

**Anna Rawa-Gołębiwska**

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej Curie, Warszawa

# Kwas ursodeoksycholowy w leczeniu chorób wątroby

## Ursodeoxycholic acid in treatment of liver diseases

### STRESZCZENIE

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA), jeden z kwasów żółciowych, silnie hydrofilny, a zarazem mniej toksyczny, występuje w ludzkiej żółci w niewielkich ilościach. Przy ciągłej doustnej podaży w optymalnej dawce, UDCA staje się dominującym kwasem żółciowym w organizmie człowieka. Od czasu wprowadzenia UDCA na rynek, w pierwszej połowie ubiegłego wieku, do dnia dzisiejszego, na całym świecie, badana jest jego efektywność na wielu płaszczyznach. Dzięki plejotropowemu działaniu, korzystnym biochemicznym właściwościom oraz bezpiecznemu profilowi farmakologicznemu, testowany jest w wielu jednostkach chorobowych. Największą rolę odgrywa w cholestatycznych hepatopatiach, przede wszystkim w pierwotnym zapaleniu przewodników żółciowych (PBC). W tej chorobie, dowody wskazują na poprawę parametrów biochemicznych i histopatologicznych, wyniki odnoszące się zaś do śmiertelności i/lub czasu wolnego od transplantacji są niespójne. Mimo tych rozbieżności, w dawce 13–15

mg/kg mc./d., UDCA jest jedynym lekiem zaaprobowanym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków oraz rekomendowanym przez Amerykańskie Towarzystwo Badań Chorób Wątroby i Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą. Właściwości przeciwzapalne, czy cytoprotekcyjne, powodują, że kwas ursodeoksycholowy stał się przydatny także w leczeniu innych chorób wątroby. Może on być stosowany w określonych przypadkach kamicy żółciowej czy patologiiach wątroby zarówno przebiegających z cholestazą (pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych, wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych), jak i bez niej (m.in. w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby). Poza tym UDCA jest zarejestrowany w zapaleniu błony śluzowej żołądka spowodowanym zarzucaniem żółci oraz w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży.

**Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 4, 131–141**

**Słowa kluczowe: kwasy żółciowe, kwas ursodeoksycholowy, pierwotna żółciowa marskość wątroby**

### ABSTRACT

Ursodeoxycholic acid (UDCA), one of the bile acids, strongly hydrophilic, and less toxic, occurs in human bile in small amounts. When it is systematically taken in the optimal dose UDCA becomes the dominant bile acid in the human body. Since the introduction of UDCA on the market, in the first half of the last century to the present day, throughout the world, its effectiveness is tested on many levels. Thanks to its diverse activity, favorable biochemical properties, secure pharmacological profile, it is tested in a many illnesses. UDCA has significant importance in cholestatic liver diseases, especially in primary biliary cirrhosis (PBC). Scientific research confirms the effectiveness of improvement in biochemical and histopathology parameters, in terms of mortality risk and time off from transplantation are inconsistent. Despite the differences, in

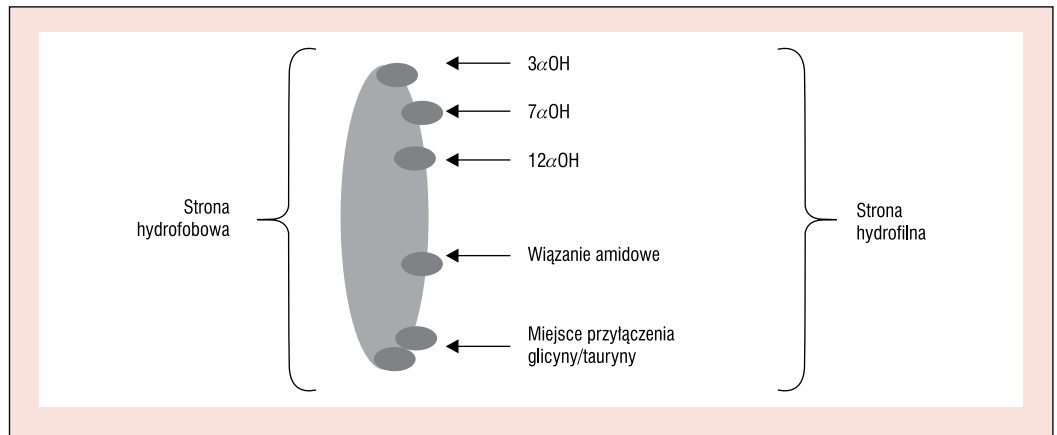
this disease, at dose of 13–15 mg/kg/d, it is the only drug approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) and recommended by the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) and the European Association for the Study of the Liver (EASL). Anti-inflammatory, cytoprotective properties make ursodeoxycholic acid has become an attractive also for other diseases of the liver. It can be used in certain cases of gallstone disease, liver cholestatic disease (primary sclerosing cholangitis, intrahepatic cholestasis of pregnancy) or without cholestasis (including non-alcoholic fatty liver disease). In addition, UDCA is registered in gastritis caused by bile reflux as well as in diseases of the liver or bile ducts associated with cystic fibrosis in children and adolescents.

**Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 4, 131–141**

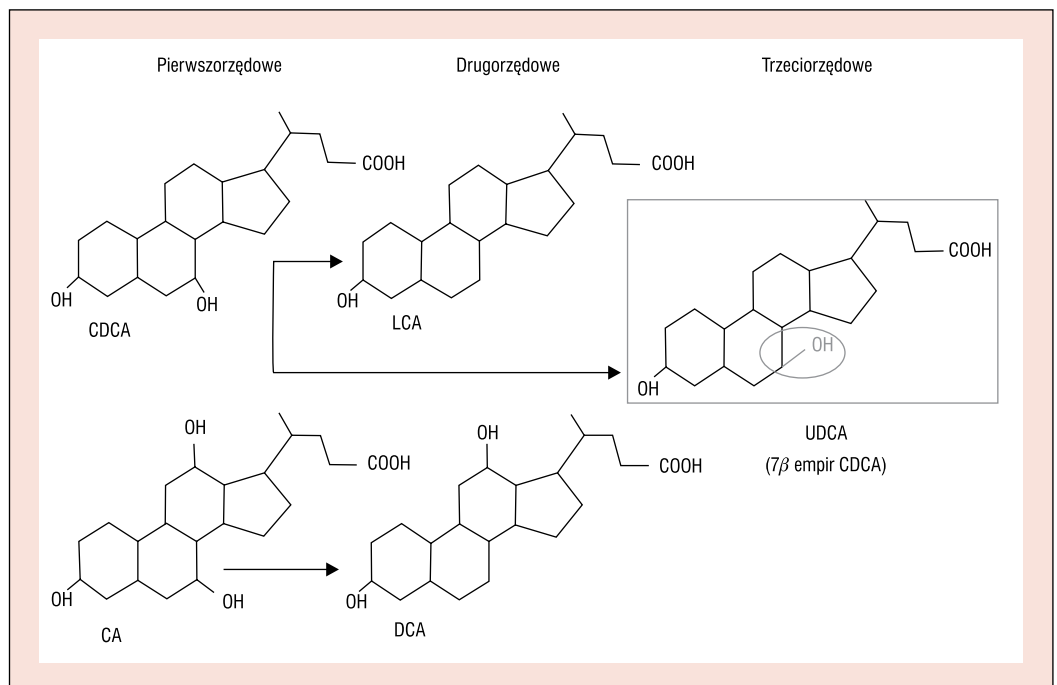
**Key words: bile acids, ursodeoxycholic acid primary biliary cirrhosis**

### Adres do korespondencji:

Ilek. Anna Rawa-Gołębiwska  
Klinika Gastroenterologii  
Onkologicznej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5,  
02–781 Warszawa  
e-mail: a\_golebiwska@interia.pl



