smanjenje eritema i ublaženje artritisa, a posle četiri nedelje iščezavaju sve tegobe vezane za kožu i zglobove (65). Nedavno objavljeni rezultati deset bolesnika lečenih kolhicinom, od kojih je šest povoljno reagovalo na terapiju, govore da zainteresovanost za lečenje Svitovog sindroma kolhicinom postoji i nakon dve decenije od uvođenja leka u terapiju ove bolesti (66).

Adamantiades-Behçetova bolest

U Adamantiades-Behçetovoj bolesti kolhicin blokira oslobađanje citokina od strane monocita, smanjuje hemotaksu polimorfonukleusnih leukocita uz suprimiranje fagocitne funkcije i sprečava oslobađanje hemotoksičkih faktora (67–70).

Osnovni postulat lečenja Behçetove bolesti je upotreba sistemskih kortikosteroida u kombinaciji sa imunosupresivima koji se uključuju kod težih oblika bolesti sa zahvatanjem struktura oka i centralnog nervnog sistema. Prva kontrolisana, duplo-slepa studija sa primenom 1,5 mg kolhicina na dan u 28 slučajeva Behçetove bolesti sprovedena je u Japanu, gde je incidenca oboljevanja najveća (71). Tada se efekat kolhicina predominantno odražavao na kožne i sluzokožne lezije (oralne i genitalne ulceracije, lezije tipa eritema nodosum) bez uticaja na okularne manifestacije bolesti, što kasnije potvrđuju i druge studije (72–74).

U nekontrolisanoj prospektivnoj studiji upotrebom 1 mg kolhicina na dan postignuto je poboljšanje okularnih simptoma u 80%, a kožno-sluzokožnih manifestacija u oko 50% lečenih (68), što su i drugi autori tokom narednih nekoliko godina potvrdili brojnim nekontrolisanim studijama (75–77). Superiornost imunosupresiva, u prvom redu ciklosporina i ciklofosfamida, u lečenju okularnih simptoma je potvrđena brojnim komparativnim studijama kada se ciklofosfamid, ordiniran u bolusima, pokazao efikasnim kod težih oblika uveitisa i neuroloških manifestacija bolesti (78–80), a ciklosporin se pokazao kao delotvorniji lek od kolhicina u prevenciji novih ataka okularnih simptoma i regresiji lezija na koži i sluzokožama (81, 82). Primenom 1,5 mg kolhicina, 1 200 000 ij benzatin-penicilina sc i 3 000 000 ij IFN α 2b sc na drugi dan tokom šest meseci sprečene su okularne i ekstraokularne komplikacije, te se ovakav protokol može smatrati značajnim za zaštitu vida (83).

Ispitivanja na manjem broju obolelih prikazuju efikasnost kolhicina kod sledećih manifestacija Behçetove bolesti: oralne aftozne ulceracije u 8 slučajeva (84–86), jedan bolesnik sa atropatijom u sklopu Behçetove bolesti (87), šest slučajeva udružene artropatije sa oralnim aftoznim ulceracijama (88, 89), jedan prednji uveitis i jedan panuveitis kod 14-godišnjeg deteta (90), dva slučaja sa zahvatanjem centralnog nervnog sistema (91, 92). Nisu retki ni neuspeli pokušaji lečenja kolhicinom kod trineast bolesnika u jednoj studiji (93), jednog slučaja udruženih kutano-mukoznih manifestacija i artropatije (94) i jednog bolesnika sa artropatijom kao manifestacijom Behçetove bolesti (95).

Na osnovu pregleda literature od 1970. do 2002. godine može se zaključiti da je kolhicin indikovano za lečenje kožnih lezija tipa eritema nodosum i artritisa, kao manifestacija Behçetove bolesti, posebno kod žena (96).

Neki autori smatraju da nedostaju dokazi o efikasnosti konvencionalne terapije (kolhicin, ciklofosfamid, steroidi) očnih i zglobnih manifestacija Behçetove bolesti, ali da, prema duplo-slepim, randomizovanim studijama sprovedenim u poslednje četiri godine, jedina dokazana terapijska efikasnost je dejstvo ciklosporina i azatioprina na okularne simptome i dejstvo benzatin penicilina na artritis (97).

