

QUẢN LÝ GÚT VÀ AXIT URIC Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN

BsCK2 Huỳnh Phan Phúc Linh
Khoa Nội Cơ Xương Khớp - BVCR

VN-SYM-032023-008

1

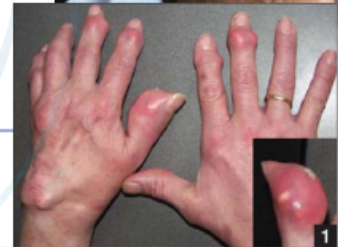
GÚT

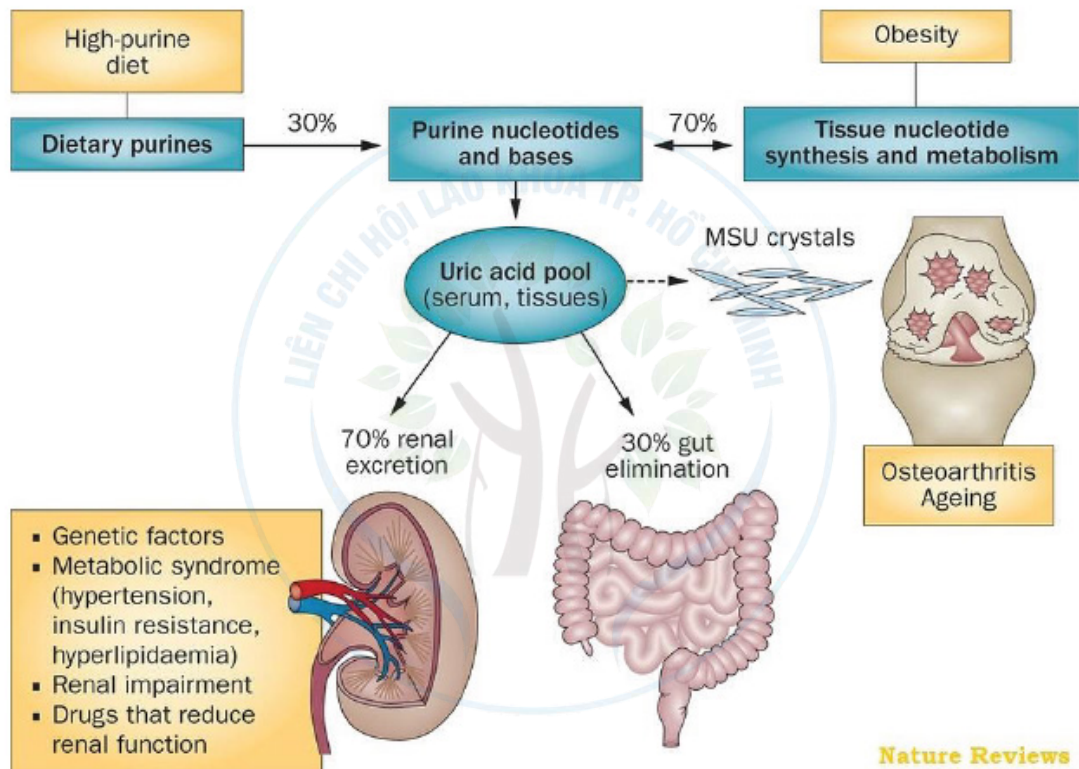
Bệnh gút là bệnh do sự lắng đọng của các tinh thể monosodium urate (MSU) trong các mô khớp và mô quanh khớp.

Hậu quả bao gồm các đợt viêm và đau khớp cấp tính, tái phát, dai dẳng, hạt tophi dưới da, phá hủy xương dẫn đến biến dạng khớp.

Là dạng viêm khớp phổ biến nhất ở nam giới > 40 tuổi, ảnh hưởng đến khoảng 9,2 triệu người trưởng thành (3,9%) ở Hoa Kỳ, tỷ lệ gặp toàn cầu 0.08%.

Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Practical rheumatology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2004.
Chen-Xu M et al. Arthritis Rheumatol 2019;71:991-9.
Singh JA, et al. Quality of care for gout in the US needs improvement. Arthritis Rheum 2007;57: 822-9.