Rycina 1. Model przestrzenny cząsteczki kwasu żółciowego



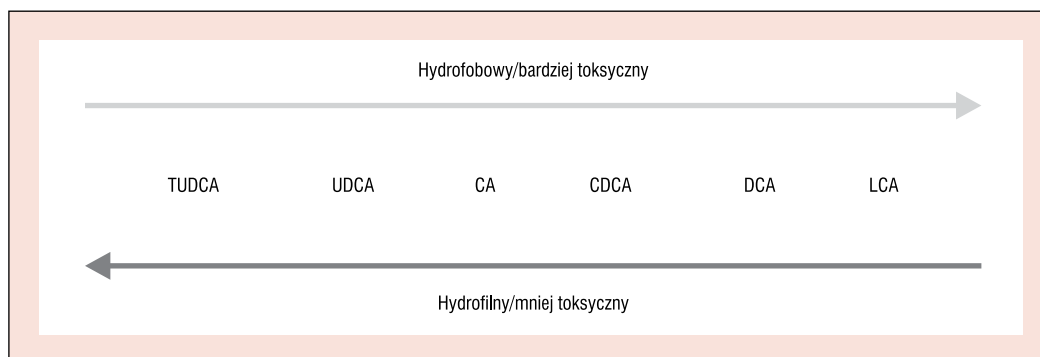
Rycina 2. Budowa chemiczna głównych kwasów żółciowych (opis w tekście); CDCA — kwas chenodeoksycholowy; CA — kwas cholowy; LCA — kwas lithocholowy; DCA — kwas deoksycholowy; UDCA — kwas ursodeoksycholowy

## CHARAKTERYSTYKA KWASÓW ŻÓLCIOWYCH

Kwasy żółciowe (BA, *bile acids*) są heterogenną grupą amfipatycznych (rozpuszczalnych zarówno w tłuszczach jak i w wodzie) związków chemicznych syntetyzowanych z cholesterolu (ryc. 1) [1]. Ich podstawową funkcją jest regulacja homeostazy stężenia cholesterolu. Dzięki swojej budowie chemicznej wykazują lepszą rozpuszczalność w wodzie aniżeli ich prekursor, co ułatwia jego usunięcie z organizmu.

W żółci człowieka występują cztery główne kwasy żółciowe (ryc. 2) [2].

1. Pierwszorzędowe (pierwotne) kwasy żółciowe, syntetyzowane w wątrobie i wydzielane wraz z żółcią do jelita cienkiego: kwas cholowy (CA, *cholic acid*) i chenodeoksycholowy (CDCA, *chenodoxycholic acid*).
2. Drugorzędowe (wtórne) kwasy żółciowe, powstałe z pierwotnych BA, w jelicie grubym pod wpływem enzymów bakteryjnych. Z kwasu cholowego powstaje kwas deoksycholowy (DCA, *deoxycholic acid*), a z kwasu chenodeoksycholowego — lithocholowy (LCA, *lithocholic acid*).



**Rycina 3.** Zależność między hydrofilnością a toksycznością poszczególnych kwasów żółciowych; TUDCA — kwas tauro-ursodeoksycholowy

- Trzeciorzędowe kwasy żółciowe, metabolity głównych BA. Do tej grupy należy kwas ursodeoksycholowy (UDCA, *ursodeoxycholic acid*), o korzystnych właściwościach, dzięki którym od lat jest stosowany w leczeniu chorób wątroby i dróg żółciowych (ryc. 1, 2).

### WŁAŚCIWOŚCI KWASÓW ŻÓLCIOWYCH

Poszczególne kwasy żółciowe różnią się cechami fizykochemicznymi i właściwościami biologicznymi, z których najważniejsze to hydrofilność/hydrofobowość i związana z tym balansem ich toksyczność. Różnice w budowie chemicznej, tj. pod kątem liczby (mono-, di-, tri-), pozycji (C3, 7, 12) oraz orientacji w przestrzeni ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) grup hydroksylowych, mają tu ogromne znaczenie. Hydrofilność zależy od: 1) liczby i pozycji grup hydroksylowych (-OH); im mniej grup hydroksylowych, tym kwas jest mniej hydrofilny (bardziej hydrofobowy), a zarazem bardziej toksyczny, 2) przestrzennego ich rozmieszczenia oraz, 3) połączenia z tauryną i glicyną, gdzie hydrofilność kwasu jest większa przy sprzężeniu z tauryną [1, 3].