Sklerodermija

Lečenje usmereno na fibrozu kod sklerodermije podrazumeva upotrebu lekova koji utiču na kolagen, a to su, u prvom redu, D-penicilamin, kolhicin, gama interferon (98).

Kada je 1967. godine prvi put upotrebljena tri-metil-kolhicinska kiselina u lečenju kutane i sistemske sklerodermije, zapažen je samo delimičan uspeh lečenja obolelih (99). Sedamdesetih godina prošlog veka sprovedene su dve značajnije studije praćenja bolesnika sa lokalizovanom i generalizovanom sistemskom sklerodermijom u kojima je većina bolesnika imala kliničko poboljšanje promena na koži nakon 6 do 39 meseci lečenja, a povoljnijom se pokazala doza kolhicina veća od 1,43 mg dnevno, posebno kod bolesnika sa evolucijom bolesti kraćom od 5 godina (100). Nikakav terapijski efekat nije postignut u lečenju plućne fibroze i skleroze jednjaka (101). Ipak, smatra se da, pored povoljnog dejstva na kožne manifestacije, kolhicin kod sklerodermije utiče i na kalcinozu, zaustavlja progresiju sistemske skleroze i poboljšava kvalitet života obolelih (102).

Uporedo sa objavljivanjem kliničkih studija sa uspešnim lečenjem sklerodermije kolhicinom objavljivane su i brojne studije u kojima kolhicin nije imao nikakav efekat na objektivno poboljšanje elastičnosti kože (102). Upotrebljavan u dozi od čak 2 mg dnevno tokom godinu dana nije pokazao kliničko poboljšanje kod osam bolesnika (103), kod nekih je čak došlo do progresije bolesti (104), a nikakvu razliku u odnosu na placebo nije pokazala terapijska doza kolhicina od 1,2 mg na dan kod 12 lečenih tokom 6 meseci (105). Zbog toga su neki autori favorizovali lečenje D-penicilaminom uprkos brojnim neželjenim dejstvima (106).

I pored uspešnog lečenja kolhicinom malog broja obolelih i uvreženog mišljenja da je indikovao kod kutanih formi sklerodermije, tradicionalna terapija ove bolesti (kolhicin, D-penicilamin, potaba), naročito sistemske forme, često doživljava neuspeh u kliničkoj praksi. Zbog toga se u svetlu novih saznanja o patogenetskim zbivanjima u sklerodermiji ispituju mnogi novi lekovi i supstance, posebno oni koji pripadaju domenu terapije usmerene na pojedine organe zahvaćene bolešću (107).

Oralne aftozne ulceracije

Recidivirajuće bolne ulceracije sluznice usne duplje koje se javljaju u sklopu neutrofilnih febrilnih dermatoza, Behčeto-ve, Kronove i drugih bolesti leče se primenom terapije adekvatne za osnovno oboljenje. Lečenjem afti kod rekurentnog aftoznog stomatitisa se još uvek ne postižu željeni rezultati (108–110). Osamdesetih godina prošlog veka objavljeno je nekoliko uspešnih pokušaja lečenja afti kolhicinom u dozi od 0,6 mg dnevno, kada je kod 60% bolesnika postignuta kompletna, a kod 15% delimična remisija bolesti (111–113). U prospektivnoj studiji je kod svih 20 bolesnika sa rekurentnim aftoznim stomatitisom lečenih kolhicinom postignuto statistički značajno poboljšanje (114). Nedavno je kolhicin ponovo upotrebljen za lečenje herpetiformnih ulceracija kod aftoznog stomatitisa kada je primenom sistemskih kortikosteroida postignuta značajna remisija, a kolhicin, ordiniran u dozi od 0,6 mg tri puta dnevno, je smanjio recidive. Međutim, ostaje da se u većim studijama utvrdi njegov značaj u prevenciji pojave oralnih aftoznih ulceracija (115).

Keloidi

S obzirom na inhibiciju stvaranja kolagena i stimulisanje kolagenolitičkih procesa, kolhicin je upotrebljavan u slučaju prekomerenog stvaranja kolagena kakvo se viđa kod keloida i hipertrofičnih ožiljaka. U navedenim stanjima najčešće se pribegava konzervativnim metodama lečenja koje obuhvataju intraleziono ubrizgavanje kortikosteroida, lokalnu primenu retinoida i interferona-alfa 2b, a smanjenje recidiva postiže se hirurškom ekscizijom kombinovanom sa lokalnim ubrizgavanjem steroida (116). Kod deset bolesnika sa neuspešnom primenom navedenih metoda četvoromesečno lečenje kolhicinom u dnevnoj dozi od 1,8 mg dovelo je do remisije u trajanju od 18 do 60 meseci (117). Ipak, druge komparativne studije potvrđuju da nema razlike u efektu lečenja keloida hirurškom ekscizijom i kolhicinom u odnosu na hirurški tretman u kombinaciji sa intralezijskom primenom kortikosteroida (118).