HYPERURICEMIA/ GOUT

When hyperuricemia exceeds the solubility threshold of 6.8 mg/dL, urate crystallization may occur³

- 7,0 mg/dL ở nam giới
- > 6,0 mg/dL ở nữ giới

GFR < 60 mL/phút/1,73 m² trong 3 tháng trở lên

**METABOLIC
SYNDROME**

**RENAL
DISEASE**

Gout and chronic kidney disease (CKD)

1 in 4 adults with moderate to severe CKD has gout.

It's **10 times** more likely for a person with moderate to severe CKD to have gout than it is for someone without CKD.

When you have kidney disease, it is more difficult for your kidneys to get rid of uric acid.

Kidney disease can cause gout

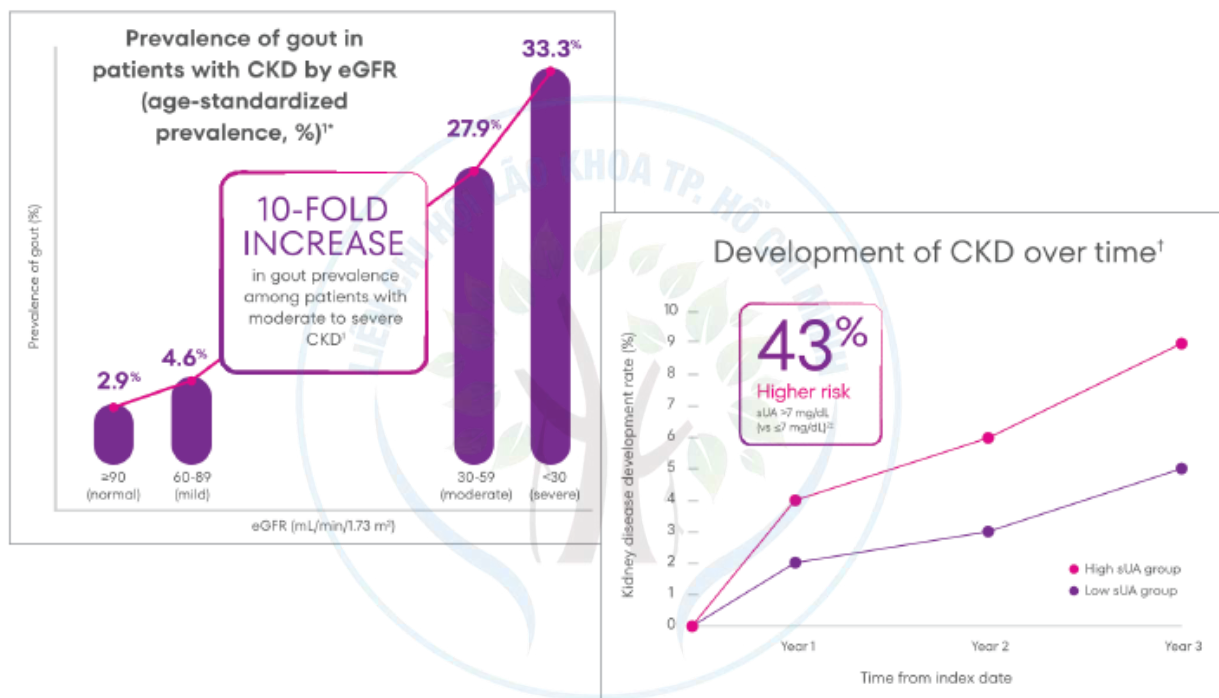
Gout can lead to kidney disease

People with gout and high levels of uric acid in their blood have been shown to have a 43% higher risk of CKD than those who had lower levels of uric acid.