Kwas ursodeoksycholowy jest hydrofilnym, dihydroksylowym,  $7\beta$ -empirem kwasu chenodeoksycholowego (ryc. 2). Różnica w budowie polega tu na innym położeniu w przestrzeni grupy hydroksylowej, tj. w pozycji  $7\beta$ . Odmienność w budowie powoduje, że UDCA jest kwasem bardziej hydrofilnym niż CDCA. Wysoce hydrofilnymi kwasami są UDCA oraz CA i charakteryzują się mniejszą toksycznością niż kwasy bardziej hydrofobowe CDCA, DCA, LCA, które wykazują toksyczność przy stężeniu  $> 200 \mu\text{mol/l}$  [1]. Odwrotnie proporcjonalna zależność między zdolnością rozpuszczania się w wodzie a toksycznością, dla poszczególnych

kwasów żółciowych, została przedstawiona na rycine 3.

### RYS HISTORYCZNY UDCA

Po raz pierwszy UDCA został wykryty w żółci chińskiego czarnego niedźwiedzia, stąd jego łacińska nazwa „ursus” — „niedźwiedź”. W przeciwieństwie do ludzi, UDCA u niedźwiedzi jest pierwszorzędowym kwasem żółciowym, powstałym bezpośrednio z cholesterolu i stanowi największą część puli kwasów żółciowych. Przez wieki, suszona niedźwiedzia żółć stosowana była w Chinach w empirycznym leczeniu chorób wątroby, z przekonaniem o jej terapeutycznych właściwościach [4]. Ustalenie struktury chemicznej UDCA miało miejsce w 1936 roku przez Iwasakiego, co zapoczątkowało jego syntezę i w połączeniu z witaminami sprzedaż jako hepatoprewencyjnego środka leczniczego [5]. Pierwsze doniesienia o skuteczności UDCA, poprzez „rozpuszczanie kamieni żółciowych” w pęcherzyku żółciowym, opisano w latach 70. XX wieku, a po dekadzie Poupon i wsp. [6] udokumentowali bezpieczeństwo długotrwałego stosowania UDCA w pierwotnym zapaleniu przewodników żółciowych (PBC, *primary biliary cirrhosis*).

### FARMAKOKINETYKA UDCA

W warunkach fizjologicznych, w ludzkiej żółci, UDCA występuje w niewielkich ilościach, stanowi jedynie 1–3% wszystkich kwasów żółciowych [1]. Powstaje z CDCA, przy udziale bakterii jelitowych. Po tej przemianie, wchłaniany w jelicie grubym i z krążeniem wrotnym przedostaje się do puli wszystkich kwasów żółciowych [7]. Podany doustnie preparat UDCA występuje w formie kryszta-

łów i nie jest rozpuszczalny w wodzie ani przy niskim pH (< 7) [8]. Przy panującym w jelicie zasadowym pH (7,8–8), dochodzi do rozkładu cząsteczki UDCA i, głównie w wyniku transportu biernego, w około 60% do absorpcji do krążenia systemowego [7]. Przyjmowanie doustne UDCA powinno odbywać się wraz z posiłkiem, jego wchłanianie osłabiają zaś niektóre leki zobojętniające i obniżające stężenie lipidów oraz istotny zastój żółci. Około 60% UDCA jest metabolizowane w trakcie pierwszego przejścia przez wątrobę, gdzie ulega połączeniu z glicyną (rzadziej z tauryną) [1, 8]. Sprzężony UDCA, po sekrecji do dróg żółciowych, w *ileum terminale* ponownie jest resorbowany do krążenia (krążenie jelitowo-wątrobowe). Sprzężony, niewchłonięty UDCA dociera do jelita grubego, gdzie, przy udziale bakterii, jest częściowo przekształcany w LCA, w znacznym zaś odsetku wydalany wraz kałem w formie niezmienionej, stanowiąc 15% wszystkich kwasów w kale. Hydrofobowy, nierozpuszczalny LCA ponownie docierając do wątroby, ulega przekształceniu do siarkowych pochodnych i jest następnie wydalany wraz z kałem [1]. W warunkach niefizjologicznych, panujących w trakcie cholestazy, UDCA jest również częściowo przekształcany w wątrobie do siarkowych metabolitów, a następnie wydany wraz z moczem [9].