Genitalne bradavice

Lečenje genitalnih kondiloma 0,5% rastvorom kolhicina pokazalo se efikasnim i kod bolesnika prethodno neuspešno lečenih podofilotoksinom. Međutim, komparativna studija sprovedena na 277 bolesnika pokazala je podjednaku efikasnost ova dva leka uz brojnija neželjena dejstva kolhicina, zbog čega je njegova primena u lečenju kondiloma napuštena (119, 120).

Urtikarijski vaskulitis

Retki slučajevi hipokomplementemijskog i normokomplementemijskog urtikarijskog vaskulitisa lečenih kolhicinom najčešće opisuju bolesnike koji nakon dugogodišnjeg neuspešnog lečenja kortikosteroidima, antihistaminicima, imunosupresivima, dapsonom ili nesteroidnim antiinflamatornim lekovima pribegavaju peroralnoj primeni kolhicina, najčešće u dozi od 0,5 mg dnevno (1). Uspešnost ovakvog lečenja je kratkotrajna i nije potvrđena na većem broju bolesnika (121).

Aktinična keratoza

Povoljna dejstva lokalno primenjenog kolhicina kod aktinične keratoze uočena su još 1968. godine. Tri decenije kasnije potvrđena je efikasnost i bezbednost primene 1% kolhicin gela. Grimaire i sar. su u placebom kontrolisanoj studiji pratili promene na koži kod deset bolesnika sa aktiničnom keratozom (122). Kod sedam bolesnika je postignuta kompletna remisija bez recidiva u dvomesečnom periodu praćenja aktivnosti bolesti. Ipak, poželjno je poređenje efikasnosti lokalne primene kolhicina u odnosu na druge lekove koji se primenjuju za aktiničnu keratozu.

Fibromatoza penisa

(Peyronieva fibromatoza, induratio penis plastica)

Pripada grupi fascijskih (površnih) fibromatoza koje karakteriše proliferacija fibroblasta i odlaganje kolagenih vlakana sa zadebljanjem fascije i fibroznih septi između

spongioznog i kavernoznih tela penisa. Antimitotsko, antibiotsko i antiinflamatorno dejstvo kolhicina opravdava njegovu primenu u lečenju ove bolesti. Kod 24 od ukupno 38 lečenih bolesnika sa Peyronievom bolešću i poremećenom erektilnom funkcijom (bolna erekcija) peroralna primena kolhicina i vitamina E dovela je do potpunog gubitka tegoba, a ispitivanjem partnera bolesnika, uspostavljeno je da je njih 21 bilo zadovoljno ovakvim lečenjem (123). Preporuka izvesnih autora da se lečenje kolhicinom započne u ranoj, akutnoj fazi bolesti zasniva se na studiji sprovedenoj kod 60 bolesnika kojima je lek ordiniran u početnoj fazi bolesti (prosečna dužina trajanja bolesti pri započinjanju terapije bila je $5,7 \pm 4,3$ meseca). Stanje deformacija penisa usled fibroze poboljšana je kod 30% bolesnika, kod većine je ostala nepromenjena, a kod nekih bolesnika je zabeleženo blago

pogoršanje deformacije. Bol je iščezao kod 90% lečenih (124). Ovo je najveća do sada sprovedena studija o efektima kolhicina na fibromatozu penisa i nameće potrebu razmatranja ovog leka u izboru terapijskog protokola za bolesnike sa Peyronievom bolešću.

Zaključak

Kolhicin je stari lek čija je primena, kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lekovima, aktuelna i u savremenoj medicini. Najznačajnija mu je primena za lečenje i profilaksu perzistentne palmoplantarne pustuloze i oralnih aftoznih ulceracija, lečenje Svitovog sindroma, Behçetove bolesti, sklerodermije i fibromatoze penisa.