1. Krishnan E. *PLOS One*. 2012;7(11):e50046-e50055.

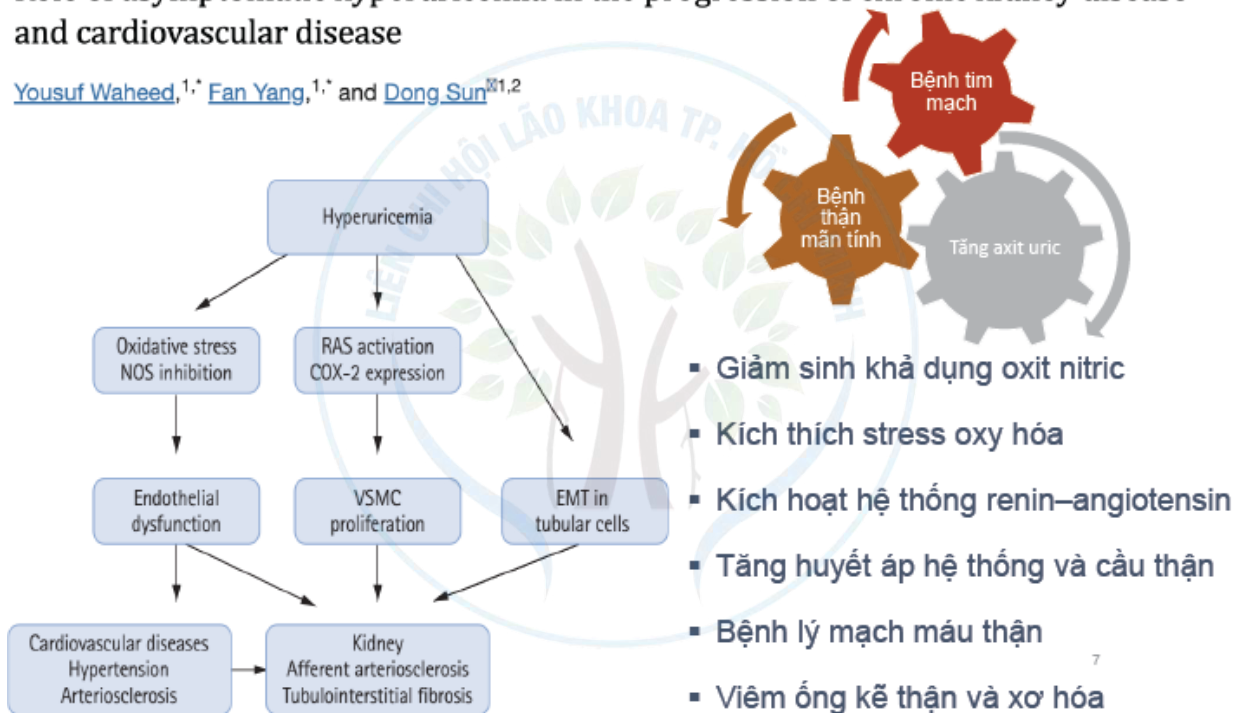
2. Krishnan E. *Arthritis Rheumatol*. 2013;65(12):3271-3278.

5



Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease

[Yousuf Waheed](#),^{1,*} [Fan Yang](#),^{1,*} and [Dong Sun](#)^{1,2}



Waheed Y et al. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med.* 2021 Nov;36(6):1281-1293

QUẢN LÝ GÚT: 4 nguyên tắc

1. Hạ thấp axit uric máu
2. Điều trị dự phòng trong khi bắt đầu hạ acid uric máu
3. Điều trị bệnh gút bùng phát; và
4. Tối ưu hóa các yếu tố chế độ ăn uống và lối sống khi thích hợp

Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017 Sep;70(3):422-439

GIẢM ACID URIC MÁU

- 1 Ngăn ngừa và kiểm soát các đợt viêm khớp gút
- 2 Phòng ngừa và giải quyết các nốt tophi
- 3 Kiểm soát tình trạng viêm khớp ở những bệnh nhân gút mạn tính
- 4 2020 ACR: không điều trị thuốc hạ acid uric máu ở những bệnh nhân tăng acid uric máu không triệu chứng

Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. Am J Kidney Dis. 2017 Sep;70(3):422-439
FitzGerald JD et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 Jun;72(6):744-760

ACR 2020 GUIDLINE Khuyến cáo khởi đầu thuốc ULT

For patients with 1 or more subcutaneous tophi, we strongly recommend initiating ULT over no ULT.