### WPLYW UDCA NA GOSPODARKE LIPIDOWA

Potwierdzono, że terapia UDCA zmniejsza sekrecję cholesterolu do dróg żółciowych i rzeczywiście obniża jego stężenie w żółci o 40–60% [7, 10]. Przyjmowany w stałej dawce UDCA (15 mg/kg mc./d.), w przeciwieństwie do CDCA, nie hamuje reduktazy HMG-CoA (3-hydroksy-3metyloglutarylo-koenzymu A), odpowiedzialnej za regulację ilości syntetyzowanego cholesterolu w hepatocytach. Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem działania jest wpływ na redukcję jego absorpcji oraz zwiększenie jego przemiany do kwasów żółciowych [8]. Należy podkreślić, że UDCA nie wpływa na całkowitą pulę kwasów żółciowych. W zależności od przyjmowanej dobowej dawki, UDCA jest składnikiem żółci w 19–64% [10]. Nie wykazano wpływu UDCA na metabolizm fosfolipidów, pojedyncze doniesienia ujawniają wpływ na nieznaczną redukcję stężenia triglicerydów [10]. W jednym z badań wykazano, że UDCA zmniejsza stężenie ApoB (frakcja LDL, *low-density lipoprotein*), a zwiększa ApoA1 (HDL, *high-density lipoprotein*). Wy-

kazano także, że u chorych na niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH, *non-alcoholic steatohepatitis*) dochodzi do zmniejszenia grubości ściany tętnicy szyjnej wewnętrznej po okresie 6-miesięcznego leczenia [11].

### MECHANIZM DZIAŁANIA UDCA

Dotychczas stwierdzono wiele korzystnych biologicznych efektów UDCA, mających wpływ nie tylko na patologie w wątrobie, ale także w innych narządach (jelito grube, żołądek, ośrodkowy układ nerwowy czy narząd wzroku). Najlepiej udokumentowane mechanizmy działania kwasu ursodeoksycholowego, które przyczyniły się do ustalenia wskazań do jego stosowania, są następujące: 1) zwiększenie hydrofilności krążącej endogennej puli BA poprzez zastępowanie i wypieranie toksycznych form; 2) cytoprotekcyjne, poprzez ochronę cholangiocytołów i hepatocytów przed cytotoksycznym działaniem BA; 3) immunomodulujące i przeciwzapalne; 4) sekrecyjne, poprzez stymulację do wzmożonego wydalania substancji toksycznych z wątroby w wyniku zwiększonego wydzielania żółci.

### Zwiększenie hydrofilności krążącej endogennej puli BA

Kwas ursodeoksycholowy jest naturalnym BA, pozbawionym *in vitro* cytotoksycznego działania przy stężeniu do 500  $\mu\text{mol/l}$  [1, 7]. Amidowe formy UDCA hamują jelitową absorpcję endogennych BA. Efekt ten, wraz ze zwiększeniem sekrecji BA (bez zmian w ich syntezie), prowadzi do redukcji stężenia endogennych, hydrofobowych BA we krwi, wątrobie i tkankach pozawątrobowych [12]. Korzystne działanie UDCA zależy od odpowiedniego stopnia wysycenia żółci kwasem, a stężenie — od stałej, dobowej przyjmowanej dawki leku. Przy ciągłej, doustnej podaży UDCA w dawce (13–15 mg/kg/d.) jest on dominującym kwasem zarówno w surowicy (60% wszystkich BA), wątrobie (30–40%), jak i w tkankach obwodowych (30%) [3].

