Diagnostyka i leczenie kwasicy metabolicznej u chorych z przewlekłą chorobą nerek – opinia ekspertów

Marcin ADAMCZAK[1]
Katarzyna MADZIARSKA[2]
Anna MASAJTIS-ZAGAJEWSKA[3]
Oktawia MAZANOWSKA[4]
Tomasz STOMPÓR[5]
Andrzej WIĘCEK[1]

[1]Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Andrzej Więcek

[2]Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Marian Klinger

[3]Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Michał Nowicki

[4]Wydział Lekarsko-Stomatologiczny Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

[5]Katedra Chorób Wewnętrznych, Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Tomasz Stompór

Kwasica metaboliczna często występuje u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN), a jej przyczyną jest niedostateczne wytwarzanie wodorowęglanów przez nerki w stosunku do ilości powstających w ustroju i pobieranych z pożywieniem kwasów. Skutkiem kwasicy metabolicznej są zaburzenia licznych procesów metabolicznych prowadzących do nieprawidłowej czynności wielu narządów. W badaniach obserwacyjnych wykazano, że u chorych z kwasicą metaboliczną stwierdza się szybszy przebieg PChN oraz większą śmiertelność. Wyniki badań interwencyjnych wskazują, że leczenie alkalizujące hamuje postęp PChN. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, członkowie „Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego Zaburzenia Metaboliczne i Hormonalne w Chorobach Nerek" przygotowali poniższe stanowisko i zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia kwasicy metabolicznej u chorych z PChN.

(NEFROL. DIAL. POL. 2017, 21, 105-109)

Diagnosis and treatment of metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease- experts statement

Metabolic acidosis is common findings in patients with chronic kidney disease (CKD), and its cause is insufficient synthesis of bicarbonates in kidneys in relation to the synthetized in the body and ingested with the food acids. The consequences of the metabolic acidosis are several metabolic abnormalities leading to dysfunction of the multiple organs. In observational studies, it was found that CKD patients with metabolic acidosis are characterized by faster CKD progression and increased mortality. Results of interventional studies suggest that alkali therapy in CKD patients slow the CKD progression. Taking into account above mentioned facts, members of "Working Group of Polish Society of Nephrology on Metabolic and Endocrine Abnormalities in Kidney Diseases" prepared below the statement and guidelines for the diagnosis and treatment of metabolic acidosis in CKD patients.

(NEPROL. DIAL. POL. 2017, 21, 105-109)

Słowa kluczowe:
- kwasica metaboliczna
- zalecenia
- progresja przewlekłej choroby nerek

Key words:
- metabolic acidosis
- guidelines
- chronic kidney disease progression

Wprowadzenie

Kwasica metaboliczna (kwasica nieoddechowa) jest zaburzeniem równowagi kwasowo - zasadowej przebiegającym ze zmniejszeniem stężenia wodorowęglanów we krwi i ze zmniejszeniem pH krwi. U chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) główną przyczyną kwasicy metabolicznej jest niedostateczne wytwarzanie wodorowęglanów w stosunku do ilości kwasów powstających w ustroju i pobieranych z pożywieniem. Utrata ponad 80% czynnych nefronów upośledza regenerację zasad w procesie amoniogenezy [1]. Mimo, że amoniogeneza w pozostałych nefronach ulega kompensacyjnemu (ponad dwukrotnemu) zwiększeniu, to we krwi stwierdza się zmniejszenie stężenia HCO_3^- [2]. Stężenie jonów wodorowęglanowych we krwi, jak i całkowite stężenie dwutlenku węgla w surowicy może ulec zmniejszeniu już u chorych z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek. To wczesne zmniejszenie całkowitego stężenia dwutlenku węgla w surowicy jest kompensowane przez zwiększenie stężenia anionów chlorkowych i nie powoduje zmiany luki anionowej [3]. U chorych z bardziej zaawansowaną PChN całkowite stężenie dwutlenku węgla w surowicy ulega zmniejszeniu w szybszym tempie i u tych chorych stwierdza się zwiększenie luki anionowej w surowicy [3,4].

Stężenie jonów wodorowęglanowych we krwi u chorych na PChN zależy od przesączania kłębuszkowego, podaży pokarmów zakwaszających (głównie białek pochodzenia zwierzęcego, w skład których wchodzą w większej ilości metionina i cysteina), podaży pokarmów alkalizujących (głównie warzyw i owoców) oraz wydolności pozanerkowych mechanizmów kompensacji kwasicy metabolicznej (związanych z przewodem pokarmowym i z kośćmi) [5-7].

U chorych z PChN o różnej etiologii, w stadiach 1 - 5, nie wymagających dializoterapii i nie leczonych wodorowęglanem sodu, stężenie jonów wodorowęglanowych we krwi wykazuje dodatnią korelację

Adres do korespondencji:
Dr hab. n. med. Marcin Adamczak
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice
tel: + 48 32 2552695, fax: + 48 32 2553726
e-mail: madamczak1@op.pl

z przesączaniem kłębuszkowym [8]. Kwasica nieoddechowa występuje zwykle, gdy przesączanie kłębuszkowe ulega obniżeniu do 20 - 30 ml/min [9]. Większe nasilenie kwasicy metabolicznej towarzyszy schorzeniom nerek w których dominuje uszkodzenie tkanki śródmiąższowej [10]. Kwasica metaboliczna może wystąpić również we wczesnym stadium PChN, gdy współistnieją zaburzenia czynności cewek nerkowych jak np. w hipoaldosteronizmie hiporeninowym towarzyszącym długotrwałej cukrzycy [11-13].

