

Andrzej Habior

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Kwas ursodeoksycholowy w cholestatycznych chorobach wątroby — w jakich sytuacjach jest skuteczny?

Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases: current status

STRESZCZENIE

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) jest silnie hydrofilnym i prawie nietoksycznym kwasem żółciowym. Posiada wiele właściwości niespotykanych w przypadku innych kwasów żółciowych. Między innymi wykazuje silne działanie żółciopędne, działa cytoprotekcyjnie, szczególnie na hepatocyty oraz na cholangiocyty, ma właściwości antyapoptotyczne i immunomodulacyjne. Od wielu lat UDCA stosuje się w różnych chorobach wątroby i dróg żółciowych, szczególnie tych, które przebiegają z cholestazą. Jest także stosowany w chemoprewencji nowotworów przewodu pokarmowego. Obserwuje się również skuteczność UDCA w chorobach innych układów, jak na przykład w uszkodzeniach siatkówki lub w zespołach neurodegeneracyjnych.

W wielu chorobach wątroby opinie o skuteczności UDCA nie są najczęściej oparte na zaplanowanych

zgodnie z nowoczesnymi wymogami badaniach klinicznych, a jedynie na przesłankach teoretycznych i na niewielkiej liczbie obserwacji klinicznych. Działanie UDCA zostało najdokładniej zbadane w czterech chorobach, w których głównym objawem jest cholestaza: w pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC), pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych (PSC), wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych (ICP) i w kamicy żółciowej. W aktualnie obowiązujących wytycznych amerykańskiego i europejskiego towarzystwa hepatologicznego UDCA jest lekiem z wyboru w PBC oraz w ICP i może być stosowany w wybranych przypadkach kamicy żółciowej, które nie mogą być leczone operacyjnie. Natomiast nie zaleca się go w farmakologicznym leczeniu PSC.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 2, 79–87

Słowa kluczowe: wątroba, cholestaza, leczenie, kwas ursodeoksycholowy

ABSTRACT

Ursodeoxycholic acid (UDCA) is the most hydrophilic and almost nontoxic bile acid with multiple mechanisms of action, including choleric, cytoprotective (for both, hepatocytes and cholangiocytes), antiapoptotic and immunomodulatory effects.

Since many years UDCA has been used for treatment of various hepato-biliary diseases, especially those presenting with cholestasis. UDCA has also been used in chemoprevention of digestive tract cancers, and recently, in the treatment of selected ocular and neurological disorders.

Most of the data available pertain to the use of UDCA in four cholestatic diseases (primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, intrahepatic cho-

lestasis of pregnancy and cholelithiasis). The effectiveness of this drug in many other hepato-biliary, cholestatic diseases has not been rigorously evaluated.

The US and European hepatological societies found sufficient data to recommend UDCA as the drug of choice in primary biliary cirrhosis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. UDCA is also accepted for the treatment of selected cases of cholelithiasis. The usefulness of UDCA for the treatment of primary sclerosing cholangitis is questioned and the recently published US and European guidelines do not recommend UDCA for treatment of this disease.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 2, 79–87

Key words: liver, cholestasis, treatment, ursodeoxycholic acid

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Habior
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii CMKP,
Centrum Onkologii
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa
tel.: 22 546 2503
faks: 22 546 3035
e-mail: ahab@coi.waw.pl

WSTĘP

Cholestaza to objaw o bardzo prostej definicji, według której jest to zmniejszenie odpływu żółci z wątroby do dwunastnicy spowodowane obniżeniem jej produkcji lub przeszkodą w drogach żółciowych. Objaw ten występuje w wielu zespołach i chorobach różniących się etiopatogenezą, przebiegiem i rokowaniem. Cholestaza może być wynikiem chorób wrodzonych lub nabytych, ostrych albo przewlekłych. Jej przyczyna może być zlokalizowana w hepatocytach (zaburzenia produkcji w komórkach albo utrudnienie transportu błonowego składników żółci) oraz w każdym odcinku wewnątrzwątrobowych albo zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, aż do ich ujścia w dwunastnicy na brodawce Vatera. Cholestaza może być następstwem wrodzonych chorób o podłożu genetycznym, zakażeń, chorób autoimmunologicznych, działania czynników toksycznych, zaburzeń metabolicznych oraz — co u dorosłych obserwuje się najczęściej — zwężenia dróg żółciowych spowodowanego guzami zapalnymi, nowotworowymi, kamicą lub powikłaniami pooperacyjnymi. Zrozumiałe jest, że przy tej różnorodności etiopatogenezy i lokalizacji zmian chorobowych będących przyczyną cholestazy nie może być mowy o jednym, standardowym sposobie jej leczenia. Podstawą postępowania musi być leczenie przyczynowe rozpoznanej choroby, które niekiedy jest możliwe i skuteczne (np. antybiotyki w bakteryjnym albo glikokortykosteroidy w autoimmunologicznym zapaleniu dróg żółciowych). W wielu przypadkach cholestazy zewnątrzwątrobowej leczenie przyczynowe jest również możliwe. Przykładem może być usunięcie złożeń z dróg żółciowych, operacja guza uciskającego na przewód żółciowy albo korekta szkody pooperacyjnej. Jednak przy obecnym stanie wiedzy, w niektórych chorobach objawiających się cholestazą leczenie przyczynowe nadal nie jest możliwe. Tak jest między innymi w przypadkach wrodzonej cholestazy spowodowanej mutacjami genów kodujących białka transportujące składniki żółci w hepatocytach. W tych chorobach (występujących głównie u dzieci) leczenie przyczynowe jest jeszcze w fazach eksperymentalnych [1].