LITERATURA

1. *Le Hello C.* Colchicine. *Ann Med Interne (Paris)* 1996; 147(3): 185–211.
2. *Martindale JR*, editor. The extra pharmacopoeia. London: The Royal Pharmaceutical Society; 1996. p. 422–4.
3. *McEvoy GK*, editor. Drug information. Bethesda, USA: American Society of Health System Pharmacists; 1995. p. 2563–6.
4. *Dustin P.* The centennial of the discovery of the anti-mitotic properties of colchicine. *Rev Med Brux* 1989; 10(9): 385–90. (in French)
5. *Taylor EW.* The mechanisms of colchicine inhibition of mitosis: kinetics of inhibition and binding of 3H-colchicine. *J Cell Biol* 1965; 25: 145–60.
6. *Shelanski ML, Taylor EW.* Isolation of a protein subunit from microtubules. *J Cell Biol* 1967; 34(2): 549–54.
7. *Borisy GG, Taylor EW.* The mechanism of action of colchicin. Binding of colchicine – 3H to cellular protein. *J Cell Biol* 1967; 34(2): 525–33.
8. *Diegelmann RF, Peterkofsky B.* Inhibition of collagen secretion from bone and cultured fibroblasts by microtubular disruptive drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69(4): 892–6.
9. *Harris ED Jr, Krane SM.* Collagenases (third of three parts). *N Engl J Med* 1974; 291(13): 652–61.
10. *Famaey JP.* Colchicine in therapy. State of the art and new perspectives for an old drug. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6(3): 305–17.
11. *Schlesinger M, Ilfeld D, Handzel ZT, Altman Y, Kuperman O, Levin S*, et al. Effect of colchicine on immunoregulatory abnormalities in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Immunol* 1983; 54(1): 73–9.
12. *Ilfeld D, Weil S, Kuperman O.* Correction of a suppressor cell deficiency in familial Mediterranean fever by colchicine. *Clin Exp Immunol* 1981; 46(1): 77–81.
13. *Ilfeld D, Kuperman O.* Correction of a suppressor cell deficiency in four patients with familial Mediterranean fever by in vitro or in vivo colchicine. *Clin Exp Immunol* 1982; 50(1): 99–106.
14. *Ilfeld D, Theodor E, Delpre G, Kuperman O.* In vitro correction of a deficiency of Con A-induced suppressor cell function in primary biliary cirrhosis by a pharmacological concentration of colchicine. *Clin Exp Immunol* 1984; 57(2): 438–42.
15. *Ostermann D, Perico N, Imberti O, Barbui C, Bontempelli M, Remuzzi G.* Colchicine allows prolonged survival of highly reactive renal allograft in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4(6): 1294–9.
16. *Milner LS, Lotan D, Mills M, Goodyer PR, Fong JS, Kaplan BS.* Colchicine reduces proteinuria in passive Heymann nephritis. *Nephron* 1987; 46(1): 11–7.
17. *Lyons MJ, Amador R, Petito C, Nagashima K, Weinreb H, Zabriskie JB.* Inhibition of acute experimental allergic encephalomyelitis in mice by colchicine. *J Exp Med* 1986; 164(5): 1803–8.
18. *Kuncl RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M.* Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 1987; 316(25): 1562–8.
19. *Chattopadhyay I, Shetty HG, Routledge PA, Jeffery J.* Colchicine induced rhabdomyolysis. *Postgrad Med J* 2001; 77(905): 191–2.
20. *Levy M, Spino M, Read SE.* Colchicine: a state-of-the-art review. *Pharmacotherapy* 1991; 11(3): 196–211.
21. *Mochida K, Teramae H, Hamada T.* Fixed drug eruption due to colchicine. *Dermatology* 1996; 192(1): 61.
22. *Merlin HE.* Azoospermia caused by colchicine – a case report. *Fertil Steril* 1972; 23(3): 180–1.
23. *Mizushima Y, Matsumura N, Mori M, Shimizu T, Fukushima B, Mimura Y*, et al. Colchicine in Behçet's disease. *Lancet* 1977; 2(8046): 1037.