Skutkiem kwasicy metabolicznej jest zaburzenie licznych procesów metabolicznych prowadzących do nieprawidłowej czynności wielu narządów.

Przewlekła kwasica metaboliczna zwiększa katabolizm białek. Może ona uczestniczyć w patogenezie zespołu niedożywienie - zapalenie - miażdżyca (ang. *malnutrition-inflammation atherosclerosis* - MIA) [14,15]. Kwasica metaboliczna przyczynia się do rozwoju procesu zapalnego u chorych na przewlekłą chorobę nerek. W środowisku kwaśnym zwiększeniu ulega wytwarzanie czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α) przez makrofagi [16]. U dzieci z PChN kwasica metaboliczna prowadzi do upośledzenia wzrostu przez hamowanie wydzielania hormonu wzrostu (GH) i zmniejszenie jego działania w tkankach obwodowych, zaburzając działanie osi GH - insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) (obniżenie stężenia wolnego IGF - 1, wzrost stężenia białek wiążących IGF - 1, zmniejszenie stężenia GH) [17,18]. U osób dorosłych powyższe zaburzenia mogą uczestniczyć w patogenezie niedożywienia. Kwasica metaboliczna wpływa niekorzystnie na gospodarkę wapniowo - fosforanową u chorych z PChN zmniejszając wrażliwość receptora wapniowego przez obniżenie wewnątrzkomórkowego pH i pobudzając przytarczyce do wydzielania parathormonu [19]. Przyczynia się ona również do mobilizacji zasad z kości, stymuluje osteoblasty do uwalniania prostaglandyn, pobudza osteoklasty i hamuje aktywność osteoblastów [20]. Nasila ponadto osteodystrofię z wysokim obrotem kostnym i zwiększa ryzyko osteoporozy. Kwasica metaboliczna może zwiększać stężenie β_2 - mikroglobuliny w surowicy i przyczyniać się do rozwoju amyloidozy β_2 - mikroglobulinowej [21]. U chorych z PChN i bez cukrzycy małe stężenie jonów wodorowęglanowych we krwi i wystąpienie kwasicy metabolicznej są czynnikami wpływającymi na nasilenie insulinooporności, a leczenie alkalizujące wodorowęglanem sodu zwiększa insulinowrażliwość [23,24]. U chorych z PChN, u których występuje hipertriglicerydemia, podawanie wodorowęglanu sodu powoduje zmniejszenie stężenia trójglicerydów w surowicy [25]. U chorych z PChN kwasica metaboliczna upośledza obwodową przemianę tyroksyny do trijodotyroniny, czego konsekwencją jest zmniejszenie stężenia trijodotyroniny w surowicy [26]. Ponadto wyniki doświadczeń na zwierzętach wskazują, że kwasica metaboliczna u chorych z PChN zwiększa stężenie hepcydyny w surowicy i w ten sposób uczestniczy w patogenezie niedokrwistości chorób przewlekłych [27,28]. Wykazano, że u chorych na PChN leczonych hemodializami kwasica metaboliczna zwiększa zapotrzebowanie na czynniki stymulujące erytropoezę [29].

Tabela I
Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia kwasicy u chorych z przewlekłą chorobą nerek.
Guidelines on the diagnosis and treatment of metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease.

1. U wszystkich chorych z przewlekłą chorobą nerek należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku kwasicy metabolicznej oznaczając stężenie wodorowęglanów w surowicy lub krwi żylnej (opinia ekspertów).
2. U chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadiach 4 lub 5 oznaczenie stężenia wodorowęglanów w surowicy lub krwi żylnej należy przeprowadzać, co najmniej raz na rok (opinia ekspertów).
3. Kwasicę metaboliczną u chorych z przewlekłą chorobą nerek należy rozpoznać, gdy stężenie wodorowęglanów w krwi żylnej lub surowicy wynosi poniżej 22 mmol/l (zalecenie na podstawie wyników badań obserwacyjnych).
4. U chorych z kwasicą metaboliczną i przewlekłą chorobą nerek zaleca się stosowanie doustne wodorowęglanu sodu (zalecenie na podstawie wyników badań interwencyjnych).
5. Celem leczenia kwasicy metabolicznej u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest uzyskanie stężenie wodorowęglanów w krwi żylnej lub surowicy równego lub większego od 22 mmol/l (zalecenie na podstawie wyników badań interwencyjnych).

Biorąc pod uwagę niekorzystny wpływ kwasicy metabolicznej na rokowanie u tych chorych, członkowie „Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego Zaburzenia Metaboliczne i Hormonalne w Chorobach Nerek" przygotowali poniższe stanowisko i zalecenia, dotyczące diagnostyki i leczenia kwasicy metabolicznej u chorych z PChN. Powyższe zalecenia zostały zebrane w tabeli I.

Zalecenie 1

U wszystkich chorych z przewlekłą chorobą nerek należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku kwasicy metabolicznej oznaczając stężenie wodorowęglanów w surowicy lub krwi żylnej (opinia ekspertów).

