

LIỆU PHÁP HẠ ACID URIC MÁU CHO BỆNH NHÂN GÚT CAO TUỔI

***BsCK2 Huỳnh Phan Phúc Linh
Khoa Nội Cơ Xương Khớp – BV Chợ Rẫy***

Nội dung trình bày

- Mở đầu
- Các loại thuốc hạ acid uric máu
- Khuyến cáo sử dụng
- Kết luận

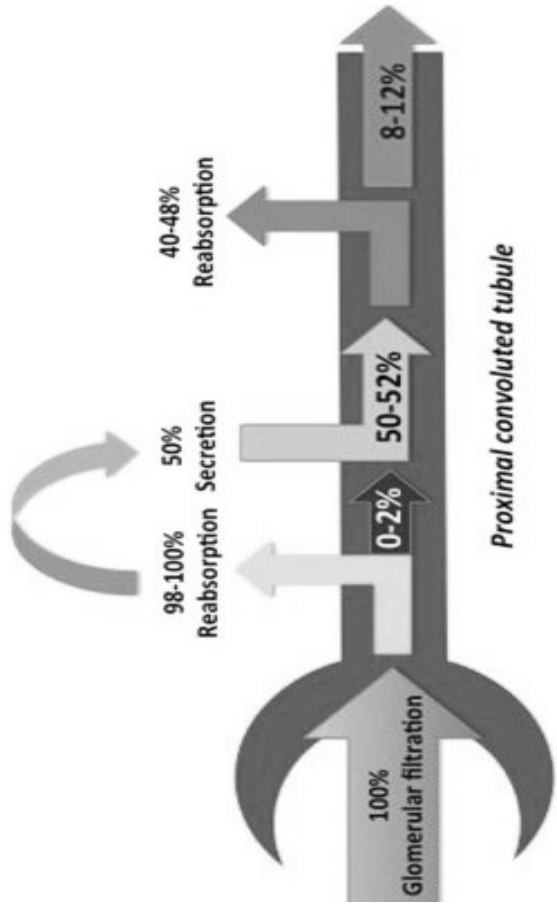
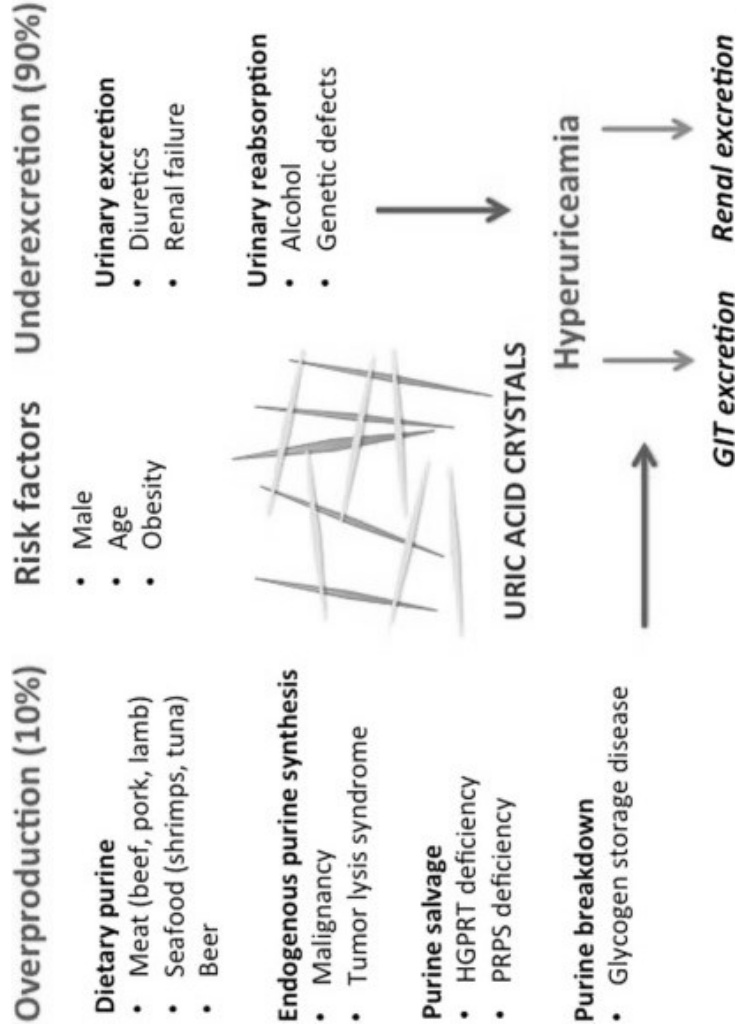
Mỏ đầu

- Là viêm khớp phổ biến nhất ở những người trên 65 tuổi.
- Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất (7,3%) ở nam giới trong độ tuổi 75-84 trong khi tỷ lệ mắc bệnh ở phụ nữ tăng sau 85 tuổi lên 2,8.
- Thường có nhiều bệnh đồng mắc: tăng huyết áp, bệnh tim mạch, suy thận, đái tháo đường, béo phì và tăng lipid máu.