For patients with radiographic damage (any modality) attributable to gout, we strongly recommend initiating ULT over no ULT.

For patients with frequent gout flares (≥ 2 /year), we strongly recommend initiating ULT over no ULT.

For patients who have previously experienced >1 flare but have infrequent flares (< 2 /year), we conditionally recommend initiating ULT over no ULT.

For patients experiencing their first flare, we conditionally recommend *against* initiating ULT over no ULT, with the following exceptions.

For patients experiencing their first flare and CKD stage ≥ 3 , SU > 9 mg/dl, or urolithiasis, we conditionally recommend initiating ULT.

For patients with asymptomatic hyperuricemia (SU > 6.8 mg/dl with no prior gout flares or subcutaneous tophi), we conditionally recommend *against* initiating any pharmacologic ULT (allopurinol, febuxostat, probenecid) over initiation of pharmacologic ULT.

Strongly recommend **Conditionally recommend** **Strongly recommend against** **Conditionally recommend against**

FitzGerald JD et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 Jun;72(6):744-760

10

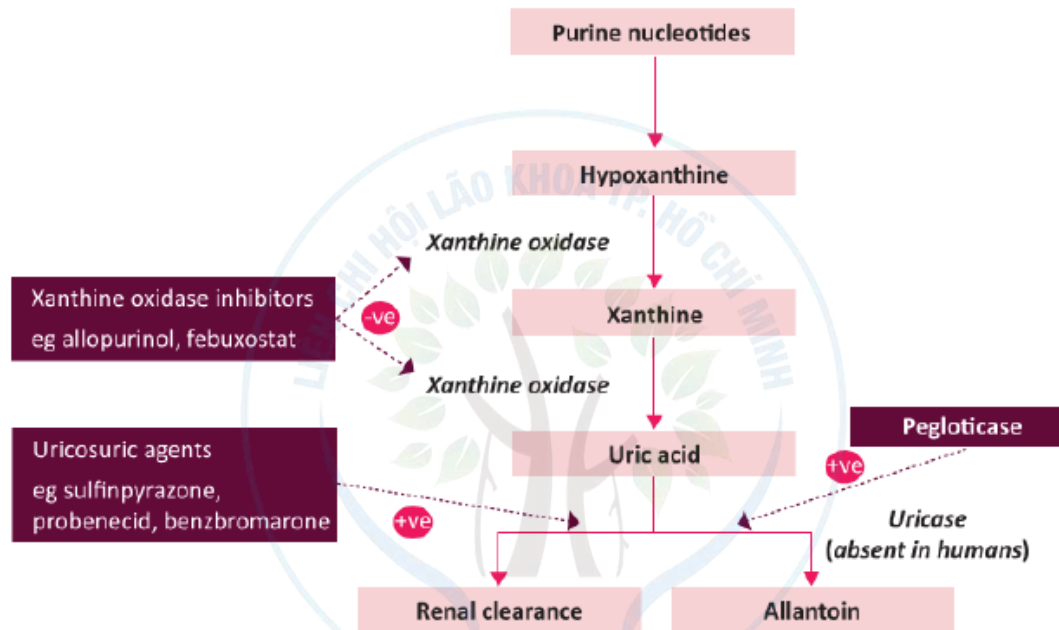


Fig 2. Simplified purine metabolism showing sites of action of urate-lowering agents.

Roddy E, Doherty M. Treatment of hyperuricaemia and gout. Clin Med (Lond). 2013 Aug;13(4):400-3. doi: 10.7881/clinmedicine.13-4-400. PMID: 23908515; PMCID: PMC4954312.

ACR 2020 GUIDLINE

Khuyến cáo lựa chọn ULT ban đầu

For patients starting any ULT, we strongly recommend allopurinol over all other ULT as the preferred first-line agent for all patients, including in those with CKD stage ≥ 3 .

We strongly recommend a xanthine oxidase inhibitor over probenecid for those with CKD stage ≥ 3 .

For allopurinol and febuxostat, we strongly recommend starting at a low dose with subsequent dose titration to target over starting at a higher dose (e.g., ≤ 100 mg/day [and lower in patients with CKD] for allopurinol or ≤ 40 mg/day for febuxostat).