Zalecenie 2

U chorych z PChN w stadiach 4 lub 5 oznaczenie stężenia wodorowęglanów w surowicy lub krwi żylnej należy przeprowadzać, co najmniej raz na rok (opinia ekspertów).

Komentarz do zaleceń 1 i 2

Ponieważ kwasica metaboliczna często występuje u chorych z PChN zaleca się przeprowadzenie diagnostyki w kierunku kwasicy metabolicznej u wszystkich chorych z PChN.

Analiza wyników badania *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) wykazała, że kwasica metaboliczna (stężenie HCO_3^- w surowicy mniejsze niż 22 mmol/l) występuje u 19% chorych z PChN w stadium 4 [30]. Raphael i wsp. stwierdzili kwasicę metaboliczną (stężenie HCO_3^- we krwi żylnej mniejsze od 22 mmol/l) u 17,3% chorych na PChN w stadiach 2 - 4 uczestniczących w badaniu *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC) [31], a w badaniu wykonanym w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach kwasica metaboliczna (stężenie HCO_3^- we krwi żylnej mniejsze od 22 mmol/l) występowała u 19,6% chorych na PChN w stadiach 1 – 5 [8].

Tabela II
Częstość występowania kwasicy metabolicznej w poszczególnych stadiach przewlekłej choroby nerek (PChN) [8].
Metabolic acidosis prevalence in different chronic kidney disease stages.

Stadium PChN	Częstość występowania kwasicy metabolicznej [%]
1	10,3
2	6,3
3A	12,6
3B	22,9
4	44,3*
5	62,5**

* p<0,01 vs stadium 1 PChN
** p<0,001 vs stadium 1 PChN

Częstość występowania kwasicy metabolicznej ulega zwiększeniu wraz z upośledzeniem czynności nerek. Clase i wsp. stwierdzili występowanie stężenia HCO_3^- we krwi poniżej 23 mmol/l u 6% chorych w stadium 3 PChN i u 33% chorych z PChN w stadiach 4 i 5 [30]. W badaniu CRIC częstość kwasicy metabolicznej u chorych z PChN w stadiach 2, 3 i 4 wynosiła odpowiednio 7%, 13% i 37% [31]. Podobnie, jak to przedstawiono w tabeli II, w badaniu wykonanym w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach istotne zwiększenie częstości występowania kwasicy metabolicznej obserwowano u chorych z PChN w stadium 4 (44% chorych) i w stadium 5 PChN (63% chorych) w porównaniu do chorych w stadium 1 (10% chorych). [8]. Dlatego zaleca się, aby u chorych w stadiach 4 lub 5 PChN powtarzać oznaczenia stężenia wodorowęglanów w surowicy lub krwi żylnej przeprowadzając je, co najmniej raz na rok.

W celu stwierdzenia kwasicy metabolicznej u chorych z PChN zaleca się oznaczenie stężenie wodorowęglanów w surowicy lub krwi żylnej. Z uwagi na ryzyko krwawienia i powikłań miejscowych związanych z nakłuciem tętnicy u chorych nie zaleca się w celu wykonania powyższego oznaczenia pobierania próbek krwi tętniczej. Uważa się, że oznaczenie stężenie wodorowęglanów w surowicy lub krwi żylnej jest wystarczające do klinicznego rozpoznania kwasicy metabolicznej u chorych z PChN.

Zalecenie 3

Kwasicę metaboliczną u chorych z przewlekłą chorobą nerek należy rozpoznać, gdy stężenie wodorowęglanów w krwi żylnej lub surowicy wynosi mniej niż 22 mmol/l (zalecenie na podstawie wyników badań obserwacyjnych).

Komentarz do zalecenia 3

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że u chorych ze stężeniem wodorowęglanów w krwi lub surowicy mniejszym od 21-23 mmol/l stwierdza się bardziej nasilony postęp PChN.

W badaniu obserwacyjnym *The Multi - Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), którym objęto chorych z eGFR większym niż 60 ml/min, stwierdzono u chorych ze stężeniem wodorowęglanów w krwi lub surowicy poniżej 21 mmol/l, zwiększone o 35% ryzyko nasilonego postępu PChN (utraty eGFR o więcej niż 5% wartości wyjściowej w ciągu roku) w porównaniu do chorych ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy pomiędzy 23 a 24 mmol/l [32]. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym przez Shah i wsp. wykazano, że u chorych ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy poniżej 22 mmol/l ryzyko nasilonego postępu PChN (osiągnięcie eGFR 15 ml/min lub zmniejszenie eGFR o co najmniej 50%) jest o 54% zwiększone w porównaniu do chorych ze stężeniem HCO_3^- w surowicy pomiędzy 25 a 26 mmol/l [33]. W badaniu *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC), obejmującym chorych na PChN w stadiach 2-4, stwierdzono u chorych ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy poniżej 22 mmol/l zwiększenie o 97% ryzyka bardziej nasilonego postępu PChN (konieczność leczenia nerkozastępczego lub zmniejszenie eGFR o co najmniej 50%) w porównaniu do chorych ze stężeniem HCO_3^- w surowicy pomiędzy 22 a 26 mmol/l [34].