24. *Bremner WJ, Paulsen CA.* Colchicine and testicular function in man. *N Engl J Med* 1976; 294(25): 1384-5.
25. *Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M.* The effect of long-term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. *Andrologia* 1986; 18(4): 420-6.
26. *Levy M, Yaffe C.* Testicular function in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine treatment. *Fertil Steril* 1978; 29(6): 667-8.
27. *Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M.* Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94(12): 1186-91.
28. *Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S.* Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28(3-4): 245-6.
29. *Puterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M.* Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features and management. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 2(3): 143-55.
30. *Bismuth C, Gaultier M, Conso F.* Medullary aplasia after acute colchicine poisoning. 20 cases. *Nouv Presse Med* 1977; 6(19): 1625-9. (in French)
31. *Goldbart A, Press J, Sofer S, Kapelushnik J.* Near fatal acute colchicine intoxication in a child. A case report. *Eur J Pediatr* 2000; 159(12): 895-7.
32. *Rumpf KW, Henning HV.* Is myopathy in renal transplant patients induced by cyclosporin or colchicine? *Lancet* 1990; 335(8692): 800-1.
33. *Arellano F, Krupp P.* Muscular disorders associated with cyclosporin. *Lancet* 1991; 337(8746): 915.
34. *Webb DI, Chodos RB, Mahar CQ, Faloona WW.* Mechanism of vitamin B12 malabsorption in patients receiving colchicine. *N Engl J Med* 1968; 279(16): 845-50.
35. *Pavlović MD, Karadaglić Đ.* Pustular eruption of palms and soles. In: *Karadaglić Đ*, editor. *Dermatology*. Beograd: Vojnoizdavački zavod-Verzal press, 2000. p. 594-600. (in Serbian)
36. *Christopher E.* Pustular eruptions of palms and soles. In: *Fitzpatrick TB, Eisen AE, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF*, editors. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 648-54.
37. *Larko O.* Problem sites: scalp, palm and sole, and nail. *Dermatol Clin* 1995; 13(4): 771-7.
38. *Takigawa M, Miyachi Y, Uehara M, Togami H.* Treatment of pustulosis palmaris et plantaris with oral doses of colchicine. *Arch Dermatol* 1982; 118(7): 458-60.
39. *Mori S, Hino K, Izumi H, Hino H.* Clinical features and treatment of pustulosis palmaris et plantaris. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 1976; 86(10): 671-6.
40. *Thestrup-Pedersen K, Reymann F.* Treatment of pustulosis palmaris et plantaris with colchicine. A double-blind cross-over trial. *Acta Derm Venereol* 1984; 64(1): 76-8.
41. *English JS, Fenton DA, Wilkinson JD.* Failure of colchicine for palmo-plantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8(2): 207-8.
42. *Mann RJ.* Failure of colchicine for palmo-plantar pustulosis. *Br J Dermatol* 1982; 106(3): 373.
43. *Wong SS, Tan KC, Goh CL.* Long-term colchicine for recalcitrant palmoplantar pustulosis: treatment outcome in 3 patients. *Cutis* 2001; 68(3): 216-8.
44. *Van Scott EJ, Reinertson RP.* Morphologic and physiologic effects of chemotherapeutic agents in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1959; 33: 357-69.
45. *Kaidbey KH, Petrozzi JW, Kligman AM.* Topical colchicine therapy for recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1975; 111(1): 33-6.
46. *Wahba A, Cohen H.* Therapeutic trials with oral colchicine in psoriasis. *Acta Dermatol Venereol* 1980; 60(6): 515-20.
47. *Zachariae H, Kragballe K, Herlin T.* Colchicine in generalised pustular psoriasis: clinical response and antibody-dependent cytotoxicity by monocytes and neutrophils. *Arch Dermatol Res* 1982; 274(3-4): 327-33.
48. *Horiguchi M, Takigawa M, Imamura S.* Treatment of generalized pustular psoriasis with methotrexate and colchicine. *Arch Dermatol* 1981; 117(12): 760.
49. *Kagan A, Husza'r M, Frumkin A, Rapoport J.* Reversal of nephrotic syndrome due to AA amyloidosis in psoriatic patients on long-term colchicine treatment. Case report and review of the literature. *Nephron* 1999; 82(4): 348-53.
50. *Antoine JC, Maurice M, Feldmann G, Avrameas S.* In vivo and in vitro effects of colchicine and vinblastine on the secretory process of antibody-producing cells. *J Immunol* 1980; 125(5): 1939-49.
51. *Miyachi Y, Danno K, Imamura S.* Suppression of active Arthus reaction by colchicine. *Br J Dermatol* 1981; 105(3): 279-83.
52. *Thompson AE, Dabrowska-Bernstein B.* Inhibition by colchicine of human lymphocytotoxic function: dependence on cell-bound drug level, spontaneous reversibility and by desacetylcolchicine (DAK). *Leuk Res* 1983; 7(2): 175-92.
53. *Woodley DT, Burgeson RE, Lunstrum G, Bruckmen-Tuderman L, Reese MJ, Briggaman RA.* Epidermolysis bullosa acquisita antigen is the globular carboxyl terminus of type VII procollagen. *J Clin Invest* 1988; 81(3): 683-7.
54. *Silvers DN, Juhlin EA, Berczeller PH, McSorley J.* Treatment of dermatitis herpetiformis with colchicine. *Arch Dermatol* 1980; 116(12): 1373-7.