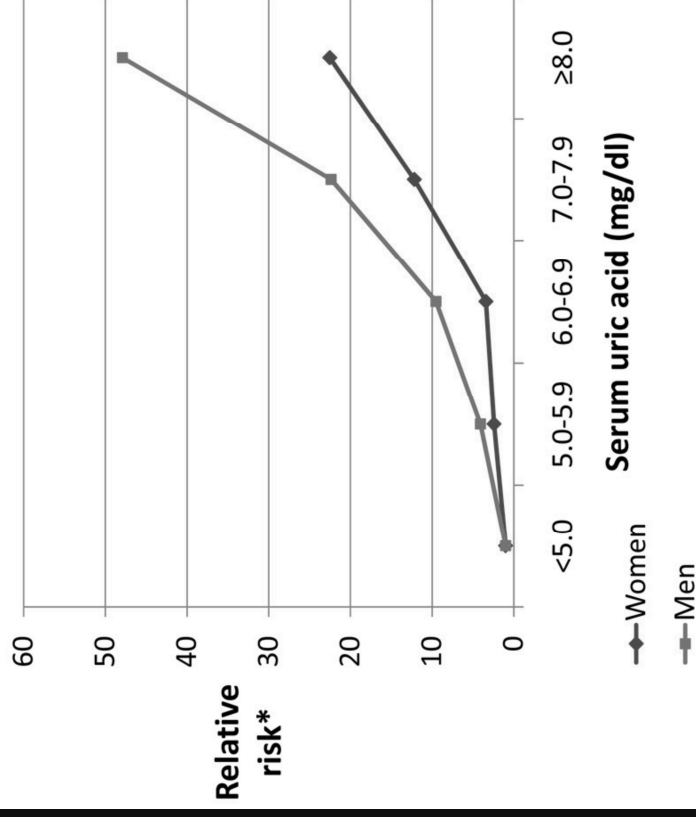
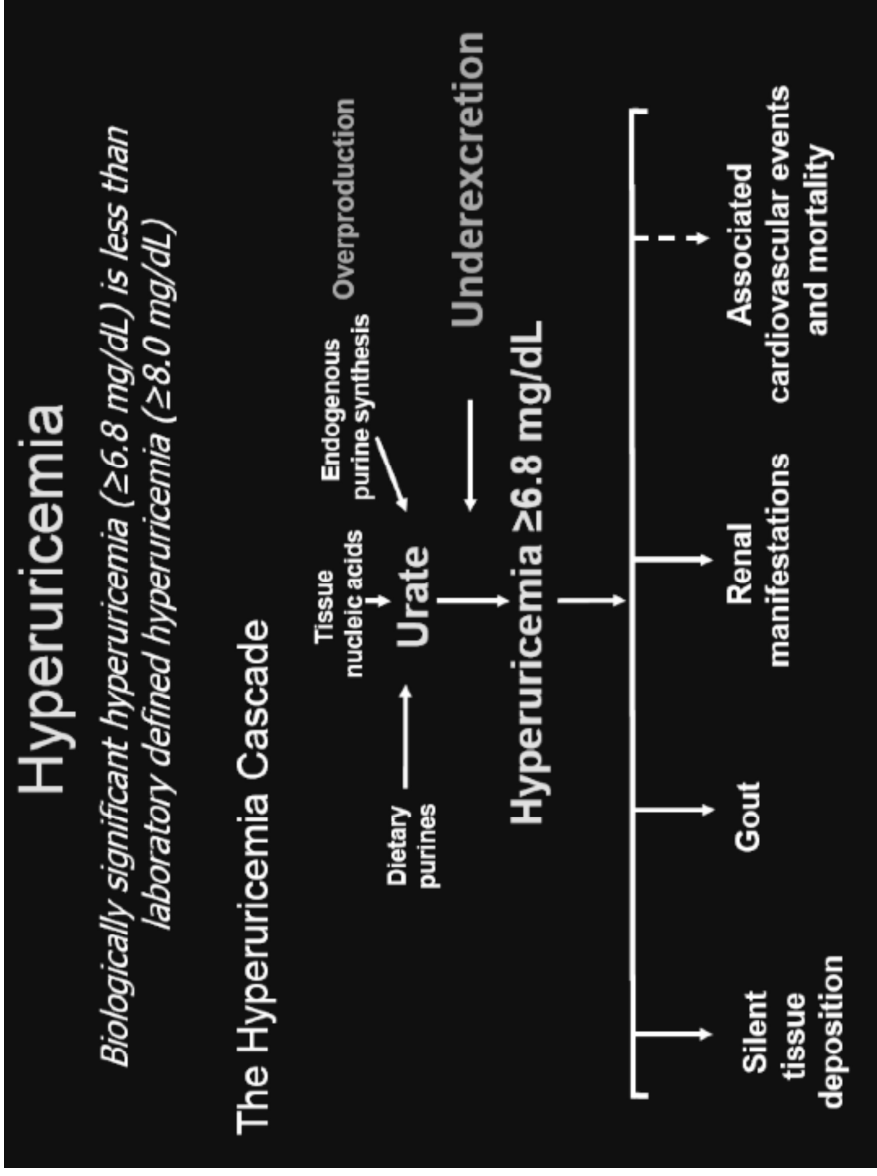
* Mikuls T, Farrar J, Bilker W, Fernandes S, Schumacher HR, Saag K. Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990–1999. Ann Rheum Dis. 2005;64:267–72.