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że u chorych z PChN ze stężeniem wodorowęglanów we krwi lub surowicy poniżej 22-23 mmol/l stwierdza się zwiększoną śmiertelność.

W badaniu przeprowadzonym przez Navaneethan i wsp. obejmującym chorych z PChN w stadiach 3 i 4 wykazano, że u chorych ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy poniżej 23 mmol/l śmiertelność była o 23% wyższa w porównaniu z chorymi ze stężeniem HCO_3^- w surowicy pomiędzy 23 a 32 mmol/l [35]. Wśród uczestników badania NHANES III, u których występowała PChN, stężenie wodorowęglanów w surowicy poniżej 22 mmol/l było związane z ponad dwukrotnym zwiększeniem śmiertelności w porównaniu do chorych ze stężeniem HCO_3^- w surowicy pomiędzy 26 a 30 mmol/l [36]. Kovesdy i wsp. w badaniu prospektywnym u chorych na PChN niewymagających leczenia nerkozastępczego (57% chorych z PChN w stadium 3) wykazali, że stężenie jonów wodorowęglanowych w surowicy poniżej 22 mmol/l jest z wiązane z większą o 43% śmiertelnością w porównaniu do chorych ze stężeniem HCO_3^- w surowicy pomiędzy 26 mmol/l a 29 mmol/l [37].

Podsumowując, wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że u chorych ze stężeniem wodorowęglanów w krwi lub surowicy poniżej 21-23 mmol/l stwierdza się bardziej nasilony postęp PChN oraz większą śmiertelność. Dlatego w obecnych zaleceniach za kryterium rozpoznania kwasicy metabolicznej u chorych z PChN przyjęto stężenie HCO_3^- we krwi lub w surowicy znajdujące się w zakresie powyższych wartości tj. poniżej 22 mmol/l.

Zalecenie 4

U chorych z kwasicą metaboliczną i przewlekłą chorobą nerek zaleca się stosowanie doustne wodorowęglanu sodu (zalecenie na podstawie wyników badań interwencyjnych).

Zalecenie 5

Celem leczenia kwasicy metabolicznej u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest uzyskanie stężenie wodorowęglanów w krwi żylnej lub surowicy równego lub większego od 22 mmol/l (zalecenie na podstawie wyników badań interwencyjnych).

Komentarz do zaleceń 4 i 5

Już w latach trzydziestych ubiegłego stulecia zostało opublikowane pierwsze doniesienie o korzystnym wpływie skojarzenia diety niskobiałkowej z doustnym podawaniem wodorowęglanu sodu u chorych z PChN [38].

W ostatnich latach opublikowano wyniki trzech badań klinicznych dotyczących wpływu leczenia alkalizującego na postęp PChN. De Brito-Ashurst i wsp. przeprowadzili badanie z randomizacją, w którym uczestniczyło 134 chorych z PChN w stadium 4 i stężeniem HCO_3^- w surowicy pomiędzy 16 mmol/l a 20 mmol/l, którzy byli leczeni standardowo lub dodatkowo otrzymywali wodorowęglan sodu w średniej dawce 1,82 g/dobę. Autorzy badania wykazali, że podawanie wodorowęglanu sodu chorym z PChN zwalnia postęp PChN mierzony zmniejszaniem GFR, zmniejsza liczbę chorych wymagających leczenia nerkozastępczego i poprawia stan odżywienia [39]. Mahajan i wsp. u chorych z nefropatią nadciśnieniową (eGFR około 75 ml/min/1,73m^2) podczas pięcioletniego leczenia $NaHCO_3$ obserwowali znacznie mniejszy spadek filtracji kłębuszkowej, niż u chorych otrzymujących podobną ilość sodu w postaci chlorku sodu [40].

Autorzy zaleceń sugerują, aby w leczeniu alkalizującym stosować początkowo dawkę dobową 1 - 2 g wodorowęglanu sodu. Należy następnie pod kontrolą oznaczania stężenia wodorowęglanów w osoczu lub we krwi zwiększać dawkę wodorowęglanu sodu, aż do osiągnięcia docelowego stężenia HCO_3 w osoczu lub we krwi tj. równego lub większego od 22 mmol/l. Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wodorowęglanu sodu w bardzo dużych dawkach, w opinii autorów nie należy przekraczać dobowej dawki $NaHCO_3$ wynoszącej 6 g.

Uważa się, że leczenie kwasicy metabolicznej wodorowęglanem sodu u chorych z PChN jest dobrze tolerowane i bezpieczne.

