

Leczenie kwasicy w przewlekłej chorobie nerek

Kwasica metaboliczna jest zaburzeniem często spotykanym w przewlekłej niewydolności nerek (PChN), ujawniającym się klinicznie w późniejszych jej stadiach, gdy przesączanie kłębuszkowe (GFR) obniża się <30 ml/min/m². Aczkolwiek przebiega ona zwykle łagodnie, to jednak może wywierać istotne niekorzystne działanie, takie jak: sprzyjanie procesom katabolicznym i upośledzeniu syntezy albumin, z rozwojem niedożywienia i utratą masy mięśniowej, nasilenie resorpcji kostnej i hamowanie kościotworzenia, upośledzenie tolerancji glukozy i upośledzenie wzrostu u dzieci. Aktualne wytyczne KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) i NKF KDOQI (*National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) sugerują uzupełnianie wodorowęglanów tak, aby stężenie HCO³⁻ utrzymywało się ≥ 22 mmol/l u wszystkich chorych z PChN.

(NEFROL. DIAL. POL. 2013, 17, 113-115)

Treatment of metabolic acidosis in chronic kidney disease

Metabolic acidosis is a common disorder in chronic kidney injury (CKD), becoming clinically apparent when glomerular filtration rate (GFR) decreases <30 ml/min/1.73m². Although usually mild, it can have substantial adverse effects like: protein-energy wasting with a decrease of muscle mass, bone resorption and inhibition of its formation, impaired glucose metabolism, and growth retardation in children. The present KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) and NKF KDOQI (*National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) recommendations support oral sodium bicarbonate supplementation and maintaining HCO³⁻ concentration ≥ 22 mmol/l in all CKD patients.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 113-115)

W prawidłowych warunkach homeostazy ustrojowej pH krwi tętniczej utrzymywane jest w zakresie 7,35 do 7,45, a stężenie wodorowęglanów (WWG) na poziomie 22-26 mmol/l. Obniżenie się ich stężenia w surowicy poniżej 22 mmol/l, ze spadkiem pH < 7.35 odpowiada kwasicy metabolicznej. Utrzymanie pH w tak wąskich granicach możliwe jest dzięki układom buforującym zewnątrz - i wewnątrzkomórkowym oraz prawidłowej regulacji czynności układu oddechowego i nerek, przy czym kluczowym dla utrzymania równowagi kwasowo-zasadowej jest „gospodarowanie” zasobami jonu wodorowęglanowego.

Nerkowa regulacja ustrojowego pH opiera się na uzupełnianych się trzech procesach, przy pomocy których organizm pozbywa się nadmiaru jonów wodorowych:

1) regeneracji przefiltrowanych w kłębuszku wodorowęglanów w komórkach cewek proksymalnych;

2) tworzeniu kwaśności miareczkowej, czyli zużywaniu jonów – buforów – fosforanowych [HPO₄²⁻ + H⁺ → H₂PO₄⁻] i

3) wydalaniu jonów amonowych (NH₃ + H⁺ → NH₄⁺).

Patomechanizm zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej w przewlekłej chorobie nerek

W przewlekłej chorobie nerek (PChN), niezależnie od etiologii, wraz z jej progresją dochodzi do zmniejszenia się liczby czynnych nefronów i spadku przesączania kłębuszkowego (GFR – *glomerular filtration*

rate). Zarówno pH, jak i ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla (pCO₂) we krwi tętniczej, a także osoczowe stężenie WWG są w miarę stabilne, dopóki GFR utrzymuje się >25 ml/min [17]. Gdy obniży się ono poniżej tej wartości, dochodzi do powolnego rozwoju kwasicy metabolicznej. Postępująca utrata nefronów prowadzi przede wszystkim do ograniczenia ilości wytwarzanego amoniaku (NH₃). To upośledzenie amoniogenezy jest na tyle istotne, że mimo zachowania prawidłowej zdolności do zakwaszania moczu przez chorych z PChN, codzienne efektywne wydalanie nietlotnych kwasów dostarczonych do organizmu zmniejsza się do połowy lub nawet 1/3 [7].