Cơ chế bệnh sinh của tăng acid uric máu

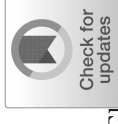


K. Kamei, et al. Nephrol, Dialysis, Transplant: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association, 29 (12) (2014), pp. 2286-2292

Tăng acid uric máu và gout



Bhole V, de Vera M, Rahman MM, Krishnan E, Choi H: Epidemiology of gout in women: fifty-two-year followup of a prospective cohort. Arthritis Rheum. 2010, 62: 1069-1076. 10.1002/art.27338.



ACR GUIDELINE FOR MANAGEMENT OF GOUT

2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout

John D. FitzGerald,¹  Nicola Dalbeth,²  Ted Mikuls,³  Romina Brignardello-Petersen,⁴ Gordon Guyatt,⁴ A. M. Abeles,⁵  Allan C. Gelber,⁶  Leslie R. Harrold,⁷ Dinesh Khanna,⁸  Charles King,⁹ Gerald Levy,¹⁰ Caryn Libbey,¹¹ David Mount,¹² Michael H. Pillinger,⁵  Ann Rosenthal,¹³ Jasvinder A. Singh,¹⁴  Neil S. Wenger,¹⁷ Sangme Sharon Bae,¹⁷  Abhijeet Danve,¹⁸ James Edward Sims,¹⁵ Benjamin J. Smith,¹⁶  Amy S. Turner,²⁵ and Tuhina Neogi¹¹ 

Puja P. Khanna,¹⁹ Seoyoung C. Kim,²⁰  Aleksander Lenert,²¹ Samuel Poon,²² Anila Qasim,⁴ Shiv T. Sehra,²³ Tarun Sudhir Kumar Sharma,²⁴ Michael Toprover,⁵ Marat Turgunbaev,²⁵ Linan Zeng,⁴ Mary Ann Zhang,²⁰ 

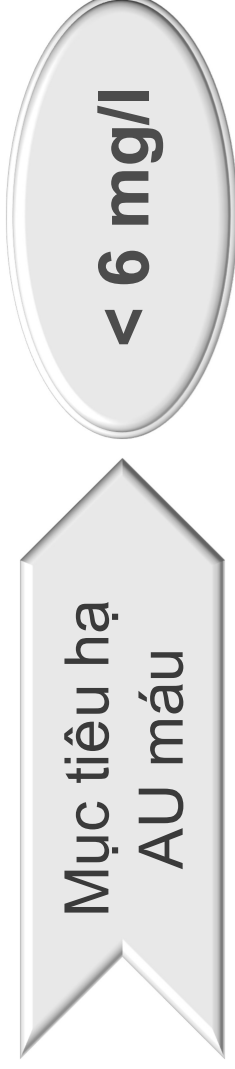
Guidelines and recommendations developed and/or endorsed by the American College of Rheumatology (ACR) are intended to provide guidance for particular patterns of practice and not to dictate the care of a particular patient. The ACR considers adherence to the recommendations within this guideline to be voluntary, with the ultimate determination regarding their application to be made by the physician in light of each patient's individual circumstances. Guidelines and recommendations are intended to promote beneficial or desirable outcomes but cannot guarantee any specific outcome. Guidelines and recommendations developed and endorsed by the ACR are subject to periodic revision as warranted by the evolution of medical knowledge, technology, and practice. ACR recommendations are not intended to dictate payment or insurance decisions, and drug formularies or other third-party analyses that cite ACR guidelines should state this. These recommendations cannot adequately convey all uncertainties and nuances of patient care.

The American College of Rheumatology is an independent, professional, medical and scientific society that does not guarantee, warrant, or endorse any commercial product or service.