Leczenie kwasicy metabolicznej przy pomocy wodorowęglanu sodu w najczęściej stosowanych dawkach tj. 2 - 3 gramy na dobę sporadycznie może prowadzić do rozwoju zasadowicy metabolicznej. Tym niemniej, w trakcie leczenia alkalizującego należy okresowo kontrolować stężenie wodorowęglanów we krwi, aby nie dopuścić do nadmiernej alkalizacji ustroju. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że nadmierna alkalizacja może być potencjalnie niebezpieczna. W badaniu CRIC u chorych z PChN w stadiach 2 - 4 i stężeniem jonów wodorowęglanowych w osoczu większym od 26 mmol/l zaobserwowano zwiększenie śmiertelności oraz zachorowalności na niewydolność krążenia [41] w porównaniu do chorych ze stężeniem wodorowęglanów w osoczu pomiędzy 22 a 26 mmol/l. Navaneethan i wsp. stwierdzili u chorych z PChN w stadiach 3 i 4 i stężeniem jonów wodorowęglanowych w osoczu większym od 32 mmol/l zwiększenie śmiertelności w porównaniu do chorych ze stężeniem wodorowęglanów w osoczu pomiędzy 23 a 32 mmol/l. W badaniu tym u chorych ze stężeniem jonów wodorowęglanowych w osoczu większym od 32 mmol/l ponad dwa razy częściej obserwowano niewydolność serca i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w porównaniu do chorych ze stężeniem wodorowęglanów w osoczu pomiędzy 23 a 32 mmol/l [35]. Biorąc to pod uwagę można przypuszczać, że stwierdzana w powyższych badaniach obserwacyjnych większa śmiertelność u chorych ze stężeniem jonów wodorowęglanowych w osoczu większym odpowiednio od 26 lub 32 mmol/l może wynikać ze współistnienia niewydolności krążenia (podawanie leków moczopędnych może powodować hipokaliemię i wtórnie prowadzić do zwiększenia stężenia HCO_3^- w osoczu) lub współistnienia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (w przebiegu której zwiększonemu pCO_2 towarzyszy kompensacyjne zwiększenie stężenia HCO_3^- w osoczu). Tym niemniej, biorąc pod uwagę powyższe wyniki badań obserwacyjnych, należy rozważyć czasowe zaprzestanie podawania wodorowęglanu sodu w sytuacjach klinicznych, które mogą sprzyjać rozwojowi zasadowicy metabolicznej (np. wymioty, hipokaliemia).

Biorąc pod uwagę, że $NaHCO_3$ zawiera sód można przypuszczać, że podawanie $NaHCO_3$ może prowadzić do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. W badaniu przeprowadzonym przez De Bristo - Ashurst i wsp. nie obserwowano jednak zwiększe-

nia ciśnienia tętniczego. Dawka wodorowęglanu sodu 1,82 g (zawierająca 499 mg sodu) stosowana w tym badaniu dostarczała ilość sodu odpowiadającego jedynie 10-14% dobowego spożycia [39]. Ponadto metaanaliza badań interwencyjnych przeprowadzona przez Susantitaphong i wsp. wykazała, że suplementacja wodorowęglanu sodu u chorych z PChN nie wiąże się z koniecznością rozpoczęcia leczenia nadciśnienia tętniczego lub zwiększenia liczby stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych [42]. Już w latach siedemdziesiątych ubiegłego stulecia Husted i wsp. wykazali, że u chorych z PChN doustne leczenie wodorowęglanem sodu w przeciwieństwie do podawania NaCl nie prowadzi do zwiększenia skurczowego ciśnienia tętniczego krwi [43]. Autorzy ci stwierdzili, że podczas podawania sodu w postaci wodorowęglanu sodu zwiększa się natriureza, co pozwala zachować prawidłową zawartość sodu w ustroju. Natomiast wzrost natriurezy w efekcie ekspozycji na sód w postaci NaCl jest mniejszy i niewystarczający dla kompensacji zwiększonej podaży sodu [43]. Wodorowęglan sodu w odróżnieniu od NaCl nie zwiększa ciśnienia tętniczego zarówno u osób zdrowych jak i u chorych na nadciśnienie tętnicze [44].

Stosowanie $NaHCO_3$ w dużych dawkach, niezmiernie rzadko może prowadzić do zwiększenia objętości żołądka (poprzez uwalnianie CO_2) i pęknięcie ściany żołądka. Aby zapobiec temu powikłaniu zaleca się stosowanie wodorowęglanu sodu pomiędzy posiłkami [45].

Wyniki badania interwencyjnego wskazują, że alternatywną metodą leczeniem alkalizującego dla $NaHCO_3$ może być podawanie doustne cytrynianu sodu. Phisitkul i wsp. w dwuletniej obserwacji u 59 chorych z nefropatią nadciśnieniową (eGFR od 20 ml/min do 60 ml/min) i kwasicą metaboliczną leczonych cytrynianem sodu wykazali zwolnienie tempa zmniejszania eGFR z 3,8 ml/min/rok do 1,9 ml/min/rok [46]. Cytrynian sodu nasila jednak wchłanianie glinu z przewodu pokarmowego. Dlatego też nie należy go stosować u chorych ze znacznie upośledzoną czynnością nerek (szczególnie podczas stosowania preparatów glinu). Ponadto, stosowanie cytrynianu sodu nie prowadzi do zwiększenia stężenia wodorowęglanów u chorych z uszkodzeniem czynności wątroby, ponieważ przemiana cytrynianów do wodorowęglanów zachodzi głównie w wątrobie. Autorzy zaleceń nie mają własnych doświadczeń w stosowaniu cytrynianu sodu w leczeniu alkalizującym.