U chorych z PChN o łagodnym, powolnym przebiegu kwasica metaboliczna jest zwykle umiarkowana, a stężenie wodorowęglanów w osoczu jest względnie stabilne i oscyluje na poziomie 14-18 mmol/l. Dzieje się tak dzięki buforowaniu jonów wodorowych przez kości, które zawierają duże ilości soli alkalicznych (fosforanu wapniowego i dwuwęglanu wapniowego) i stanowią główną rezerwę pojemności buforowej ustroju. Niestety, odbywa się to kosztem resorpcji tkanki kostnej i istotnie przyczynia się do rozwoju osteodystrofii nerkowej, której u dzieci towarzyszy upośledzenie wzrostu.

Następstwa i obraz kliniczny kwasicy w PNN

Poza zmianami w układzie kostno-mięśniowym, do istotnych jej następstw klinicznych należy m.in. zwiększenie katabolizmu,

Małgorzata DĘBOWSKA
Mirosław JĘDRAS
Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych MUM
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Słowa kluczowe:

- przewlekła choroba nerek
- kwasica metaboliczna
- równowaga kwasowo-zasadowa
- wodorowęglany

Key words:

- chronic kidney disease
- metabolic acidosis
- acidic-alkaline balance
- bicarbonates

Adres do korespondencji:
Joanna Matuszkiewicz-Rowińska
SPCSK ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa;
Tel. 22 599 26 58, 22 599 26 60,
fax 22 599 16 58
e-mail: nefrologia@wum.edu.pl

z nasileniem toksemii mocznicowej, osłabieniem mięśni i rozwojem niedożywienia, czemu sprzyja jednocześnie upośledzenie syntezy albumin [6,15,18]. W procesach tych bierze udział zwiększone wydzielanie kortyzolu i zmniejszenie uwalniania insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) pod wpływem kwasicy [5, 18]. Badania wykazywały również niekorzystny wpływ kwasicy na oś hormon wzrostu (GH)/IGF-1, z osłabieniem pulsacyjnego wydzielania GH, zmniejszeniem ekspresji wątrobowego mRNA dla jego receptora i pogorszeniem wątrobowej odpowiedzi na krążący GH, co u dzieci może przyczyniać się do zahamowania wzrostu [5,18].

Kwasica metaboliczna ma przyczyniać się bezpośrednio do uszkodzenia mięszu nerek, najprawdopodobniej wskutek indukowania różnych reakcji adaptacyjnych ustroju, takich jak zwiększenie produkcji jonu amonowego w przetrwałych nefronach, z rozwojem reakcji zapalnej czy stymulacją układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) i endoteliny [10,16]. Przemawiają za tym wyniki badań eksperymentalnych, pochodzące jeszcze z lat 80-tych, w których uzupełnienie WWG u zwierząt laboratoryjnych z PChN zmniejszało istotnie produkcję amoniaku, z ograniczeniem cewkowo-śródmięszowego zapalenia, jak i badania u ludzi [8,22]. Stwierdzono również, że indukcja kwasicy metabolicznej u szczurów za pomocą roztworu chlorku amonowego prowadziła do wzrostu ekspresji genów dla poszczególnych komponentów układu RAA, ze zwiększeniem wydalania białka z moczem i redukcją GFR [24]. Wreszcie, Wesson i wsp. wykazali związek pomiędzy progresją niewydolności nerek a indukowanym przez kwasicę wzrostem syntezy endoteliny i aldosteronu przez tkankę nerkową szczurów po częścioviej (2/3) nefrektomii [28]. Jednocześnie stwierdzili oni przewagę doustnej alkalizacji nad stosowaniem antagonistów receptora dla endoteliny w spowalnianiu tej progresji. Związek pomiędzy kwasicą a postępem choroby nerek sugerują również badania kliniczne. Shah i wsp., w rozległej próbie populacyjnej wykazali, że niskie stężenia WWG stanowią tu istotny czynnik ryzyka, niezależnie od wyjściowych wartości GFR i innych klinicznych, demograficznych, bądź socjoeconomicznych uwarunkowań [26].