W wielu chorobach przebiegających z cholestazą, a w szczególności w przypadkach braku leczenia przyczynowego, w celu usunięcia albo przynajmniej złagodzenia objawów często sięga się po preparaty zwiększające przepływ żółci lub korzystnie zmieniające jej

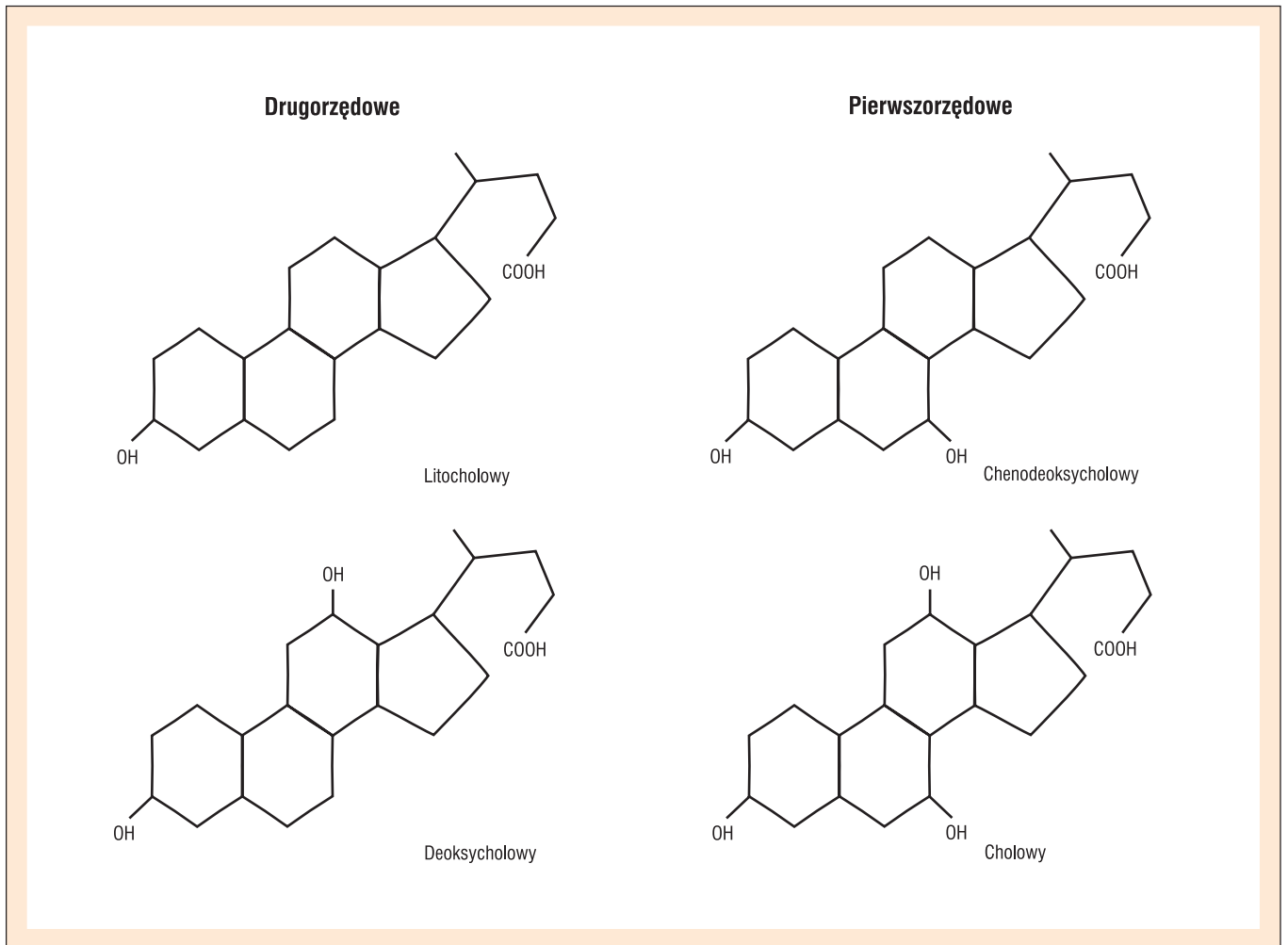
skład. Takie właściwości mają między innymi hydrofilne kwasy żółciowe, spośród których wyróżnia się kwas ursodeoksycholowy (UDCA, *ursodeoxycholic acid*).