For probenecid, we conditionally recommend starting at a low dose (500 mg once or twice daily) with dose titration over starting at a higher dose.

We strongly recommend initiating concomitant antiinflammatory prophylaxis therapy (e.g., colchicine, NSAIDs, prednisone/prednisolone) over no antiinflammatory prophylaxis.

The choice of specific antiinflammatory prophylaxis should be based upon patient factors.

We strongly recommend continuing prophylaxis for 3–6 months rather than < 3 months, with ongoing evaluation and continued prophylaxis as needed if the patient continues to experience flares.

When the decision is made that ULT is indicated while the patient is experiencing a gout flare, we conditionally recommend starting ULT during the gout flare over starting ULT after the gout flare has resolved.

We strongly recommend *against* pegloticase as first-line therapy.

Strongly recommend **Conditionally recommend** **Strongly recommend against** **Conditionally recommend against**

ALLOPURINOL

Thuốc hạ AU máu kinh điển, sử dụng phổ biến nhất

Nguy cơ dị ứng (allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS))

- Suy thận
- Đang dùng lợi tiểu
- Liều khởi đầu allopurinol cao
- HLA B*5801 (+)

Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. Am J Kidney Dis. 2017 Sep;70(3):422-439

13

ALLOPURINOL

- Mặc dù hiệu quả nhưng việc sử dụng allopurinol bị cản trở bởi quan niệm điều chỉnh liều theo CrCl, tuy nhiên chiến lược này chưa được chứng minh làm giảm AHS ở những bệnh nhân dung nạp với allopurinol liều thấp khi bắt đầu điều trị
- < 50% bệnh nhân đạt được mục tiêu acid uric máu khi sử dụng chiến lược điều chỉnh này

Dalbeth N et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. J Rheumatol. 2006; 33:1646-50

Dalbeth N et al. Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events. Semin Dial. 2007; 20:391-5

14

ALLOPURINOL

Liều cao nhất của allopurinol dường như không liên quan đến AHS ở bệnh nhân CKD

AHS chủ yếu liên quan đến liều sử dụng ban đầu của allopurinol, sự hiện diện của HLA-B*5801

Nguy cơ AHS cao nhất trong 6 tháng đầu sử dụng

Stamp LK et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment.

Arthritis Rheum. 2011; 63:412–21

Stamp LK et al. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. Nat Rev Rheumatol. 2016; 12:235–42

Somkrus R et al. Association of HLAB*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. BMC Med Genet. 2011; 12:118

FEBUXOSTAT

- Febuxostat có thể sử dụng không cần điều chỉnh liều khi eGFR ≥ 30 mL/min
- Dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân CKD stages ≥ 3 và bệnh nhân được điều trị thay thế thận còn giới hạn
- Một số nghiên cứu cho thấy febuxostat có khả năng ảnh hưởng đến nguy cơ tim mạch và cần thêm nhiều nghiên cứu về vấn đề này

Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis Res Ther. 2010; 12:R63.

Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB. Cardiovascular thromboembolic events associated with febuxostat: investigation of cases from the FDA adverse event reporting system database. Semin Arthritis Rheum. 2013; 42:562–6.

URICOSURICS – thuốc tăng đào thải

- Uricosuric tác động thông qua các protein vận chuyển liên quan đến việc hấp thu và bài tiết urate ở thận như URAT1, GLUT9, OAT1, OAT3, OAT4, OAT10
- Uricosurics nên tránh sử dụng ở những bệnh nhân có sỏi thận và chống chỉ định ở bệnh nhân có uric trong nước tiểu > 700–800 mg/24 hours
- Uricosurics không có hiệu quả ở bệnh nhân giảm chức năng thận do đó probenecid không sử dụng khi CrCl <30 mL/min, lesinurad không sử dụng khi CrCl <45 mL/min

Kydd AS et al. Uricosuric medications for chronic gout. Cochrane Database Syst Rev. 2014:CD010457
Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. Am J Kidney Dis. 2017 Sep;70(3):422-439