55. *Berbis P, Privat Y.* Value of colchicine in treating acquired epidermolysis bullosa. *Ann Dermatol Venereol* 1989; 116(4): 301–7. (in French)
56. *Cunningham BB, Kirchmann TT, Woodley D.* Colchicine for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(5 Pt 1): 781–4.
57. *Engineer L, Ahmed AR.* Emerging treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(5): 818–28.
58. *Lambert D, Beer F, Godard W, Dalac S, Chavanet P, Portier H.* Vesiculo-bullous lupus erythematosus. Immuno-electronic study. *Ann Dermatol Venereol* 1986; 113(8): 665–9. (in French)
59. *Aram H.* Linear IgA bullous dermatosis. Successful treatment with colchicine. *Arch Dermatol* 1984; 120(7): 960–1.
60. *Banodkar DD, al-Suwaid AR.* Colchicine as a novel therapeutic agent in chronic bullous dermatosis of childhood. *Int J Dermatol* 1997; 36(3): 213–6.
61. *Hodak E, Lapidoth M, David M.* Effect of colchicine in the subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(1): 91–4.
62. *Suehisa S, Tagami H.* Treatment of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) with colchicine. *Br J Dermatol* 1981; 105(4): 483.
63. *Suehisa S, Tagami H, Inoue F, Matsumoto K, Yoshikuni K.* Colchicine in the treatment of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Br J Dermatol* 1983; 108(1): 99–101.
64. *Bajwa RP, Marwaha RK, Garewal G, Rajagopalan M.* Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in myelodysplastic syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1993; 10(4): 343–6.
65. *Youn CS, Hwang JH, Cho KH, Yoon TY.* Colchicine treatment in a patient with neutrophilic dermatosis associated with rheumatoid arthritis. *J Dermatol* 2000; 27(12): 782–7.
66. *Chakroun M, Ben Romhdane F, Mohamed WB, Lous-saief C, Amri M, Zakhama A, et al.* Sweet's syndrome. *Tunis Med* 2001; 79(1): 42–6. (in French)
67. *Matsumura N, Mizushima Y.* Leukocyte movement and colchicine treatment in Behcet's disease. *Lancet* 1975; 1: 813.
68. *Mizushima Y, Matsumura N, Mori M.* Chemotaxis of leukocytes and colchicine treatment in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1979; 6: 108–10.
69. *Jorizzo JL, Hudson RD, Schmalstieg FC, Daniels JC, Apisarnthanarax P, Henry JC, et al.* Behcet's syndrome: immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration, and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10(2 Pt 1): 205–14.
70. *Pronai L, Ichikawa Y, Nakazawa H, Arimori S.* Enhanced superoxide generation and the decreased superoxide scavenging activity of peripheral blood leukocytes in Behcet's disease – effects of colchicine. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9(3): 227–33.
71. *Aktulga E, Altac M, Muftuolgu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, Tuzun Y, et al.* A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica* 1980; 65(3): 399–402.
72. *Miyachi Y, Taniguchi S, Ozaki M, Horio T.* Colchicine in treatment of the cutaneous manifestations of Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1981; 104(1): 67–9.
73. *Haim S, Friedman-Birnbaum R.* Colchicine in Behcet's disease. *Harefuah* 1977; 93(12): 399–400.
74. *Raynor A, Askari AD.* Behcet's disease and treatment with colchicine. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2(5): 396–400.
75. *Mizushima Y, Matsumura N, Mori M, Shimizu T, Fukushima B, Mimura Y, et al.* Colchicine in Behcet's disease. *Lancet* 1977; 2(8046): 1037.
76. *Raynor A, Askari AD.* Behcet's disease and treatment with colchicine. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2(5): 396–400.
77. *Hazen PG, Michel B.* Management of necrotizing vasculitis with colchicine. Improvement in patients with cutaneous lesions and Behcet's syndrome. *Arch Dermatol* 1979; 115(11): 1303–6.
78. *Hijkata K, Masuda K.* Visual prognosis in Behcet's disease: effects of cyclophosphamide and colchicine. *Jpn J Ophthalmol* 1978; 16: 284–329.
79. *Kazokoglu H, Saatci O, Cuhadaroglu H, Eldem B.* Long-term effects of cyclophosphamide and colchicine treatment in Behcet's disease. *Ann Ophthalmol* 1991; 23(4): 148–51.
80. *Du LT, Fain O, Wechsler B, Cochereau I, Hong PL, Souillem J, et al.* Value of „bolus“ cyclophosphamide injections in Behcet's disease. Experience of 17 cases. *Presse Med* 1990; 19(29): 1355–8. (in French)
81. *Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G.* Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet* 1989; 1(8647): 1093–6.
82. *Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al.* A controlled trial of azathioprine in Behcet's disease. *N Engl J Med* 1990; 322(5): 281–5.
83. *Demiroglu H, Ozcebe OI, Barista I, Dundar S, Eldem B.* Interferon alfa-2b, colchicine, and benzathine penicillin versus colchicine and benzathine penicillin in Behcet's disease: a randomised trial. *Lancet* 2000; 355(9204): 605–9.
84. *Myachi Y, Taniguchi S, Ozaki M, Horio T.* Colchicine in the treatment of the cutaneous manifestations of Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1981; 104(1): 67–9.
85. *Sander HM, Randle HW.* Use of colchicine in Behcet's syndrome. *Cutis* 1986; 37(5): 344–8.