CHARAKTERYSTYKA KWASÓW ŻÓLCIOWYCH

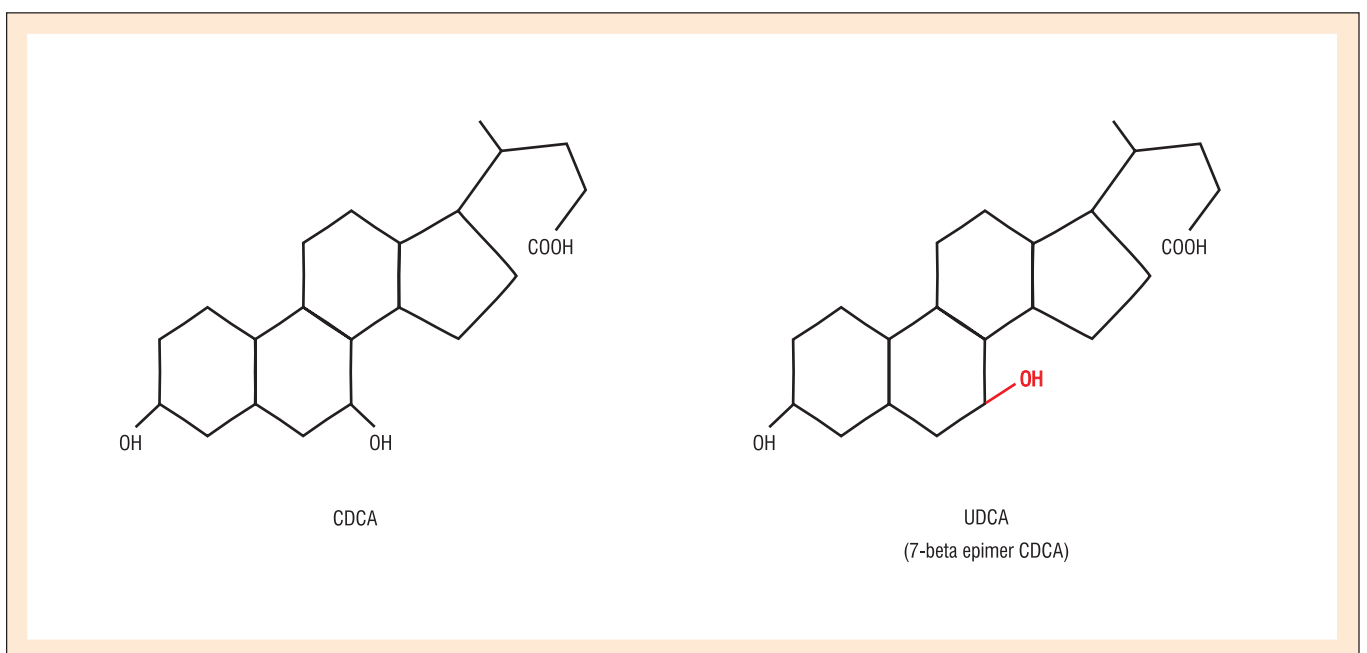
W żółci człowieka występują cztery główne kwasy żółciowe (ryc. 1). Dwa z nich, syntetyzowane w hepatocytach — kwas cholowy (CA, *cholic acid*) i chenodeoksycholowy (CDCA, *chenodeoxycholic acid*) są nazywane pierwszorzędowymi. Natomiast kwas deoksycholowy (DCA, *deoxycholic acid*) i lithocholowy (LCA, *lithocholic acid*) są kwasami drugorzędowymi (wtórnymi), ponieważ powstają w jelitach, w wyniku metabolizmu kwasów pierwszorzędowych. Poszczególne kwasy żółciowe różnią się między sobą cechami fizykochemicznymi i właściwościami biologicznymi, z których najważniejsza jest hydrofilność. Spośród głównych kwasów żółciowych najsilniej hydrofilny jest CA, a najslabiej — LCA. Drugą ważną cechą kwasów żółciowych jest ich toksyczność. Nasilenie tej cechy jest odwrotne do hydrofilności — najbardziej toksyczny jest LCA, a najmniejszą toksyczność wykazuje CA. Właściwe działanie żółci w świetle przewodu pokarmowego, prawidłowe funkcjonowanie oraz stan morfologiczny hepatocytów i komórek dróg żółciowych w dużym stopniu zależą od wzajemnych proporcji kwasów żółciowych znajdujących się w żółci, a ta z kolei jest wynikiem złożonych mechanizmów regulujących tworzenie, sekrecję, krążenie wątrobowo-jelitowe i wydalanie tych kwasów. W ludzkiej żółci znajdują się również inne kwasy żółciowe, które są metabolitami głównych kwasów (kwasy trzeciorzędowe). Ich stężenia są niskie, ale mogą się zmieniać w stanach patologicznych lub po podaniu egzogennym, wpływając istotnie na właściwości żółci. Jednym z trzeciorzędowych kwasów żółciowych, któremu od wielu lat przypisuje się liczne korzystne właściwości wykorzystywane w leczeniu chorób wątroby i dróg żółciowych jest UDCA (ryc. 2).