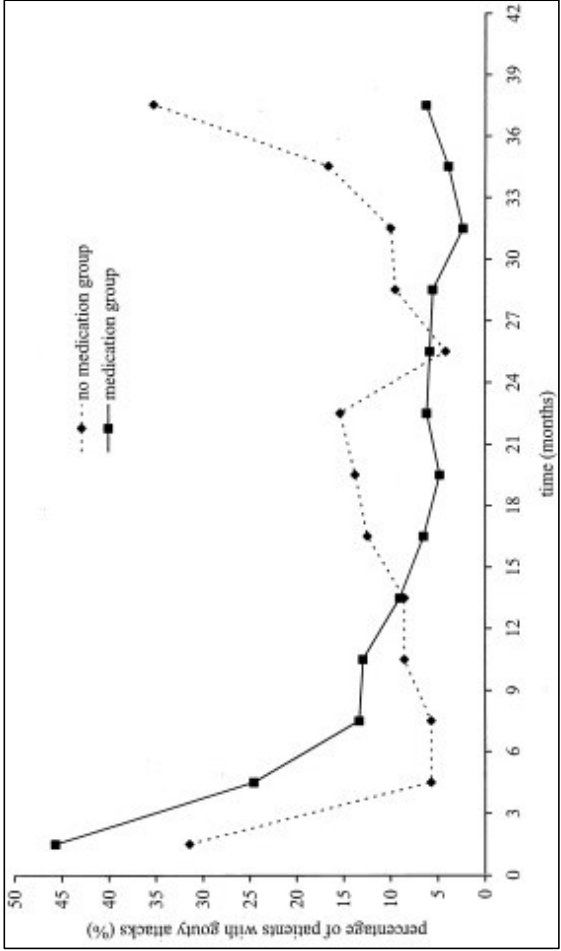
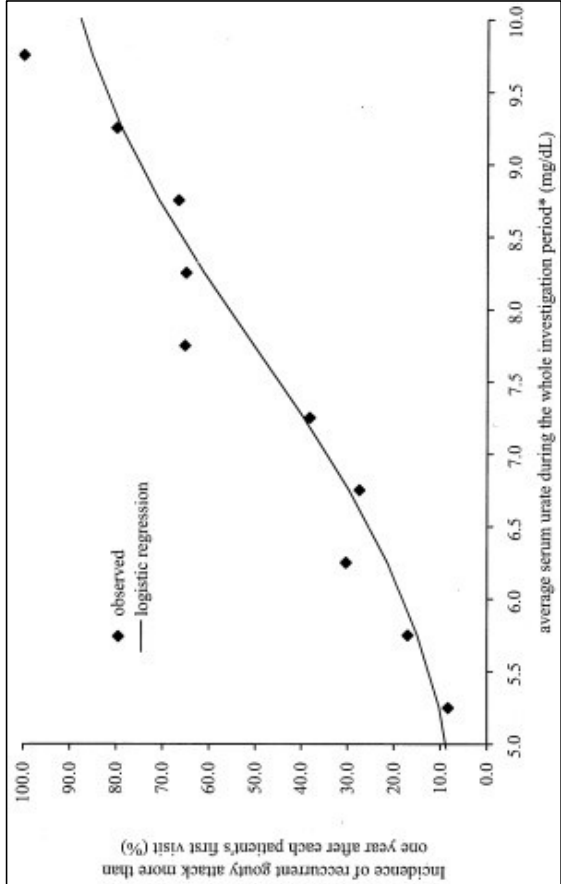
Mục tiêu của khuyến cáo ACR 2020

Cung cấp hướng dẫn quản lý bệnh gút bao gồm:

- Chỉ định và sử dụng tối ưu liệu pháp hạ urat (ULT)
- Điều trị bùng phát bệnh gút.
- Lối sống và các khuyến nghị dùng thuốc khác.



NC hồi cứu về mối quan hệ giữa nồng độ urat huyết thanh và các đợt tái phát của viêm khớp do gút: Bảng chứng về việc giảm viêm khớp do gút tái phát với liệu pháp hạ acid uric



Liệu pháp hạ acid uric máu – ACR 2020

Recommendation	PICO question	Certainty of evidence
For patients with 1 or more subcutaneous tophi, we strongly recommend initiating ULT over no ULT.	1	High
For patients with radiographic damage (any modality) attributable to gout, we strongly recommend initiating ULT over no ULT.	2	Moderate
For patients with frequent gout flares (≥ 2 /year), we strongly recommend initiating ULT over no ULT.	3	High
For patients who have previously experienced >1 flare but have infrequent flares (<2 /year), we conditionally recommend initiating ULT over no ULT.	4	Moderate
For patients experiencing their first flare, we conditionally recommend <i>against</i> initiating ULT over no ULT, with the following exceptions.	5	Moderate
For patients experiencing their first flare and CKD stage ≥ 3 , SU >9 mg/dl, or urolithiasis, we conditionally recommend initiating ULT.	5	Very low
For patients with asymptomatic hyperuricemia (SU >6.8 mg/dl with no prior gout flares or subcutaneous tophi), we conditionally recommend <i>against</i> initiating any pharmacologic ULT (allopurinol, febuxostat, probenecid) over initiation of pharmacologic ULT.	5†	High†

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

* PICO = population, intervention, comparator, outcomes; CKD = chronic kidney disease; SU = serum urate.

† There is randomized clinical trial data to support the benefit that ULT lowers the proportion of patients who develop incident gout. However, based on the attributable risk, 24 patients would need to be treated for 3 years to prevent a single (incident) gout flare leading to the recommendation against initiating ULT in this patient group.