U chorych z PChN rozwijająca się powoli kwasica metaboliczna może długo przebiegać bezobjawowo. W późniejszym okresie, gdy stężenie WWG spadnie poniżej 14 mmol/l, pojawiają się objawy ogólne, takie jak: osłabienie, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, a w nasilonej kwasicy - pogłębiony oddech Kussmaula.

Leczenie ciężkiej niewyrównanej kwasicy metabolicznej w PChN

W ciężkiej kwasicy metabolicznej w przebiegu PChN leczeniem z wyboru jest hemodializa. W lżejszych przypadkach uzupełnia się WWG drogą doustną lub doustną. Leczenie to jest przeważnie dobrze tolerowane i powoduje znacznie mniejszą retencję sodu i wody niż porównywalna dawka chlorku sodowego. Nie wyjaśniono do tej pory na czym polega lepsza tolerancja ładunku sodowego pochodzącego z WWG

sodowego, ale wiadomo, że podobne zjawisko demonstrują chorzy z sodo-zależnym nadciśnieniem tętniczym, którzy mają prawidłową czynność nerek [12]. Przy doustnym uzupełnianiu WWG, wskazane jest też monitorowanie stężenia elektrolitów (ryzyko istotnej hipokalcemii, hipopotasemii lub ew. hipernatemii) oraz pH krwi. U chorych z hipokalcemią, zbyt szybkie zwiększanie pH krwi może doprowadzić nawet do wystąpienia tężyczki.

Leczenie przewlekłej kwasicy metabolicznej w PChN

Do niedawna, w PChN u osób dorosłych wskazaniem do rozpoczęcia uzupełniania WWG, było obniżenie się ich stężenia w osoczu <15 mmol/l. Sytuacja ta zmieniła się w ostatnich latach, gdy nowsze badania potwierdziły istotny wpływ utrzymującej się kwasicy, nawet o niewielkim nasileniu, na nerki, układ kostny i stan odżywienia. Obecnie uważa się że, wcześniejsze stosowanie wodorowęglanu sodowego zapobiega rozwojowi niekorzystnych procesów patogenetycznych. Celem tego leczenia ma być: ograniczenie progresji choroby nerek, poprawa stanu odżywienia i profilaktyka uszkodzenia kości.

Dotychczasowe dane kliniczne przemawiają za tym, że suplementacja WWG spowalnia przebieg PChN [8, 16, 20, 25]. W jednośrodkowym badaniu brytyjskim, 134 pacjentów z eGFR 15-30 ml/min/1,73m² i stężeniem WWG w surowicy 16-20 mmol/l, randomizowano do grupy otrzymującej 600 mg/d dwuwęgla sodu i grupy leczonej standardowo [8]. Po 2 latach, w grupie przyjmujących WWG stwierdzono istotnie mniejszy odsetek chorych z szybkim postępem choroby nerek (9 vs 45%; p<0.0001) i progresją do schyłkowej niewydolności nerek (6,5 vs 33%; p < 0.001). W badaniu amerykańskim, Phisitkul i wsp. porównywali pacjentów z eGFR 20-60 ml/min/1.73 m² i stężeniem WWG w surowicy <22 mEq/L, z których 30 otrzymywało cytrynian sodu w dawce 1 mEq/kg mc/dobę, a 29 odmówiło tego leczenia [25]. Po dwóch latach obserwacji chorzy otrzymujący cytrynian sodu mieli istotnie wyższy eGFR, mniejsze tempo jego redukcji oraz zmniejszenie wydalania endoteliny 1 i albumin z moczem.