URICOSURICS – thuốc tăng đào thải

- Hai loại thuốc có tác dụng uricosuric: losartan and fenofibrate
- Losartan thường được sử dụng khi có CKD
- Tính an toàn của fenofibrate không chắc chắn ở bệnh nhân CKD, có thể gây ly giải cơ đặc biệt khi kết hợp statin

Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. Am J Kidney Dis. 2017 Sep;70(3):422-439 ¹⁸

URICASE - PEGLOTICASE

- Pegloticase có thể dùng ở bệnh nhân CKD bao gồm cả bệnh nhân lọc máu không cần chỉnh liều
- Có liên quan với biến cố suy tim trong một số nghiên cứu
- Nguy cơ dị ứng và phản vệ khi truyền vì có nguồn gốc từ heo

Bleyer AJ, Wright D, Alcorn H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegloticase in patients with end-stage renal failure receiving hemodialysis. Clin Nephrol. 2015; 83:286–92

19

Cần nhắc chuyển sang chiến lược ULT mới

For patients with gout taking their first XO1 monotherapy at maximum-tolerated or FDA-indicated dose who are not at SU target and/or have continued frequent gout flares or nonresolving subcutaneous tophi, we conditionally recommend switching the first XO1 to an alternate XO1 agent over adding a uricosuric agent.

For patients with gout where XO1, uricosurics, and other interventions have failed to achieve SU target and who have frequent gout flares or nonresolving subcutaneous tophi, we strongly recommend switching to pegloticase over continuing current ULT.†

For patients with gout for whom XO1, uricosurics, and other interventions have failed to achieve serum urate target and who have infrequent gout flares (<2 flares/year) and no tophi, we strongly recommend *against* switching to pegloticase over continuing current ULT.‡

20

Thuốc hạ acid uric máu và CKD

Urate-lowering agents	Doses	Recommendations for CKD 3-5	Recommendations for CKD 5D (dialysis)
Xanthine oxidase inhibitors (XOI)^a			
Allopurinol	Starting: 50–100 mg daily; maximal approved: 800 mg/day (900 mg/day in the UK)	CrCl \geq 30 mL/min: start with \leq 100 mg/day ¹⁸ ; CrCl <30 mL/min: start with 50 mg/day ¹⁸	Intermittent HD: should be administered post-dialysis ^{28,29} , start with 100 mg alternate days post-dialysis; daily HD: additional 50% of dose may be required post-dialysis; daily PD: start with 50 mg/day; all types of RRT: up-titrate dose with 50 mg-increments every 2–5 weeks, measure serum urate pre-dialysis
Febuxostat	Starting: 40 mg daily; maximal approved: 80 mg/day (120 mg in Europe)	Insufficient data for CrCl <30 mL/min	Despite some successful reports of dialysis patients using febuxostat up to 80 mg/day, this agent is not FDA-approved for use in dialysis due to a lack of trials in this population ³⁰⁻³⁴
Uricosuric Agents^b			
Benzbromarone ^c	Starting: 25–50 mg daily; maximal approved: 200 mg/day	Contraindicated if CrCl <20 mL/min	Contraindicated
Lesinurad ^d	Starting: 200 mg daily together with XOI; maximal approved: 200 mg/day	Contraindicated if CrCl <45 mL/min	Contraindicated
Probenecid	Starting: 250 mg twice daily; maximal approved: 2000 mg/day	Not effective if CrCl \leq 30 mL/min	Contraindicated
Sulfapyrazone ^c	Starting: 50 mg twice daily; maximal approved: 800 mg/day	Not effective if CrCl \leq 30 mL/min	Contraindicated
Recombinant uricase			
Pegloticase	Starting: 8 mg IV every 2 weeks; maximal approved: 8 mg IV every 2 weeks	No dose adjustment needed	No dose adjustment needed ³⁵

Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. Am J Kidney Dis. 2017 Sep;70(3):422-439