### Efekt cytoprotekcyjny

Cytotoksyczność BA jest wieloczynnikowa, a niekorzystne mechanizmy BA prezentowane od ich lizy z błoną komórkową, upłynięciu jej struktury i zwiększeniu jej

**Tabela 1.** Skuteczność terapii kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) w różnych sytuacjach klinicznych

Skuteczność UDCA	
Zaakceptowana	Prawdopodobna
Cholesterolowa kamica pęcherzyka żółciowego	Rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową typ 3
Pierwotne zapalenie przewodników żółciowych w początkowym stadium	Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą	Prewencja hepatopatii po przeszczepieniu komórek macierzystych
<i>Gastritis biliaris</i>	Cholestaza polekowa (DILI z cholestatą)
Wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych	NAFLD/NASH
	Prewencja cholestazy indukowanej całkowitym żywniem pozajelitowym

Objaśnienia skrótów w tekście

przepuszczalności, poprzez indukcję apoptozy, a także martwicy komórki [13]. Podstawowe protekcyjne mechanizmy UDCA to: 1) stabilizacja struktur komórkowych (błony komórkowej, mitochondriów) oraz 2) hamowanie apoptozy. Stabilizacja błon komórkowych odbywa się albo bezpośrednio na poziomie molekularnym, albo pośrednio poprzez opłaszczanie hydrofobowych BA i tworzenie z nimi tak zwanych miceli, co w rezultacie osłabia ich toksyczne działanie [14]. Kwasy żółciowe indukują apoptozę między innymi poprzez aktywację powierzchniowego, receptora Fas znajdującego się na hepatocytach i cholangiocytych. Udowodniono *in vitro* działanie cytoprotekcyjne UDCA, poprzez redukcję stymulacji receptora Fas [3].

### Efekt immunomodulujący i przeciwzapalny

Działanie immunomodulujące, przeciwzapalne UDCA można przedstawić na bardzo wielu płaszczyznach. Ważnym aspektem jest zaś bezpośredni efekt BA w procesie cholestazy. Podczas toczącej się cholestazy, zarówno w warunkach eksperymentalnych, jak i klinicznych (PBC, PSC), wykazano nadmierną aktywację znajdujących się na hepatocytach cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej MHC (*major histocompatibility complex*) klasy I [15]. Skutkuje to stymulacją limfocytów T cytotoksycznych i rozwojem procesów prozapalnych prowadzących do degradacji komórek. Kwas ursodeoksycholowy, redukując nadekspresję cząsteczek MHC I, zmniejsza cholestatę, a zatem wykazuje swój pośredni wpływ immunomodulujący [16]. Wśród innych działań immunomodulujących UDCA wymienia się inhibicję interferonu, limfocytów NK, prostaglandyny E2, „stresu oksydacyjnego”, zmniejszenie stężenia eozynofili, immunoglobulin IgM i IgG [7].

### Stymulacja sekrecji żółci

Cholestaza jest wynikiem upośledzonej sekrecji, a zarazem nasilonej retencji składników żółci, w tym BA, bilirubiny. Komórkowe mechanizmy wywołujące cholestatę badano w różnych warunkach doświadczalnych, przy czym wykazano istotną rolę transporterów żółciowych znajdujących się na hepatocytach i cholangiocytych [3]. Wielokrotnie udowodniono, że UDCA stymuluje wydzielanie BA, bilirubiny oraz zapobiega cholestazie indukowanej hydrofobowymi BA, cytokinami czy estrogenami. Takie spostrzeżenia uzyskano także u pacjentów z PBC i PSC [13]. Jednym z mechanizmów osłabienia sekrecji żółci w PBC jest, wtórna do toczącego się procesu zapalnego wokół dróg żółciowych, wadliwa regulacja i aktywność błonowego transportera cholangiocytych AE2 [17]. Udowodniono korzystne działanie UDCA w przywróceniu właściwości transportera i tym samym zwiększenia wydalania toksycznych składników żółci [18]. Opisywane jest także pozytywne oddziaływanie UDCA na białka transportujące kwasy żółciowe z hepatocytów do pęcherzyka żółciowego: transporter BSEP, czy proteina MRP2 [19]. Te i wiele innych doniesień przemawia za jego skutecznym przeciwdziałaniem cholestazie.