Bắt đầu hạ acid uric máu khi

- Đặc biệt cho bệnh nhân gút có bất kỳ dấu hiệu nào sau đây:
 - ≥ 1 hạt tophi dưới da;
 - bằng chứng về tổn thương X quang (bất kỳ phương thức nào) do bệnh gút
 - HOẶC bùng phát bệnh gút thường xuyên (≥ 2 hàng năm)
- Cho BN có đợt bùng phát đầu tiên khi mắc bệnh thận mạn từ trung bình đến nặng (giai đoạn ≥ 3), nồng độ $SU > 9$ mg/dl, hoặc có sỏi niệu.
- Tăng acid uric máu không có triệu chứng: không khuyến cáo hạ acid uric vì lợi ích không lớn hơn chi phí hoặc rủi ro tiềm ẩn

Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;**82**:421–6.

Chọn lựa thuốc hạ acid uric máu - ACR 2020

Recommendation		PICO question	Certainty of evidence
Allopurinol			
We conditionally recommend testing HLA-B*5801 prior to starting allopurinol for patients of Southeast Asian descent (e.g., Han Chinese, Korean, Thai) and African American patients, who have a higher prevalence of HLA-B*5801.		12	Very low
We conditionally recommend <i>against</i> HLA-B*5801 testing in all others.			
For patients with a prior allergic response to allopurinol who cannot be treated with other oral ULT, we conditionally recommend using allopurinol desensitization.		23	Very low
Febuxostat			
For patients with gout taking febuxostat with a history of CVD or a new CV event, we conditionally recommend switching to an alternative ULT agent if available and consistent with other recommendations in this guideline.		22	Moderate
Uricosurics			
For patients considered for, or taking uricosuric treatment, prior to starting any uricosuric treatment, we conditionally recommend <i>against</i> checking urinary uric acid over checking urinary uric acid.		28	Very low
For patients taking uricosuric treatment, we conditionally recommend <i>against</i> alkalinizing urine.		29	Very low

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

* PICO = population, intervention, comparator, outcomes; CVD = cardiovascular disease.

Chọn lựa thuốc hạ acid uric máu - ACR 2020

- **Allopurinol**: ưu tiên, khuyến cáo đặc biệt cho tất cả các BN.
- Việc lựa chọn **allopurinol** hoặc **febuxostat** thay vì probenecid được khuyến cáo đặc biệt cho những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn từ mức độ trung bình đến nặng (giai đoạn ≥ 3).
- Khởi đầu với allopurinol liều thấp (≤ 100 mg/ngày và thấp hơn ở BN suy thận > GĐ3 và febuxostat (≤ 40 mg / ngày).
- Chuyển sang **pegloticase** khi nồng độ SU cao liên tục (> 6 mg/dl) mặc dù dung nạp tối đa liều thuốc trước đó và gút tiếp tục bùng phát (> 2 đợt/năm) HOẶC có hạt tophi dưới da không tan.