KWAS URSODEOKSYCHOLOWY

Nazwa UDCA pochodzi od słowa *ursus*, co w języku łacińskim oznacza „niedźwiedź”. U tych zwierząt, a szczególnie u czarnych niedźwiedzi chińskich, UDCA jest syntetyzowany w hepatocytach jako pierwszorzędowy kwas żółciowy i stanowi największą część całej puli kwasów żółciowych. Natomiast u człowieka



Rycina 1. Główne kwasy żółciowe występujące w żółci człowieka



Rycina 2. Budowa chemiczna kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) w porównaniu z jego prekursorem — kwasem chenodeoksycholowym (CDCA)

UDCA powstaje w wyniku dehydroksylacji CDCA do LCA w jelitach i dalszych przemian LCA w wątrobie; UDCA stanowi jedynie 1–3% całej puli kwasów żółciowych [2].

Pod względem budowy chemicznej UDCA jest epimerem CDCA i różni się od niego jedynie położeniem przestrzennym grupy hydroksylowej w pozycji 7- β . Ta niewielka różnica w budowie sprawia, że UDCA jest bardziej hydrofilny niż CDCA. W porównaniu ze wszystkimi kwasami żółciowymi występującymi u ludzi, UDCA jest najbardziej hydrofilny i najmniej toksyczny [3, 4]. Na przeciwnym krańcu tej listy znajduje się, jak wspomniano, najbardziej toksyczny i najmniej hydrofilny LCA.

Żółć czarnego niedźwiedzia chińskiego w licznych farmakopeach krajów azjatyckich jest wymieniana jako składnik leków stosowanych w rozmaitych chorobach, od bólów gardła do hemoroidów [5], a w chińskiej medycynie tradycyjnej od setek lat uznaje się ją za środek leczniczy w licznych chorobach i „niedomaganiach” wątroby [2]. Te szczególne właściwości żółci czarnego niedźwiedzia chińskiego wzbudziły zainteresowanie japońskich badaczy. W 1936 roku, Iwasaki pierwszy zbadał strukturę chemiczną nowego kwasu żółciowego i nazwał go kwasem ursodeksycholem. Dość szybko opracowano technologię syntezy cząsteczki UDCA i rozpoczęto produkcję na skalę przemysłową; UDCA w połączeniu z witaminami od wielu lat jest stosowany w Japonii jako preparat „osłaniający” wątrobę [2]. Na rynki światowe UDCA wszedł w połowie lat 80. ubiegłego wieku, kiedy opublikowano pozytywne wyniki stosowaniu UDCA u chorych z cholesterolową kamicą pęcherzyka żółciowego. Okazało się, że UDCA był skuteczny w rozpuszczaniu złożeń, a ponadto był nietoksyczny [6]. W późniejszych latach zainteresowanie kwasami żółciowymi w leczeniu kamicy żółciowej (innym kwasem żółciowym używanym w tej chorobie był CDCA) zmniejszało się i obecnie, ze względu na niezachęcające wyniki odległe i wysokie koszty, wykorzystanie UDCA w terapii kamicy jest zarezerwowane do szczególnych przypadków (patrz dalej). Natomiast zainteresowanie UDCA zaczęło się coraz bardziej ogniskować na leczeniu chorób wątroby. Impulsem do tych badań były korzystne wyniki zaobserwowane po zastosowaniu UDCA w przewlekłym zapaleniu [7] i w pierwotnej żółciowej marskości wątroby [8].