86. *Vordermark JS 2nd, Hudson LD.* Behcet's disease with genitourinary involvement treated with colchicine. *Urology* 1984; 23(3): 290–2.
87. *Matloff DS, Alpert E, Resnick RH, Kaplan MM.* A prospective trial of D-penicillamine in primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1982; 306(6): 319–26.
88. *Muzulu SI, Walton S, Keczes K.* Colchicine therapy in Behcet's syndrome – a report of five cases. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14(4): 298–9.
89. *de Bois MH, Geelhoed-Duijvestijn PH, Westedt ML.* Behcet's syndrome treated with colchicine. *Neth J Med* 1991; 38(3–4): 175–6.
90. *Tafi L, Matucci-Cerinic M, Falcini F, Valentini G, Bartolozzi G.* Colchicine treatment of Behcet's disease in children. *Arthritis Rheum* 1987; 30(12): 1435.
91. *Vignes S, Vidailhet M, Dormont D, Soulie J, Wechsler B.* Pseudotumorous presentation of neuro-Behcet: role of the withdrawal of colchicine? *Rev Med Interne* 1998; 19(1): 55–9.
92. *Masai H, Kashii S, Kimura H, Fukuyama H.* Neuro-Behcet disease presenting with internuclear ophthalmoplegia. *Am J Ophthalmol* 1996; 122(6): 897–8.
93. *Bennouna-Biaz F, Heid E, Lazrak B.* Behcet's disease. Trial treatment with colchicine. *Ann Dermatol Venereol* 1982; 109(6–7): 593–4. (in French)
94. *Graham-Brown RA, Sarkany I.* Failure of colchicine and fibrinolytic therapy in Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5(1): 87–92.
95. *Fossaluzza V.* Colchicine and arthropathy of Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25(12): 1509.
96. *Kaklamani VG, Kaklamani PG.* Treatment of Behcet's disease – an update. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(5): 299–312.
97. *Saenz A, Ausejo M, Shea B, Wells G, Welch V, Tugwell P.* Pharmacotherapy for Behcet's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001084.
98. *Sapadin AN, Fleischmajer R.* Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002; 138(1): 99–105.
99. *Housset E.* Value of certain colchicine derivatives in the treatment of sclerodermic syndromes. *Ann Dermatol Venereol (Paris)* 1967; 94(1): 31–4. (in French)
100. *Alarcon-Segovia D, Ibanez G, Kershenovich D, Rojkind M.* Letter: Treatment of scleroderma. *Lancet* 1974; 1(7865): 1054–5.
101. *Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M.* Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1986; 5(4): 527–30.
102. *Fernandez-Herlihy L.* Skin elasticity and colchicine in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1976; 19(4): 832–3.
103. *Dieppe PA, Kirby JD.* Colchicine in the treatment of systemic sclerosis. *Eur J Rheumatol* 1979; 2: 248–9.
104. *Guttadauria M, Diamond H, Kaplan D.* Colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1977; 4(3): 272–6.
105. *Frayha RA.* Colchicine therapy in scleroderma. Preliminary results. *Dermatologica* 1979; 159(1): 78–81.
106. *Beckett VL, Conn DL, Fuster V, Osmundson PJ, Strong CG, Chao EY, et al.* Trial of platelet-inhibiting drug in scleroderma. Double-blind study with dipyridamole and aspirin. *Arthritis Rheum* 1984; 27(10): 1137–43.