EULAR 2016

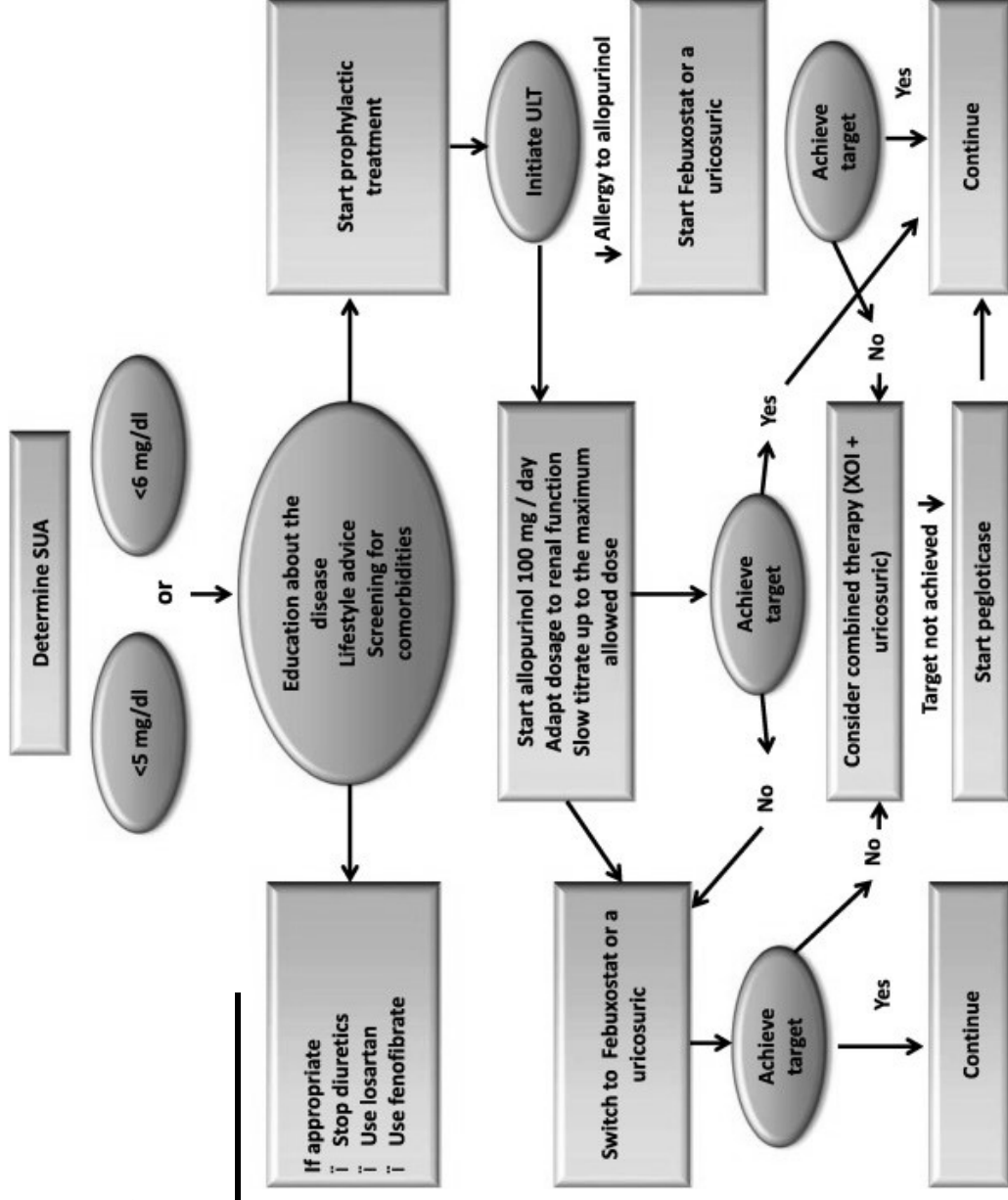
1. Xanthine Oxidase Inhibitors

- Allopurinol
- Febuxostat

2. Uricosuric Drugs

- Probenecid
- Lesinurad

3. Pegloticase



Bệnh gout có nhiều bệnh đồng mắc

- Bệnh gút có liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch và tử vong, đặc biệt ở những người có nguy cơ tim mạch cao [1,2].
- Trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa tăng acid uric máu với THA và bệnh tim mạch[3].

- CARES (An toàn về tim mạch của Febuxostat và Allopurinol ở bệnh nhân bị bệnh gút và các bệnh liên quan đến tim mạch)
- FAST (the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial)

1. Mikuls T, et al. Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990–1999. Ann Rheum Dis. 2005;64:267–72.
2. Khanna D, et al American College of Rheumatology Guidelines for the Management of Gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricaemia. Arthritis Care Res. 2012;64(10):1431–46.
3. Borghi C, Desideri G. Urate-lowering drugs and prevention of cardio- vascular disease: the emerging role of xanthine oxidase inhibition. Hypertension. 2016;67:496–498.

allopurinol

- Sử dụng đầu tay, rẻ, sẵn có và hiệu quả bất kể nguyên nhân.
- Được chứng minh:
 - ✓ Cải thiện khả năng tập thể dục trong đau thắt ngực ổn định mãn tính
 - ✓ Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim, giảm huyết áp.
 - ✓ Liên quan đến việc giảm đáng kể khả năng tai phát hoặc tử vong sau khi suy tim và có thể làm giảm huyết áp ở BN gút
 - ✓ Tác dụng bảo vệ của allopurinol dường như tăng lên khi thời gian điều trị dài hơn và liều cao hơn (> 300 mg so với <300 mg)
 - ✓ Phản ứng quá mẫn có liên quan HLA-B * 5801

EXTENDED REPORT

Are allopurinol dose and duration of use nephroprotective in the elderly? A Medicare claims study of allopurinol use and incident renal failure

Jasvinder A Singh,^{1,2,3} Shaohua Yu²

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của liều/ thời gian dùng allopurinol đến nguy cơ suy thận ở người cao tuổi.

Kết luận: Liều allopurinol cao hơn có tác dụng bảo vệ độc lập chống lại sự cố suy thận ở người cao tuổi. Thời gian sử dụng allopurinol dài hơn có thể làm giảm nguy cơ suy thận xảy ra. Cơ chế tiềm ẩn của những tác động này cần được kiểm tra.

Table 2 Incidence rate of renal failure in allopurinol-exposed patients by dose and duration			
	Person-days of follow-up	No. of incident renal failure	Incidence rate for renal failure per 100 000 person-years
Allopurinol average daily dose (mg/day)			
1–199	4 304 490	2816	66
200–299	1 818 147	883	49
≥300	4 769 963	2032	43
Allopurinol use duration			
1–180 days	5 243 883	3524	6
181–365 days	2 091 718	950	45
>1 to 2 years	2 001 871	757	38
>2 years	1 555 098	500	32

Febuxostat:

Chất ức chế xanthine oxidase mới FDA phê duyệt 2009

- Có tác dụng hạ acid uric máu nhanh hơn allopurinol, đắt hơn đáng kể so với allopurinol
- Lựa chọn điều trị thay thế cho những bệnh nhân đã có phản ứng phụ nghiêm trọng với allopurinol.
- Ảnh hưởng lên tim mạch và thận?
 - CARES (An toàn về tim mạch của Febuxostat và Allopurinol ở bệnh nhân bị bệnh gút và các bệnh liên quan đến tim mạch)
 - FAST (the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial)

The Association of Febuxostat Compared With Allopurinol on Blood Pressure and Major Adverse Cardiac Events Among Adult Patients With Hyperuricemia: A Meta-analysis

Marie Barrientos-Regala, MD, Renelene A. Macabeo, MD,* Rosemarie Ramirez-Ragasa, MD,*
Noemi S. Pestaño, MD,* Felix E. R. Punzalan, MD,*† Bernadette Tumanan-Mendoza, MD,*‡
and Rafael R. Castillo, MD*§¶*

- Đối tượng bệnh nhân lớn ít nhất 18 tuổi bị tăng acid uric máu (AU ít nhất 6 mg / dL).
- Sử dụng là febuxostat và allopurinol để giảm acid uric máu.
- Đánh giá ảnh hưởng của 2 thuốc này trên HATT và HATTr, và MACE (tử vong do mọi nguyên nhân, đột quỵ và NMCT).

Tổng cộng có 10 thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên với tổng số kết hợp là 13.249 bệnh nhân người lớn bị tăng axit uric máu được đưa vào phân tích.

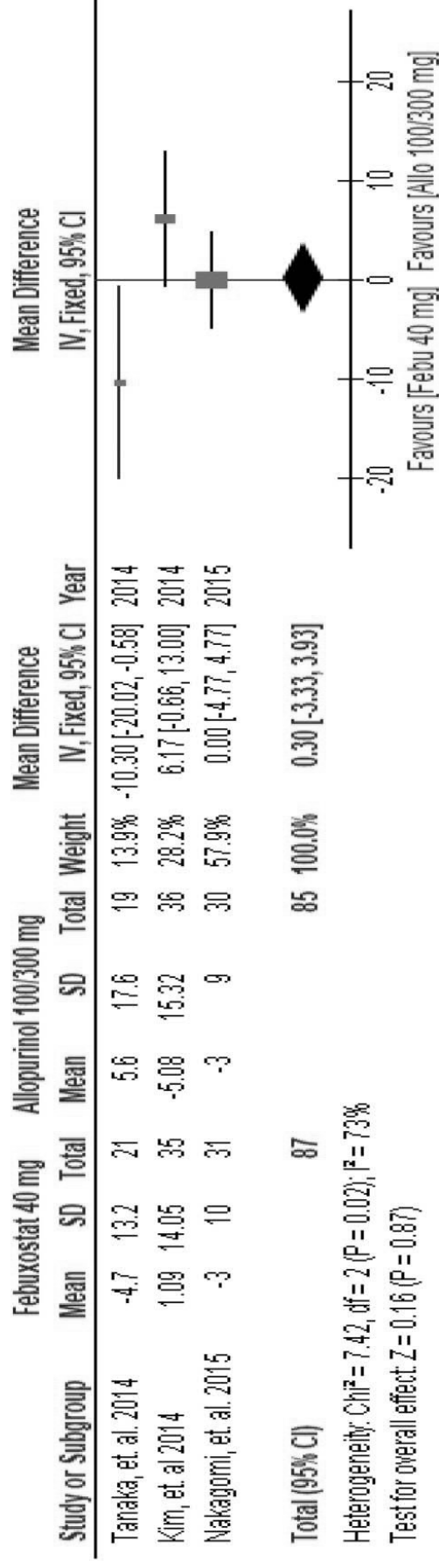
Studies	Random Sequence Generation (Selection Bias)	Allocation Concealment (Selection Bias)	Blinding of Participants and Personnel (Performance Bias)	Blinding of Outcome Assessment (Detection Bias)	Incomplete Outcome Data (Attrition Bias)	Selective Reporting Bias
FREED; Kojima et al ¹⁶	Low	Low	Low	Low	Low	Low
CARES; White et al ¹⁵	Low	Low	Low	Low	High	Low
Nakagomi et al ²⁰	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Kim et al ¹⁹	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Tanaka et al ¹⁴	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Huang et al ²¹	Low	Low	Low	Low	Low	Low
CONFIRMS; Becker et al ²²	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Becker et al ²³	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
APEX trial; Schumacher et al ²⁴	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
FACT trial; Becker et al ²⁵	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Mối liên quan của febuxostat so với allopurinol đối với HATTr