Poza wymienionym powyżej leczeniem farmakologicznym korzystny wpływ na kwasicę nieoddechową u chorych z PChN może mieć dieta bogata w warzywa i owoce (tzw. dieta alkalizująca) [47-49]. Wykazano nerkoochronne działanie tej diety u chorych z PChN w stadium 1 w przebiegu nefropatii nadciśnieniowej [50]. Goraya i wsp. w badaniu, w którym uczestniczyło 71 chorych z nefropatią nadciśnieniową (eGFR > 90 ml/min) i albuminurią stwierdzili, że u chorych stosujących przez rok dietę ze zwiększoną zawartością warzyw i owoców w przeciwieństwie do chorych niestosujących leczenia alkalizującego białkomocz nie uległ nasileniu [50]. U chorych z PChN w stadium 3 i stężeniem tCO_2 w osoczu w granicach od 22 mmol/l do 24 mmol/l leczonych wodorowęglanem sodu lub przy pomocy diety ze zwiększoną zawartością warzyw i owoców zmniejszenie GFR, określonego przy pomocy pomiaru klirensu kreatyniny i cystatyny C w obserwacji trzyletniej było niższe niż u chorych nieotrzymujących wodorowęglanu sodu lub powyższych pokarmów [51]. Goraya i wsp. w rocznej obserwacji u 76 chorych z nefropatią nadciśnieniową i przesączaniem kłębuszkowym od 15 ml/min do 29 ml/min, leczonych inhibitorem enzymu konwertującego, bez cukrzycy i ze stężeniem jonów potasowych w surowicy poniżej 4,6 mmol/l oraz z kwasicą metaboliczną wykazali podobny stopień wyrównania kwasicy metabolicznej, zmniejszenia albuminurii i przesączania kłębuszkowego u chorych leczonych wodorowęglanem sodu jak i leczonych dietą ze zwiększoną zawartością warzyw i owoców, stosowaną pod ścisłą kontrolą dietetyka. Odpowiedni dobór chorych uczestniczących w badaniu (niewykazujących tendencji do hiperkaliemii) oraz ścisłe monitorowanie stężenia potasu w surowicy zmniejsza ryzyko hiperkaliemii u chorych z upośledzoną czynnością nerek [52]. Scialla i wsp. wykazali, że u chorych w różnych stadiach PChN dieta bogata w białko roślinne powoduje zwiększenie stężenia jonów wodorowęglanowych we krwi [53].

Stosowanie tzw. diety alkalizującej tj. diety bogatej w warzywa i owoce, u chorych z PChN może prowadzić do hiperkaliemii. Należy podkreślić, że nie przeprowadzono do tej pory badań nad bezpieczeństwem stosowania diety ze zwiększoną zawartością warzyw i owoców w warunkach codziennej praktyki klinicznej (nie w warunkach badania klinicznego). W praktyce klinicznej u chorych na PChN tylko w stadiach 1 i 2, u których stężenie jonów wodorowęglanowych we krwi jest mniejsze niż 22 mmol/l, w celu wyrównania kwasicy metabolicznej można rozważyć stosowanie diety ze zwiększoną zawartością warzyw i owoców.

Ograniczenia zaleceń

Przeprowadzone do tej pory badania dotyczące wpływu leczenia kwasicy metabolicznej na zahamowanie postępu PChN były badaniami jednoośrodkowymi, bez randomizacji oraz obejmowały jedynie niewielkie grupy chorych [54,55]. Obecnie trwają trzy badania interwencyjne, w których uczestniczą większe liczby chorych: badanie UBI (prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, obejmujące 600 chorych na PChN w stadiach 3b - 4 i z kwasicą metaboliczną leczonych wodorowęglanem sodu *vs* cytrynian sodu *vs* placebo), *So - Bic - study* (badanie prospektywne, jednoośrodkowe, randomizowane, z udziałem 200 chorych z PChN w stadiach 3 - 4 i z kwasicą metaboliczną leczonych wodorowęglanem sodu *vs* placebo) oraz badanie *NCT01452412* (prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, z udziałem 728 chorych na PChN w stadiach 3b - 4 i z kwasicą metaboliczną leczoną wodorowęglanem sodu *vs* placebo) [56-58].

Powyższe zalecenia nie obejmują chorych leczonych nerkozastępczo. Istotnym źródłem wodorowęglanów w osoczu u chorych z PChN leczonych hemodializami jest ich podaż w trakcie zabiegu hemodializy [59,60]. U tych chorych bezpośrednio po zabiegu hemodializy stwierdza się prawidłowe lub zwiększone stężenie wodorowęglanów w osoczu lub krwi (najczęściej pomiędzy 27 mmol/l a 30 mmol/l) [59,60]. Stężenie to ulega istotnemu zmniejszeniu w okresie międzydializacyjnym [59,60]. U chorych z PChN leczonych dializami otrzewnowymi kwasica metaboliczna występuje rzadko [61,62]. U chorych po przeszczepieniu nerki wyniki nielicznych badań obserwacyjnych wskazują, że kwasica metaboliczna jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym zarówno, co do czynności nerki przeszczepionej, jak i przeżycia chorego po przeszczepieniu nerki [63,64]. Jak dotąd nie przeprowadzono badań interwencyjnych nad leczeniem kwasicy metabolicznej obejmujących wystarczająco liczne grupy chorych leczonych nerkozastępczo. Dlatego obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania wodorowęglanu sodu u chorych leczonych nerkozastępczo.