21

ĐIỀU TRỊ ĐỢT VIÊM KHỚP GÚT

• Những lựa chọn điều trị

- Colchicin
- Thuốc chống viêm không steroid
- Glucocorticoid (PO, IA, IM, IV)
- ACTH (SC, IM)
- Chất ức chế Interleukin-1 (không ghi nhãn ở Hoa Kỳ)
- Chườm đá

• **Thời gian bắt đầu:** Ngay lập tức – “thuốc bỏ túi –colchicine” (kém hiệu quả hơn nếu bắt đầu dùng sau khi bùng phát > 24h)

• **Liều lượng:** Liều cao, sau đó giảm dần

• **Thời gian:** 7–14 ngày (cho đến khi hết bùng phát để tránh bùng phát trở lại)

• **Liệu pháp hạ urate:** Không bị gián đoạn

Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. Am J Kidney Dis. 2017 Sep;70(3):422-439

22

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

	Normal kidney function
Colchicine	1.2 mg at the first sign of a gout flare followed by 0.6 mg one hour later; then, 0.6 mg every 12 hours or followed by other gout flare therapy
NSAID	Any NSAID in its full daily dose
Steroid	0.5 mg/kg/day, followed by progressive weaning; for example, start prednisone at 30 mg/day, then reduce by 5 mg every 2 days
ACTH	Subcutaneous or intramuscular; treatment option for patients with restrictions to oral drugs; initial dose of 25–40 IU; doses repeated as clinically indicated
Interleukin-1 inhibitors	The off-label use of anakinra to treat gout flares in patients with multiple comorbidities and contraindications to the above-mentioned options has become more frequent in the US; canakinumab is approved for gout flare management by the EMA; dose: Anakinra 100 mg/day subcutaneously; Canakinumab 150 mg SC single dose, to be repeated no sooner than at least 12 weeks in patients who respond and require retreatment

Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. Am J Kidney Dis. 2017 Sep;70(3):422-439

23

	CKD 3–5	CKD 5D (Dialysis)
Colchicine	Not recommended in patients already receiving colchicine for prophylaxis; CrCl \geq30 mL/min: dosage adjustment not required; CrCl <30 mL/min: consider dosage reduction; treatment course should not be repeated more frequently than every 14 days per FDA label	0.6 mg as a single dose; FDA approved label states that treatment course should not be repeated more frequently than every 14 days; not removed by dialysis
NSAID	CrCl 30 to 59 mL/min: avoid or use with caution depending on the kidney disease; CrCl <30 mL/min: relatively contraindicated	May be used
Steroid	Dosage adjustment for CKD not required	Dosage adjustment for CKD not required
ACTH	Dosage adjustment for CKD not required	Dosage adjustment for CKD not required
Interleukin-1 inhibitors	CrCl <30 mL/min: For anakinra, mean plasma clearance of anakinra declined by 70–75%; consider dose reduction, as 100 mg every other day; for canakinumab, no dose reduction is needed, though clinical experience is limited	For anakinra: <2.5% of the administered dose of anakinra is removed by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis; consider dose reduction, as 100 mg every other day; for canakinumab, no dose reduction is needed, though clinical experience is limited

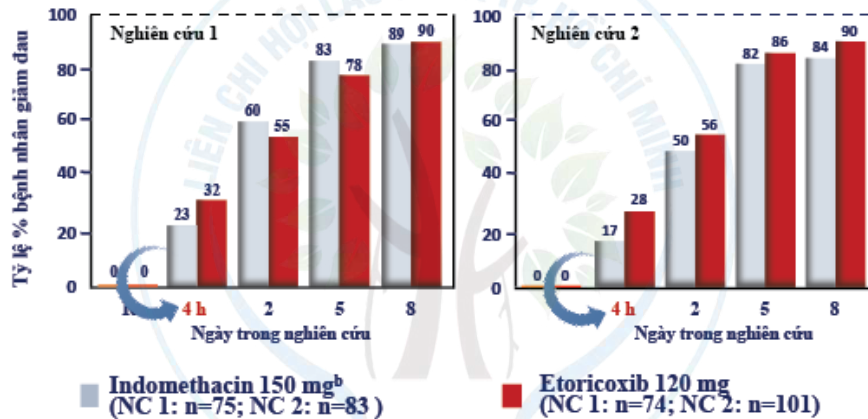
Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. Am J Kidney Dis. 2017 Sep;70(3):422-439