Z biegiem lat poznawano kolejne, korzystne cechy UDCA odnoszące się nie tylko

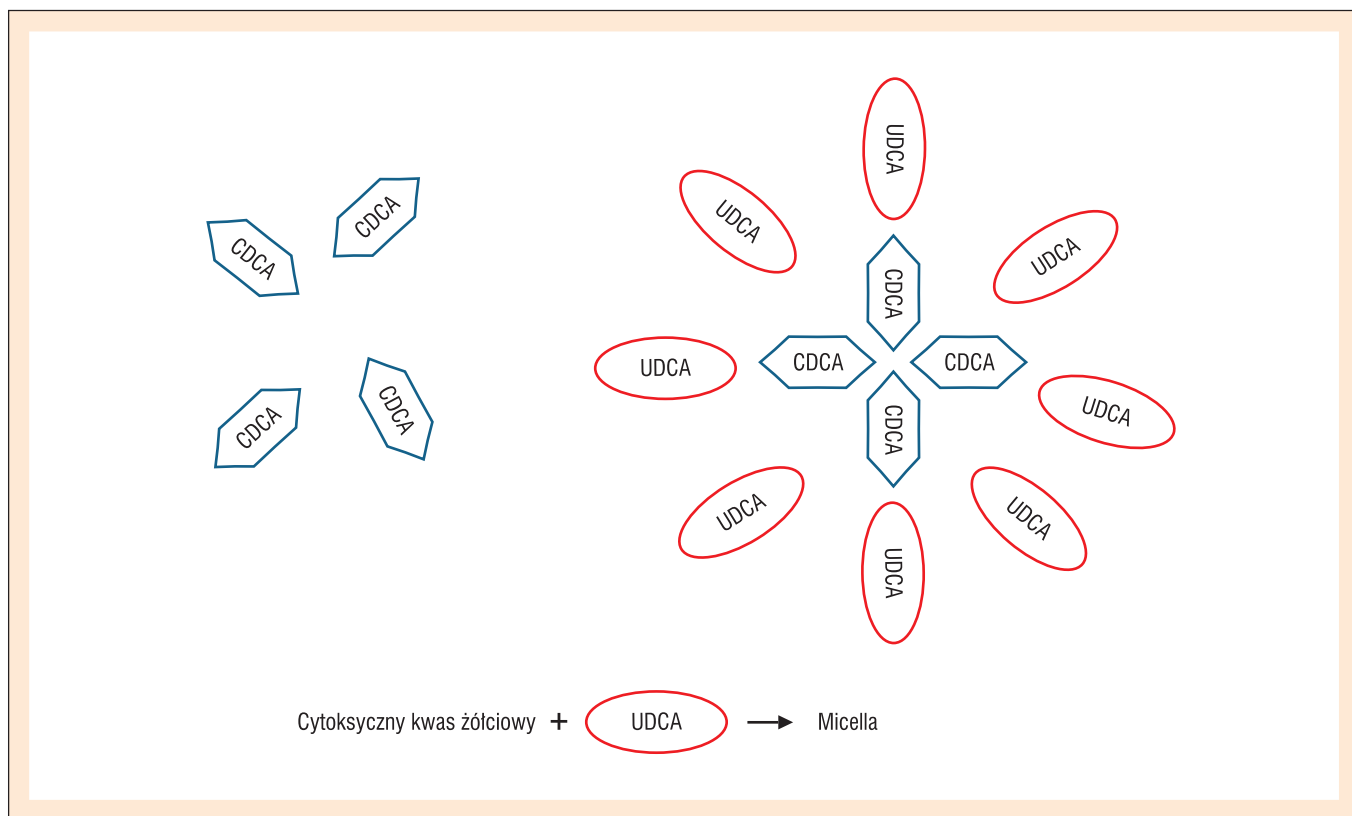
Tabela 1. Działanie kwasu ursodeksycholego (wg [2–4])

Systemowe
Przeciwzapalne
Naczynioaktywne
Immunomodulacyjne
Antyfibrotyczne
Stabilizacja komórek tucznych
Stabilizacja mitochondriów
Antyoksydacyjne
Indukcja cytochromu CYP3A4
Wątroba i drogi żółciowe
Pobudzanie regeneracji hepatocytów
Żółciopędne
Zmiana proporcji kwasów żółciowych w żółci
Obniżanie litogeniczności żółci
Przeciwapoptotyczne
Jelita
Stymulacja apoptozy
Hamowanie wchłaniania cholesterolu
Ośrodkowy układ nerwowy
Przeciwapoptotyczne

do wątroby, ale także do innych narządów (jelito grube, ośrodkowy układ nerwowy, narząd wzroku), a nawet o zasięgu ogólnoustrojowym (tab. 1). Jednak niektóre z korzystnych działań przypisywanych UDCA nie są dobrze udokumentowane, a wyniki badań często rozbieżne. Z długiej listy wszystkich potencjalnych efektów biologicznych UDCA najlepiej udokumentowano trzy mechanizmy i na nich opierają się prawie wszystkie aktualne wskazania do użycia UDCA w terapii [2–4]:

1. ochrona cholangiocytoz przed cytotoksycznym działaniem hydrofobowych kwasów żółciowych (ryc. 3);
2. pobudzanie wydzielania żółci w wątrobie;
3. ochrona hepatocytów przed apoptozą stymulowaną przez inne kwasy żółciowe.

Wymienione efekty działania UDCA mogą wystąpić, jeśli kwas ten po podaniu doustnym ulegnie wchłonięciu w przewodzie pokarmowym, dostanie się z krwi do wątroby, a następnie zostanie wydzielony do żółci i w ten sposób zmieni jej skład na korzyść bardziej hydrofilnych i mniej toksycznych kwasów żółciowych.