Piśmiennictwo

1. **Wesson DE, Jo CH, Simoni J:** Angiotensin II receptors mediate increased distal nephron acidification caused by acid retention. Kidney Int. 2012; 82: 1184-1194.
2. **Han KH:** Mechanism of the effects of acidosis and hypokaliemia on renal ammonia metabolism. Electrolyte Blood Press. 2011; 9: 45-49.
3. **Widmer B, Gerhardt RE, Harrington JT, Cohen JJ:** Serum electrolyte and acid base composition. The influence of graded degrees of chronic renal failure. Arch Intern Med. 1979; 139: 1099-1102.
4. **Hakim RM, Lazarus JM:** Biochemical parameters in chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 1988; 11: 238-247.
5. **Dobre M, Rahman M, Hostetter TH:** Current status of bicarbonate in CKD. J Am Soc Nephrol. 2015; 26: 515-523.
6. **Foley RN, Wang C, Ishani A, Collins AJ:** NHANES III: Influence of race on GFR thresholds and detection of metabolic abnormalities. J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 2575-2582.
7. **Scialla JJ, Anderson C:** Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? Adv Chr Kidney Dis. 2013; 20: 141-149.
8. **Skiba K, Szotowska M, Kolonko A, Adamczak M, Więcek A:** Prevalence of metabolic acidosis in kidney transplant patients. Transplant Proc. 2013; 26 (Suppl. 2): 243.
9. **Viswanathan G, Sarnak MJ, Tighiouart H, Muntner P, Inker LA:** The association of chronic kidney disease complications by albuminuria and glomerular filtration rate: a cross - sectional analysis. Clin Nephrol. 2013; 80: 29-39.
10. **Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH:** Pathophysiology of chronic tubule-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. J Clin Invest. 1985; 76: 667-675.
11. **Sebastian A, Schambelan M, Lindenfeld S, Morris RC Jr.:** Amelioration of metabolic acidosis with fludrocortisone therapy in hyporeninemic