Ostatnio pojawiło się więcej prac demonstrujących korzystny efekt wyrównywania gospodarki kwasowo-zasadowej w PChN [1,11,13]. Opisywano też lepsze przyswajanie białka i zmniejszenie katabolizmu białek własnych, wraz z podwyższeniem stężenia albumin w surowicy, wzrostem bez tłuszczowej masy ciała i zwiększeniem siły mięśniowej [1,8,9,18]. Wciąż jednak brak jest większych międzynarodowych badań, które dostarczyłyby ostatecznych dowodów skuteczności tego leczenia w zapobieganiu progresji choroby i zmniejszeniu śmiertelności chorych. Wyniki opublikowanej w ubiegłym roku metaanalizy dotychczasowych 6 badań randomizowanych, obejmującej 312 pacjentów, sugerują korzystne działanie alkalizacji, bez istotnego klinicznie wzrostu wolemii, jednakże małe grupy badanych, różnorodność stosowanych protokołów badawczych i różny, często zbyt krótki czas obserwacji, nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków [27].

Leczenie alkalizujące wydaje się być również korzystne u dzieci. W obserwacyjnym badaniu DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study*), obejmującym ok. 7000 dzieci leczonych przewlekłymi hemodializami, stwierdzono, że przeddializacyjne stężenie WWG w surowicy istotnie koreluje z ich przeżyciem [3]. Najniższe ryzyko zgonu obserwowano u pacjentów ze stężeniem WWG w surowicy 20-21 mmol/l, a wzrastało ono istotnie, gdy stężenia te były < 17 mmol/l i >27 mmol/l.

Buforowanie nadmiaru jonu wodorowego w tkance kostnej wiąże się z uwalnianiem wapnia i fosforanów z kości [2,4]. Uzupełnienie WWG może zminimalizować ujemny bilans wapniowy i zapobiegać lub opóźniać progresję osteopenii i kostnej odpowiedzi na wtórną nadczynność przytarczyc [19,20]. Taki korzystny wpływ WWG opisano już pod koniec lat 80-tych, w niewielkim badaniu randomizowanym, w którym porównywano chorych hemodializowanych za pomocą standardowego (33 ± 2 mmol/l) i wzbogaconego dodatkowo w WWG (o 7-15 mmol/l) płynu dializacyjnego [19]. Stężenie przeddializacyjne WWG w surowicy u tych chorych wynosiło odpowiednio: średnio 16 i 24 mmol/l. Po 18 miesiącach obserwacji, powierzchnia osteoidu i osteoblastu oraz stężenie parathormonu (PTH) w surowicy wzrosły w grupie kontrolnej, ale nie zmieniły się u chorych, u których skorygowano kwasicę. Podobne korzyści w poprawie kontroli wydzielania PTH przy leczeniu WWG obserwowano w randomizowanym prospektywnym badaniu u chorych z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek [21].

Najnowsze zalecenia KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) sugerują podawanie doustnych preparatów wodorowęglanów u chorych z PChN, u których ich stężenie w surowicy jest < 22 mmol/l, tak aby utrzymać ich stężenie w normie, pod warunkiem że nie ma do tego przeciwwskazań [14]. Należy jednak podkreślić, że sugestie te oparte są jedynie o opinie ekspertów (kategoria zaleceń 2D), co oznacza, że brak jest ostatecznych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa takiego postępowania. W związku z tym, po pierwsze konieczna jest staranna kontrola stanu nawodnienia chorego ze względu na podawany ładunek sodu. Po drugie, należy systematycznie monitorować stężenie wodorowęglanów w surowicy, gdyż opisywano, że wartości > 32 mmol/l mogą wiązać się ze wzrostem ryzyka zgonu niezależnie od stopnia niewydolności nerek [14]. Preferowanym preparatem alkalizującym jest WWG sodowy, należy natomiast unikać podawania cytrynianu sodowego, ponieważ ułatwia on wchłanianie glinu z przewodu pokarmowego. U chorych przewlekłe hemodializowanych, alternatywną metodą korekcji kwasicy jest stosowanie płynu dializacyjnego z podwyższonym stężeniem WWG. U części pacjentów, zwłaszcza we wcześniejszych stadiach PChN, wystarczająca dla wyrównania niewielkiej kwasicy może okazać się bogata w warzywa i owoce dieta, pod warunkiem kontroli stężenia potasu w surowicy [29].