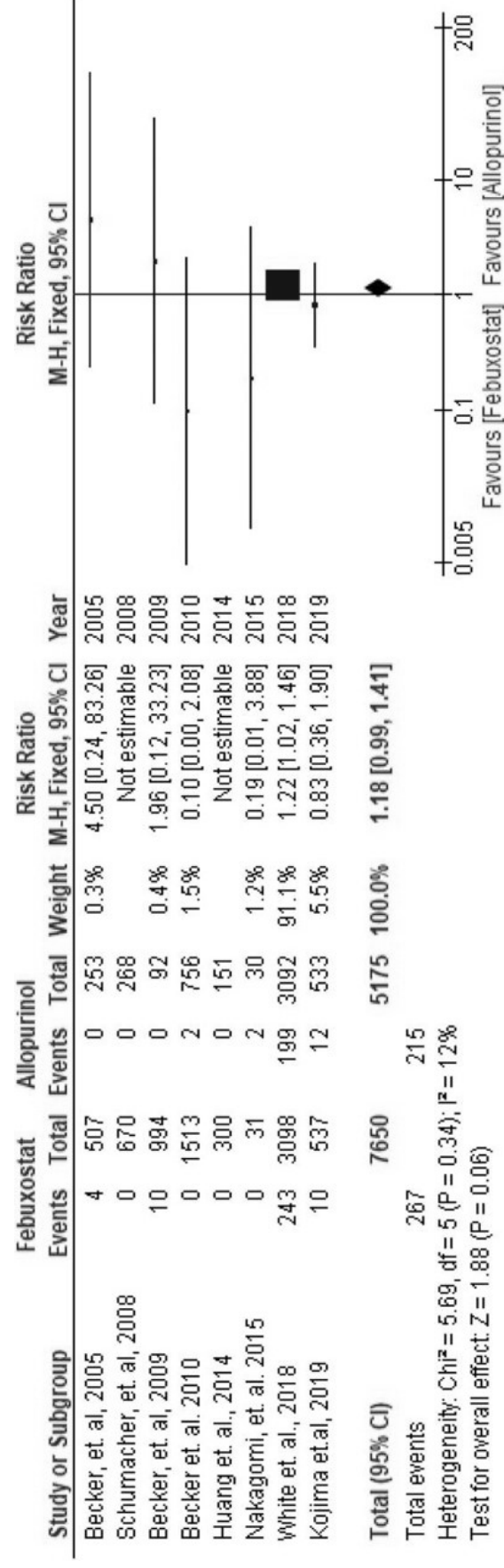
Phân tích gộp cho thấy febuxostat 40 mg không có sự khác biệt đáng kể so với allopurinol 100/300 mg về HATTr.

Mối liên quan của febuxostat so với allopurinol đối với HATT



- Phân tích gộp cho thấy febuxostat 40 mg không có sự khác biệt đáng kể so với allopurinol 100/300 mg về HATT

Mối liên quan của febuxostat so với allopurinol đối với tử vong do mọi nguyên nhân



Phân tích gộp cho thấy febuxostat không có sự khác biệt đáng kể với allopurinol về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

Các thuốc hạ acid uric máu khác

- **Tăng thải acid uric:** không được phổ biến rộng rãi.
 - **Benzbromarone** không nên dùng cho bệnh nhân đã biết bệnh gan và thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có tiền sử suy gan.
 - **Probenecid** thường được dành cho những người không thể dung nạp hoặc không đạt được urat huyết thanh mục tiêu khi dùng chất ức chế xanthine oxidase
- **Uricases tái tổ hợp — Pegloticase:**
 - Làm giảm nhanh cả urat huyết thanh lẫn số lượng và kích thước của hạt tophi
 - Truyền tĩnh mạch 2 tuần một lần và các phản ứng khi tiêm truyền (20–40%)
 - Cần có thêm dữ liệu về tính an toàn trên tim mạch của pegloticase. Hiện tại, chi phí của pegloticase có thể hạn chế việc sử dụng nó ở nhiều quốc gia

Kết luận

- Bệnh gút ngày càng xuất hiện nhiều ở người cao tuổi do nhiều yếu tố; đặc biệt là suy thận và sử dụng lợi tiểu mãn tính.
- Tăng acid uric máu có thể là một yếu tố nguy cơ độc lập trong bệnh tim mạch và thận, cần sử dụng biện pháp hạ acid uric máu sớm.
- Liệu pháp đầu tay là allopurinol, tăng dần liều để đạt được mục tiêu điều trị. Bằng chứng mới cho thấy rằng allopurinol cũng có thể được điều chỉnh cho những bệnh nhân suy thận.
- Febuxostat thay thế ở những bệnh nhân không dung nạp hoặc quá mẫn với allopurinol

Kết luận

- Pegloticase, một loại uricase tái tổ hợp, có thể làm giảm đáng kể cả acid uric máu và hạt tophi nhưng việc sử dụng nó hiện bị hạn chế đối với những trường hợp nặng và thường được sử dụng tại một trung tâm chuyên khoa.
- Sự ra đời của các tác nhân mới hơn sẽ giúp quản lý tốt hơn bệnh gút ở người cao tuổi và các nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao khác, đặc biệt ở những người phản ứng hoặc không dung nạp các liệu pháp tiêu chuẩn.

CÁM ƠN SỰ CHÚ Ý LẮNG NGHE