Rycina 3. Przykład korzystnego wpływu kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) na skład żółci. Jeśli zwiększy się stężenie w żółci UDCA, to powstają micelle zawierające mniej kwasu chenodeoksycholowego (CDCA), który jest bardziej cytotoksyczny

ZASTOSOWANIE UDCA W PRAKTYCE KLINICZNEJ

W tabeli 2 przedstawiono choroby i zespoły, w których stosowano lub badano przydatność UDCA. Dane te uzyskano z bazy Pub Med (www.ncbi.nlm.nih.gov) oraz z opublikowanych w ostatnich latach opracowań przeglądowych na temat UDCA [1, 3, 4]. Zwraca uwagę szerokie zastosowanie UDCA w praktyce klinicznej, obejmujące nie tylko choroby wątroby i dróg żółciowych przebiegające z cholestazą i bez niej, ale także wskazania takie jak: zapobieganie rakowi jelita grubego [9] i przełyku [10], choroby narządu wzroku [5, 11], a nawet choroby układu nerwowego [12].

Większość tych publikacji ma charakter badań obserwacyjnych, w których po zastosowaniu UDCA rejestrowano korzystną zmianę niektórych parametrów laboratoryjnych lub morfologicznych albo zmniejszenie, a nawet ustąpienie objawów. W większości chorób wymienionych w tabeli 2 nie przeprowadzono dobrze zaplanowanych badań klinicznych z randomizacją, dokumentujących określone lub spodziewane działania UDCA (ze względu na rzadkie występowanie tych chorób takie badania prawdopodobnie nigdy nie będą

możliwe). Dlatego opinie na temat skuteczności UDCA w wielu chorobach należy przyjmować bardzo ostrożnie. Wydaje się, że UDCA często jest stosowany „życzeniowo” na podstawie znanych z teorii działań tego kwasu żółciowego przy równoczesnym braku standardowego, przyczynowego leczenia w danej jednostce. Przeglądając tabelę 2, można odnieść wrażenie, że UDCA „jest dobry na wszystko”. Już przed 12 laty Neuberger, wyrażając zapewne nie tylko swoją opinię, zapytał: „URSO — panaceum czy placebo?” [13]. Bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy dobry efekt UDCA w zakresie jednego lub kilku elementów całego spektrum choroby, nie zawsze istotnych dla jej przebiegu i prognozy (jakiś wskaźnik laboratoryjny lub objaw), może być uznany za podstawę do jego stosowania.

W Polsce UDCA jest stosowany od wielu lat. W dokumentach rejestracyjnych leku wymienia się następujące wskazania: pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC, *primary biliary cirrhosis*), pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC, *primary sclerosing cholangitis*), szczególne przypadki kamicy żółciowej oraz żółciowe zapalenie błony śluzowej żołądka („refluks alkaliczny”). Dwie

Tabela 2. Choroby i zespoły, w których stosuje się kwas ursodeoksycholowy*; źródła danych podano w tekście

Choroby wątroby i dróg żółciowych z cholestazą
Pierwotna żółciowa marskość wątroby
Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
Choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”
Cholestaza po całkowitym żywieniu pozajelitowym
Zespoły zanikania dróg żółciowych
Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych
Zespoły Alagille'a i Bylera oraz atrezja dróg żółciowych (dzieci)
Mukowiscydoza
Cholestaza po operacjach bariatrycznych
Cholestaza kliniczna i/lub laboratoryjna bez rozpoznania
Mięszkowe choroby wątroby bez dominującej cholestazy
Wirusowe zapalenia
Polekowe i alkoholowe uszkodzenia
Stłuszczeniowe zapalenie wątroby
Reakcje odrzucania przeszczepu
Sarkoidoza
Autoimmunologiczne zapalenie i zespoły nakładania
Amyloidoza wątroby
Niedobór α 1-antytrypsyny
Kamica żółciowa
Kamica pęcherzyka żółciowego i kamica przewodowa
Zapobiegawczo po żółciopochodnym ostrym zapaleniu trzustki
Zapobiegawczo po endoskopowym usunięciu złożeń z dróg żółciowych
Profilaktyka raka
Dróg żółciowych w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych
Jelita grubego w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych i w <i>colitis ulcerosa</i>
Przetyku
Inne choroby
Choroby degeneracyjne siatkówki i uszkodzenie nerwu wzrokowego
Stwardnienie boczne zanikowe, choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, udar mózgu

*W przypadku wielu z wymienionych w tabeli chorób dowody na skuteczność kwasu ursodeoksycholowego są słabe lub ich nie ma

pierwsze z wymienionych chorób są dość rzadkie w polskiej populacji. Podobnie nieczęste są przypadki kamicy, które nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, oraz dobrze udokumentowane przypadki „reflusu alkalicznego” dwunastniczo-żołądkowego. W 2009 roku, w naszym kraju sprzedano 238 500 pojedynczych opakowań tego leku za około 15 802 000 zł. Oznacza to (po uwzględnieniu połowy rocznego obrotu UDCA jako wymiany między hur-

towniami), że w Polsce w jednym roku zużyto 118 tysięcy opakowań za blisko 8 milionów złotych (Informacja z Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych). Liczby te wyraźnie wskazują, że UDCA jest w Polsce stosowany bardzo często i nie tylko w chorobach wymienionych w dokumentach rejestracyjnych.