24

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

ETORICOXIB HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU SAU 4 GIỜ

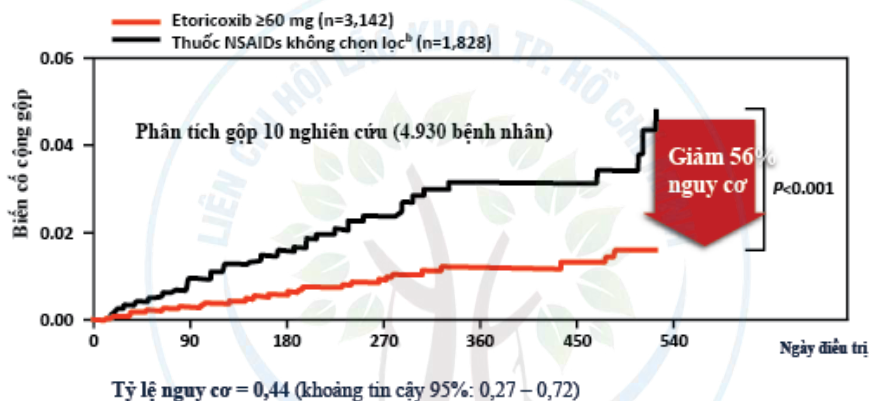
Sau 4h, ARCOXIA đem lại sự cải thiện tình trạng đau so với trước khi điều trị



*Patient assessment; ^b50 mg 3 times daily.

Adapted from Schumacher HR Jr, et al. *BMJ*. 2002;324(7352):1488–1492.

ARCOXIA GIẢM 56% NGUY CƠ TRÊN ĐƯỜNG TIÊU HÓA^a



^aPhân tích gộp 10 nghiên cứu lâm sàng Thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, đau thắt lưng mạn tính; tNSAIDs trong nghiên cứu: Naproxen 1,000mg/ngày, Ibuprofen 2,400mg /ngày hoặc Diclofenac 150mg/ ngày

Các biến cố trên đường tiêu hóa bao gồm thủng, loét, chảy máu

Hunt 2002 *Am J Gastroenterol*

Quản lý gút ở bệnh nhân ghép thận

❖Thuốc ức chế miễn dịch

- Chống chỉ định sử dụng các chất ức chế xanthine oxidase (allopurinol và febuxostat) với azathioprine và mercaptopurin
- Tránh tác dụng tăng axit uric máu của cyclosporine.
- Ưu tiên mycophenolate mofetil cho bệnh nhân gút được ghép thận.

❖**Liệu pháp hạ urat:** Tất cả các loại thuốc hạ urat hiện có có thể được xem xét, tùy theo mức độ hiện tại của chức năng thận.

❖Dự phòng chống viêm và/hoặc điều trị cơn bùng phát gút

- NSAID dùng thận trọng và theo dõi chặt chẽ chức năng thận
- Colchicine nên tránh kết hợp với cyclosporine và tacrolimus do tăng nguy cơ nhiễm độc cơ colchicine.

27

Kết luận

- Tăng acid uric máu và gút là phổ biến trong CKD.
- Allopurinol là lựa chọn đầu tay điều trị cho bệnh nhân gút, ngay cả khi eGFR giảm, cần khởi đầu ở liều thấp tăng dần.
- Febuxostate có thể sử dụng không cần điều chỉnh liều khi eGFR ≥ 30 mL/min, mức độ an toàn trên tim mạch còn đang cần thêm nhiều NC
- Lựa chọn điều trị cơn gút cấp:
 - Colchicine và NSAIDs điều chỉnh liều dùng trên bệnh nhân CKD.
 - Colchicin không được dung cùng chất ức chế P-glycoprotein hoặc CYP3A4, đặc biệt là clarithromycin ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính vì có thể dẫn đến tử vong.
 - Corticoid, ACTH và ức chế IL1 có thể dung cho BN suy thận bất cứ giai đoạn nào

28