### UDCA W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Kwas ursodeoksycholowy ze względu na swoje plejotropowe właściwości, w praktyce klinicznej jest stosowany zarówno w patologii wątroby, jak i w innych wskazaniach wymienionych w tabeli 1 [1]. Najbardziej udokumentowane zastosowanie UDCA można przypisać patologiom wątroby na tle cholestatycznego jej uszkodzenia. Uwzględniając zarejestrowane w Polsce wskazania do

**Tabela 2.** Zarejestrowane w Polsce wskazania do stosowania kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)

Wskazania do stosowania UDCA w Polsce
Pierwotne zapalenie przewodników żółciowych w początkowym stadium Kamica żółciowa (szczególne przypadki) Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci (refluks żółciowy) Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży (6.–18. rż.)

stosowania UDCA (tab. 2), szeroki zakres jego użyteczności jest zawężony do kilku patologii, wśród których najlepiej prezentuje się w PBC. Dodatkowo, od ponad roku jeden z leków zawierających UDCA jest w Polsce refundowany, między innymi w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych w przebiegu PBC w początkowym stadium choroby oraz w przebiegu mukowiscydozy. W dalszej części artykułu, bardziej szczegółowo omówiono zasady leczenia UDCA w wybranych chorobach wątroby.

### **PIERWOTNE ZAPALENIE PRZEWODNIKÓW ŻÓŁCIOWYCH (PBC)**

Pierwotne zapalenie przewodników żółciowych to przewlekła, wolno postępująca, cholestatyczna choroba autoimmunologiczna, której patofizjologia nie jest do końca poznana. Istotą PBC jest postępujące niszczenie małych przewodów żółciowych. Znacznie częściej występuje u kobiet w średnim wieku (M:K 1:9). Ma nieprzewidywalny przebieg kliniczny, który długoterminowo, u większości chorych, prowadzi jednak do zaawansowanego włóknienia i marskości wątroby. Pierwotne zapalenie przewodników żółciowych najczęściej przejawia się przewlekłym zmęczeniem i/lub świądem skóry, rzadziej pierwszym objawem choroby jest żółtaczką czy objawowa, zaawansowana marskość wątroby.

Od lat 80. ubiegłego wieku, w indywidualnych badaniach, zarówno obserwacyjnych, jak i kontrolowanych placebo z randomizacją, stwierdzano korzystny wpływ UDCA u pacjentów z PBC [20]. W przewodzie, szczególnie zaznaczona została istotna poprawa w zakresie parametrów laboratoryjnych, przede wszystkim stężenia bilirubiny całkowitej, która została uznana jako najważniejszy parametr prognostyczny przeżycia pacjentów z PBC [21]. Pojedyncze doniesienia przemawiają za poprawą w zakresie łagodzenia świądu [21], przy czym nie zaobserwowano ostatecznego korzystnego wpływu na obraz kliniczny, w tym przewlekłe

zmęczenie, a także inne objawy związane z podłożem autoimmunologicznym [21, 22]. Udokumentowano także korzystny wpływ UDCA na obraz histopatologiczny, istotnie mniejsze ryzyko mikroskopowej progresji do marskości w grupie leczonej UDCA v. placebo (13% v. 49%) [23, 24]. Entuzjazm wykazywany w zakresie oceny przeżycia czy czasu wolnego od przeszczepienia [25] jest wielokrotnie podważany w zbiorczych zestawieniach [26]. Na przełomie ostatniego dziesięciolecia przedstawione wnioski, w opracowaniach o typie meta-analiz, przeglądów systemowych, wskazują na słaby wpływ UDCA w zakresie śmiertelności czy śmiertelności i przeszczepienia, co tłumaczy się ograniczeniami metodologicznymi części analizowanych prac (krótki okres badawczy, nieadekwatne dawki UDCA) [27, 28]. Pomimo wątpliwości co do długoterminowych skutków działania UDCA oraz braku możliwości farmakologicznego wyleczenia z PBC, UDCA jest jednak obecnie zaaprobowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*United States Food and Drug Administration*) i uważany zarówno przez Amerykańskie Towarzystwo Badań Chorób Wątroby (AASLD, *American Association for the Study of Liver Diseases*), jak i Europejskie Towarzystwo Badań Wątroby (EASL, *European Association for the Study of the Liver*) za jedyny lek pierwszego rzutu stosowany w tej chorobie [21, 22]. Najbardziej optymalną dawkę oszacowano w przedziale 13–15 mg/kg mc./dobę, ani mniejsze (5–7 mg/kg mc./d.), ani większe (23–25 mg/kg mc./d.) nie różniły się istotnie lub wykazywały wręcz mniejszą skuteczność [29].