W dalszej części artykułu omówiono zasady leczenia UDCA w czterech chorobach, w których

działanie tego leku jest najlepiej udokumentowane, czyli w: PBC, PSC, kamicy pęcherzyka żółciowego i wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych (ICP, *intrahepatic cholestasis of pregnancy*).

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Poprawę parametrów laboratoryjnych, zmniejszenie świądu, a nawet poprawę obrazu histologicznego u chorych z PBC po zastosowaniu UDCA opisywano w dziesiątkach publikacji od połowy lat 80. ubiegłego wieku [8]. Korzystny wpływ UDCA wykazywano przede wszystkim w badaniach obserwacyjnych, ale także w pracach prospektywnych z randomizacją i grupą kontrolną. Jednak, jeśli prace te poddawano łącznej analizie w opracowaniach o typie metaanalizy lub przeglądu systematycznego, to zalety UDCA były już mniej wyraźne albo w ogóle ich nie stwierdzano (tab. 3). Odnosi się to szczególnie do wpływu UDCA na przeżycie chorych z PBC. Mimo

wątpliwości co do odległych wyników leczenia UDCA, zarówno Amerykańskie Towarzystwo Badań Chorób Wątroby (AASLD, *American Association for the Study of Liver Diseases*) i Europejskie Towarzystwo Badań Wątroby (EASL, *European Association for the Study of the Liver*) zgodnie uznają UDCA za lek z wyboru w PBC [17, 18]. W tabeli 4 przedstawiono podsumowanie aktualnych wytycznych obu towarzystw na temat zastosowania UDCA w PBC.

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Próby zastosowania UDCA w PSC miały początek w latach 90. ubiegłego wieku i, podobnie jak w PBC, ocena skuteczności tego leku nie jest jednoznaczna. Dawki UDCA od 13 do 15 mg/kg/dobę powodowały poprawę wskaźników laboratoryjnych, ale nie obserwowano korzystnego wpływu na postęp choroby, a szczególnie nie znajdowano dowodów na

Tabela 3. Ocena skuteczności kwasu ursodeoksycholowego w pierwotnej żółciowej marskości wątroby na podstawie metaanaliz i przeglądów systematycznych

Autor, rok publikacji	Rodzaj analizy i materiał	Wnioski
Neuberger, 2000 [13]	Przegląd systematyczny 12 publikacji (1272 chorych)	Nie ma dowodów na skuteczność
Gluud i wsp., 2002 [14]	Metaanaliza 16 publikacji	Niewielki wpływ na przeżycie
Gong i wsp., 2007 [15]	Przegląd systematyczny i metaanaliza 16 publikacji	Brak wpływu na śmiertelność i czas wolny od przeszczepienia
Abbas i wsp., 2010 [16]	Przegląd systematyczny publikacji z lat 1984–2004	Kwas ursodeoksycholowy w dawce 13–15 mg/kg powinien być stosowany u wszystkich chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby z nieprądnymi badaniami laboratoryjnymi

Tabela 4. Wytyczne farmakologicznego leczenia pierwotnej żółciowej marskości wątroby według *American Association for the Study of Liver Diseases* i *European Association for the Study of the Liver* [17, 18]

Każdy chory na pierwotną żółciową marskość wątroby, nawet bezobjawową, ma wskazania do leczenia UDCA
Dawka UDCA: 13–15 mg/kg mc./d.
Po roku leczenia dokonać oceny jego skuteczności
Kryteria dobrej odpowiedzi: <ul style="list-style-type: none"> • bilirubina < 1 mg/dl • fosfataza alkaliczna < 3 × górnej granicy normy • aminotransferaza asparaginianowa < 2 × górnej granicy normy
Jeśli po roku stwierdza się dobrą odpowiedź, to należy kontynuować leczenie UDCA

UDCA — kwas ursodeoksycholowy

potwierdzenie hipotezy, że UDCA wydłuża czas do przeszczepienia wątroby.

W pierwszym numerze „Gastroenterologii Klinicznej” z 2010 roku przedstawiono zasady leczenia farmakologicznego PSC zgodnie z zaleceniami czołowych towarzystw hepatologicznych — AASLD [19] i EASL [18] i do czasu publikacji obecnego opracowania, wytyczne te nie uległy zmianie [20]. W skrócie: u chorych z PSC nie zaleca się leczenia UDCA. Natomiast, jeśli u chorego z PSC współistnieje wrzodziejące zapalenie jelita grubego, to EASL dopuszcza stosowanie UDCA z myślą o prewencji raka jelita grubego, natomiast stanowisko AASLD w tej kwestii jest negatywne [19]. Być może te dość rygorystyczne zalecenia ulegną w przyszłości złagodzeniu, bowiem wobec braku innych skutecznych sposobów farmakologicznego leczenia PSC, klinicystów satysfakcjonuje nawet częściowa poprawa (np. poprawa wskaźników laboratoryjnych) po UDCA w porównaniu z przebiegiem choroby u osób nieleczonych.