Piśmiennictwo

1. **Abramowitz M.K., Melamed M.L., Bauer C. et al.:** Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013, 8, 14.
2. **Ahn H., Kim J.M., Lee K. et al.:** Extracellular acidosis accelerates bone resorption by enhancing osteoclast survival, adhesion, and migration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012, 418, 144.
3. **Bommer J., Locatelli F., Satayathum S. et al.:** Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 44, 661.
4. **Bushinsky D.A., Smith S.B., Gavrilov K.L. et al.:** Chronic acidosis-induced alteration in bone bicarbonate and phosphate. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2003, 285, F532.
5. **Challa A., Chan W., Krieg R.J. Jr et al.:** Effect of metabolic acidosis on the expression of insulin-like growth factor and growth hormone receptor. *Kidney Int.* 1993, 44, 1224.
6. **Chiu Y.-W., Mehrotra R.:** What should define optimal correction of metabolic acidosis in chronic kidney disease? *Sem. Dial.* 2010, 23, 411.
7. **Czekalski S.:** Przewlekła niewydolność nerek. W: Książek A., Rutkowski B.: *Nefrologia*. Lublin. Wyd. Czelej Sp. z o.o. 2004, 186.
8. **de Brito-Ashurst I., Varaganam M., Raftery M.J. et al.:** Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 2075.
9. **Di Iorio B., Aucella F., Conte G. et al.:** A prospective, multicenter, randomized, controlled study: the correction of metabolic acidosis with use of bicarbonate in chronic renal insufficiency (UBI) Study. *J. Nephrol.* 2012, 25, 437.
10. **Frassetto L.A., Hsu C.Y.:** Metabolic acidosis and progression of chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 1869.
11. **Goraya N., Simoni J., Jo C.H. et al.:** A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013, 8, 371.
12. **Husted F.C., Nolph K.D., Maher J.F. et al.:** NaHCO₃ and NaCl tolerance in chronic renal failure. *J. Clin. Invest.* 1975, 56, 414.
13. **Kanda E., Ai M., Yoshida M. et al.:** High serum bicarbonate level within the normal range prevents the progression of chronic kidney disease in elderly chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2013, 14, 4.
14. **KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.** *Kidney Int.* 2013, S3, 73.
15. **Kopple J.D., Kalantar-Zadeh K., Mehrotra R.:** Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005, 95, S21.
16. **Kovesdy C.P.:** Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012, 27, 3056.
17. **Kraut J.A., Kurtz I.:** Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 45, 978.
18. **Kraut J.A., Madias N.E.:** Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2011, 26, 19.
19. **Lefebvre A., de Vernejoul M.C., Guerin J. et al.:** Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int.* 1989, 36, 1112.
20. **Mahajan A., Simoni J., Sheather S.J. et al.:** Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int.* 2010, 78, 303.
21. **Mathur R.P., Dash S.C., Gupta N. et al.:** Effects of correction of metabolic acidosis on blood urea and bone metabolism in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a prospective randomized single blind controlled trial. *Ren. Fail.* 2006, 28, 1.
22. **Nath K.A., Hostetter M.K., Hostetter T.H. et al.:** Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J. Clin. Invest.* 1985, 76, 667.
23. **NKF K/DOQI TM Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure.** *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 35(Suppl. 2), str ??????????
24. **Ng H.Y., Chen H.C., Tsai Y.C. et al.:** Activation of intrarenal renin-angiotensin system during metabolic acidosis. *Am. J. Nephrol.* 2011, 34, 55.
25. **Phisitkul S., Khanna A., Simoni J. et al.:** Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int.* 2010, 77, 617.
26. **Shah S.N., Abramowitz M., Hostetter T.H. et al.:** Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* 2009, 54, 270.
27. **Susantitaphong P., Sewaralthab K., Balk E.M. et al.:** Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *Am. J. Nephrol.* 2012, 35, 540.
28. **Wesson D.E., Simoni J.:** Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int.* 2010, 78, 1128.