107. *Wigley FM, Sule SD.* Novel Therapy in the treatment of scleroderma. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10(1): 31–48.
108. *Vesić S, Đukanović D.* Biology and pathology of oral cavity mucous membrane. In: *Karadaglić Đ*, editor. *Dermatology*. Beograd: Vojnoizdavački zavod-Verzal press; 2000. p. 1159–85. (in Serbian)
109. *Scully C.* The oral cavity. In: *Champion RH, Burton JL, Ebling FJG*, editors. *Textbook of dermatology*. London: Blackwell Sci Publ; 1992. p. 2689–760.
110. *Bonnetblanc JM, Royer C, Bedane C.* Thalidomide and recurrent aphthous stomatitis: a follow up study. *Dermatology* 1996; 193(4): 321–3.
111. *Djian B, Santoni A, Guilhou JJ, Meynadier J, Michel B, Aliresai M, et al.* Treatment of recurrent vulgar aphthosis with colchicine. *Nouv Presse Med* 1982; 11(51): 3799.
112. *Gatot A, Tovi F.* Colchicine therapy in recurrent oral ulcers. *Arch Dermatol* 1984; 120(8): 994.
113. *Ruah CB, Stram JR, Chasin WD.* Treatment of severe recurrent aphthous stomatitis with colchicine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114(6): 671–5. (in French)
114. *Katz J, Langevitz P, Shemer J, Barak S, Livneh A.* Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine: an open trial. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(3 Pt 1): 459–61.
115. *Viguier M, Fouere S, Pascal F, Morel P.* Herpetiform ulceration: 5 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127(8–9): 707–10.
116. *Daly TJ, Weston WL.* Retinoid effects on fibroblast proliferation and collagen synthesis in vitro and on fibrotic disease in vivo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15(4 Pt 2): 900–2.
117. *Peacock EE Jr.* Pharmacologic control of surface scarring in human beings. *Ann Surg* 1981; 193(5): 592–7.
118. *Lawrence WT.* In search of the optimal treatment of keloids: report of a series and a review of the literature. *Ann Plast Surg* 1991; 27(2): 164–78.
119. *Gigax JH, Robinson JR.* The successful treatment of intraurethral condyloma acuminata with colchicine. *J Urol* 1971; 105(6): 809–11.
120. *von Krogh G.* Topical treatment of penile condylomata acuminata with podophyllin, podophyllotoxin and colchicine. *Acta Derm Venereol* 1978; 58(2): 163–8.

121. *Mukkamala R, Baban N, Krishnaswamy G, Smith JK.* Persistent urticarial eruption in an asthmatic patient. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77(5): 359–64.
122. *Grimaitre M, Etienne A, Fathi M, Piletta PA, Saurat JH.* Topical colchicine therapy for actinic keratoses. *Dermatology* 2000; 200(4): 346–8.
123. *Culha M, Mutlu N, Acar O, Alici B.* Patient-partner satisfaction with intracavernous medication supported with oral agents in selected cases of Peyronie's disease. A ten-month follow-up study. *Int Urol Nephrol* 1999; 31(2): 257–62.
124. *Kadioglu A, Tefekli A, Koksas T, Usta M, Erol H.* Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res* 2000; 12(3): 169–75.

Rad je primljen 05. IV 2002. god.