hypoaldosteronism. N Engl J Med. 1977; 297: 576-583.
12. **van Nieuwkoop C, Ijpelaar DH, Bolk JH:** Treating proteinuria in a diabetic patient despite hyperkalaemia due to hyporeninaemic hypoaldosteronism. Neth J Med. 2007; 65: 75-77.
13. **Levine DZ, Iacovovitti M, Burns KD, Slater A:** Distal tubule bicarbonate reabsorption in intact and remnant diabetic kidneys. Kidney Int. 2000; 57: 544-549.
14. **Kalantar - Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD:** Metabolic acidosis and malnutrition - inflammation complex syndrome in chronic renal failure. Semin Dial. 2004; 17: 455-465.
15. **Mak RH:** Effect of metabolic acidosis on branched - chain amino acids in uremia. Pediatr Nephrol. 1999; 13: 319-322.
16. **Bellocq A, Suberville S, Philippe C, Bertrand F, Perez J. et al:** Low environmental pH is responsible for the induction of nitric - oxide synthase in macrophages - evidence for involvement of nuclear factor kappa B activation. J Bioch Chem. 1998; 273: 5086-5092.
17. **Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J:** Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. Kidney Int. 2004; 65: 1031-1040.
18. **Brüngger M, Hulter HN, Krapf R:** Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-1 endocrine axis: new cause of growth hormone insensitivity in humans. Kidney Int. 1997; 51: 216-221.
19. **Kraut JA, Kurtz I:** Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics and treatment. Am J Kidney Dis. 2005; 45: 978-993.
20. **Kopple JD, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R:** Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2005; 95: 21-27.
21. **Soniklan M, Gogusev J, Zingraff J, Loric S, Quednau B. et al:** Potential effect of metabolic acidosis on β_2 - microglobulin generation: *in vivo* and *in vitro* studies. J Am Soc Nephrol. 1996; 7: 350-356.
22. **Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T:** Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2005; 45: 275-280.
23. **Mak RH:** Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. Kidney Int. 1998; 54: 603-607.
24. **Bellasi A, Di Micco L, Santoro D, Marzocco S, De Simone E. et al:** Correction of metabolic acidosis improves insulin resistance in chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2016; 17: 158.
25. **Mak RH:** Effect of metabolic acidosis on hyperlipidemia in uremia. Pediatr Nephrol. 1999; 13: 891-893.
26. **Iglesias P, Diez JJ:** Thyroid dysfunction and kidney disease. Eur J Endocrinol. 2009; 160: 503-515.
27. **Mizumoto C, Kawabata H, Uchiyama T, Sakamoto S, Kanda J. et al:** Acidic milieu augments the expression of hepcidin, the central regulator of iron homeostasis. Int J Hematol. 2012; 96: 701-709.
28. **Babitt JL, Lin HY:** Mechanism of anaemia in CKD. J Am Soc Nephrol. 2012; 23: 1631-1634.
29. **Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM., Radcliff L, Carter TB:** Can acidosis and hyperphosphataemia result in increased erythropoietin dosing in haemodialysis patients? Nephrology 2006; 11: 394-399.
30. **Clase CM, Kiberd BA, Garg AX:** Relationship between glomerular filtration rate and the prevalence of metabolic abnormalities: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Nephron Clin Pract. 2007; 105: 178-184.
31. **Raphael KL, Zhang Y, Ying J, Greene T:** Prevalence of and risk factors for reduced serum bicarbonate in chronic kidney disease. Nephrology 2014; 19: 648-654.
32. **Driver TH, Shlipak MG, Katz R, Goldenstein L, Sarnak MJ. et al:** Low serum bicarbonate and kidney function decline: The multi ethnic study of atherosclerosis (MESA). Am J Kidney Dis. 2014; 64: 534-541.
33. **Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed M:** Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. Am J Kidney Dis. 2009; 54: 270-277.
34. **Dobre M, Yang W, Chen J, Drawz P, Hamm LL. et al:** Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. Am J Kidney Dis. 2013; 62: 670-678.
35. **Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Wehbe E. et al:** Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 2395-2402.
36. **Raphael K, Zhang Y, Wei G, Greene T, Cheung AK, Beddhu S:** Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28: 1207 – 1213.
37. **Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar - Zadeh K:** Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis dependent CKD. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 1232-1237.
38. **Lyon DM, Dunlop DM, Steward CP:** The alkaline treatment of chronic nephritis. Lancet. 1931; 2: 1009-1013.
39. **de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM:** Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J Am Soc Nephrol. 2009; 20: 2075-2084.
40. **Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE:** Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. Kidney Int. 2010; 78: 303-309.
41. **Dobre M, Yang W, Pan Q, Appel L, Bellovich K. et al:** Persistent high serum bicarbonate and the risk of heart failure in patients with chronic kidney disease (CKD): A report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. J Am Heart Assoc. 2015; 4: pii: e001599.
42. **Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, Jaber BL, Madias NE:** Short - and long - term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. Am J Nephrol. 2012; 35: 540-547.
43. **Husted FC, Nolph KD, Maher JF:** $NaHCO_3$ and NaCl tolerance in chronic renal failure. J Clin Invest. 1975; 56: 414-419.
44. **Luft E, Zemel MB, Sowers JA, Fineberg NS, Weinberger MH:** Sodium bicarbonate and sodium chloride: effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in normal and hypertensive man. J Hypertens. 1990; 8: 663-670.
45. **Łoniewski I, Wesson DE:** Bicarbonate therapy for prevention of chronic kidney disease progression. Kidney Int. 2014; 85: 529-535.
46. **Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, Broglio K, Sheather S. 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: 617-623.
47. **Cianciaruso B, Pota A, Pisani A, Torraca S, Annecchini R. et al.:** Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4 - 5 - a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 636-644.
48. **Goraya N, Wesson DE:** Dietary management of chronic kidney disease: protein restriction and beyond. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012; 21: 635-640.
49. **Kopple JD:** National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 2001; 37: 66-70.
50. **Goraya N, Simoni J, Jo C, Wesson DE:** Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. Kidney Int. 2012; 81: 86-93.
51. **Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE:** Treatment of metabolic acidosis in patients with CKD stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral sodium bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. Kidney Int. 2014; 86: 1031-1038.
52. **Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE:** 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: 371-381.
53. **Scialla JJ, Appel LJ, Wolf M, Yang W, Zhang X. et al:** Plant protein intake is associated with fibroblast growth factor 23 and serum bicarbonate in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. J Ren Nutr. 2012; 22: 379-388.
54. **Kraut JA, Madias NE:** Metabolic acidosis of CKD: an update. Am J Kidney Dis. 2016; 67: 307-317.
55. **Raphael KL:** Approach to the treatment of chronic metabolic acidosis in CKD. Am J Kidney Dis. 2016; 67: 696-702.
56. **Di Iorio B, Aucella F, Conte G, Cupisti A, Santoro D:** 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: 437-440.
57. **Gaggl M, Cejka D, Plischke M, Heinze G, Fraunschiel M. et al:** Effect of oral sodium bicarbonate supplementation on progression of chronic kidney disease in patients with chronic metabolic acidosis: study protocol for a randomized controlled trial (SoBic - Study). Trials. 2013; 14: 196.
58. Placebo - controlled randomized clinical trial of alkali therapy in patients with chronic kidney disease. Clinicaltrials gov/show/ NCT01452412.
59. **Misra M:** Pro: Higher serum bicarbonate in dialysis patients is protective. Nephrol Dial Transplant. 2016; 31: 1220-1224.
60. **Chauveau P, Rigothier C, Combe C:** Con: higher serum bicarbonate in dialysis patients is protective. Nephrol Dial Transplant. 2016; 31: 1226-1229.
61. **Vashistha T, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Torlén K, Mehrotra R:** Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: relationship with all-cause and cause-specific mortality. Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8: 254-264.
62. **Oślizło B, Ciastoń D, Domagalski R, Kuczera P, Adamczak M, Więcek A:** Częstość występowania kwasicy metabolicznej u chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych hemodializami lub metodą dializy otrzewnowej. Nefrol Dializoter Pol. 2016; 20: 162.
63. **Park S, Kang E, Park S:** Metabolic acidosis and long-term clinical outcomes in kidney transplant recipients. J Am Soc Nephrol. 2017; 28: 1886-1897.
64. **Gojowy D, Adamczak M, Skiba K, Bartmańska M, Kolonko A, Więcek A:** Kwasica metaboliczna i rokowania u chorych w odległym okresie po przeszczepie nerki. Nefrol Dializoter Pol. 2016; 20: 150.
65. **Roderick P, Willis NS, Blakeley S, Jones C, Tomson C:** Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 24: CD001890.