Kamica żółciowa

Po okresie fascynacji w ostatnich dekadach ubiegłego wieku niechirurgicznym leczeniem kamicy żółciowej kwasami żółciowymi [2, 6, 7] obecne wskazania do takiego leczenia są znacznie ograniczone. W kamicy pęcherzyka żółciowego leczeniem z wyboru jest cholecystektomia, a próbę „rozpuszczenia” złożeń za pomocą UDCA można rozważać jedynie w szczególnych przypadkach, gdy pacjent spełnia wszystkie następujące warunki [21, 22]:

— ryzyko operacji jest wysokie albo chory nie wyraża zgody na zabieg,

— nie ma zwapnień w złożach w badaniu radiologicznym (zdjęcie przeglądowe lub tomografia komputerowa),
— złoży są mniejsze niż 1 cm.

Dawki UDCA wynoszą 8–10 mg/kg/dobę i lek należy podawać w czasie jedzenia. Leczenie jest długie, należy się liczyć z wysokimi kosztami, a skuteczność nie osiąga 100%. Jeśli złoży są liczne, to do nawrotu dochodzi u około 50% leczonych [21, 22].

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych

Jest oczywiste, że badania prospektywne z randomizacją i grupą kontrolną u chorych z ICP są niemożliwe. Jednak liczne prace kliniczno-obsługowe dały mocne podstawy do uznania UDCA za leki z wyboru w tej chorobie [23]. Kwas ursodeoksycholowy jest lekiem bezpiecznym u ciężarnych (klasa B wg *Food and Drug Administration* [FDA]) i skutecznie likwiduje najważniejsze objawy: świąd i żółtaczkę, a także obniża aktywność aminotransferaz. Zaleca się dawki w przedziale 8–10 mg/kg/dobę.

Inne zastosowania

Jak wspomniano, działanie UDCA zostało dokładnie zbadane w czterech przedstawionych wyżej wskazaniach i na tej podstawie powstały konkretne, dobrze udokumentowane zalecenia terapeutyczne. Nie oznacza to jednak, że UDCA, jako lek nietoksyczny, o dużym marginesie bezpieczeństwa, nie może być stosowany w innych chorobach, w których patogenezie występują nieprawidłowości mieszczące się w zakresie jego działania (tab. 1). Jednak w tych przypadkach lekarz musi pamiętać, że wybiera leczenie nie w pełni udokumentowane.

Piśmiennictwo

1. Heathcote E. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 776–782.
2. Beuers U., Boyer J., Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998; 28: 1449–1453.
3. Trauner M., Graziadei I. Review article: mechanism of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13: 979–995.
4. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanism of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002; 36: 525–531.
5. Boatright J., Nickerson J., Moring A. i wsp. Bile acids in treatment of ocular disease. *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.* 2009; 2: 149–159.
6. Bachrach W., Hofman A. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. *Dig. Dis. Sci.* 1982; 24: 737–761.
7. Leuschner U., Leuschner M., Sieratzki J. i wsp. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow-up. A pilot study. *Dig. Dis. Sci.* 1985; 30: 642–649.
8. Poupon R., Poupon R.E., Calmus Y. i wsp. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987; 1: 834–836.
9. Serfaty L., Bissonnette M., Poupon R. Ursodeoxycholic acid and prevention of colorectal cancer. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2010; 34: 516–522.
10. Cronin J., Williams L., McAdam E. i wsp. The role of secondary bile acids in neoplastic development in the oesophagus. *Biochem. Soc. Trans.* 2010; 38: 337–342.
11. Woo S., Kim J., Yu H. Ursodeoxycholic acid and tauroursodeoxycholic acid suppress choroidal neovascularization in

- a laser-treated rat model. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2010; 26: 223–229.
12. Parry G., Rodrigues C., Aranha M. i wsp. Safety, tolerability, and cerebrospinal fluid penetration of ursodeoxycholic acid in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neuropharmacol.* 2010; 33: 17–21.
 13. Neuberger J. URSO — panaceum or placebo? *Hepatology* 2000; 31: 1027–1028.
 14. Glud C., Christiansen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; CD000551.
 15. Gong Y., Huang Z., Christiansen E. i wsp. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitive analyses. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1799–1807.
 16. Abbas G., Lindor K. Pharmacological treatment of biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010; 11: 387–392.
 17. Lindor K., Gershwin E., Poupon R. i wsp. AASLD Practice Guidelines: primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291–308.
 18. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* 2009; 51: 237–267.
 19. Chapman R., Fevery J., Kalloo A. i wsp. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2010; 51: 660–670.
 20. Habior A. Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych — rozpoznawanie i leczenie. *Gastroenterologia Kliniczna* 2010; 1: 14–23
 21. Arteaga V., Fromm H. The medical treatment of gallstones. W: Boyer T., Wright T., Manns M. (red.). *Zakim and Boyers's Hepatology. A textbook of liver disease.* Saunders, 2006; 1181–1186.
 22. Di Ciaula A., Wang D., Wang H. i wsp. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2010; 39: 245–264.
 23. Mays J. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010; 22: 100–103.