Biochemiczna ocena po 12-miesięcznej terapii UDCA jest silnym predyktorem długoterminowej skuteczności leczenia, a tym samym ułatwia szybką identyfikację pacjentów podwyższonego ryzyka, wymagających zmiany postępowania terapeutycznego. Ostatnie doniesienia przemawiają za tym, że taka ocena po 6-miesięcznej terapii UDCA jest równie skuteczna, co może być uznane w przyszłości za nowy standard [30, 31]. Monitorowanie

**Tabela 3.** Monitorowanie leczenia kwasem ursodeoksycholowym pacjentów z pierwotnym zapaleniem przewodników żółciowych\*

„Kryteria paryskie”	„Kryteria barcelońskie”
Stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1$ mg/dl (17 $\mu$ mol/l) Aktywność ALP $\leq 3 \times$ górna granica normy Aktywność AST $\leq 2 \times$ górna granica normy	Normalizacja bądź obniżenie o przynajmniej 40% aktywności ALP

\*Kryteria odzwierciedlają pełną odpowiedź na leczenie kwasem ursodeoksycholowym, która powinna być oceniana po rocznej terapii; ALP — fosfataza alkaliczna; AST — aminotransferaza asparaginianowa

**Tabela 4.** Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego w sprawie leczenia pierwotnego zapalenia przewodników żółciowych za pomocą kwasu ursodeoksycholowego (UDCA)

Organizacja/rok	Rekomendacje
Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne 2013 rok	Dobowa dawka UDCA powinna wynosić 13–15 mg/kg mc./d. Leczenie obejmuje także postać bezobjawową Leczenie powinno być bezterminowe Korzystny efekt występuje, gdy leczenie jest włączone we wczesnym stadium choroby, z pełną odpowiedzią biochemiczną ocenianą po roku Pełna odpowiedź oceniana jest na podstawie „kryteriów paryskich” i „kryteriów barcelońskich” Suboptymalna odpowiedź biochemiczna — brak danych odnośnie do postępowania Sugerowana u chorych bez marskości wątroby terapia skojarzona z budezonidem w dawce 6–9 mg/d.

rezultatów terapii UDCA jest zalecane za pomocą pomiarów markerów biochemicznych, wyrażonych w formie kryteriów „barcelońskich” i „paryskich” (tab. 3), a biopsja wątroby i ocena histopatologiczna nie są obligatoryjne [21, 23]. Niedawno zwalidowana, nowa skala długoterminowego prognozowania schyłkowej niewydolności wątroby w PBC, *UK-PBC Risk Score*, uwzględnia następujące parametry: stężenie bilirubiny, albumin, fosfatazy alkalicznej (ALP), aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz liczbę płytek krwi. W trakcie terapii UDCA, skalę *UK-PBC Risk Score* oceniono jako skuteczne narzędzie w identyfikacji pacjentów zarówno dużego ryzyka, u których należy myśleć o zmianie leczenia, jak i małego ryzyka, mogących pozostać pod podstawową opieką ambulatoryjną [32]. Zgodnie z EASL, stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) w zakresie leczenia UDCA pacjentów z PBC, przedstawiono w tabeli 4 [33].

Część pacjentów z PBC może nie zareagować na leczenie UDCA i, jak wspomniano wyżej, jest to grupa zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych powikłań, wymagająca zmiany terapii. Stwierdzono, że glikokortykosteroidy (GKS) poprawiają parametry biochemiczne oraz mikroskopowy obraz PBC, choć ich liczne działania niepożądane przemawiają na niekorzyść takiego postępowania

[34]. Ostatnie doniesienia sugerują skuteczność terapii skojarzonej UDCA z GKS, w zakresie redukcji śmiertelności lub transplancji u pacjentów z PBC, przy porównywalnym z monoterapią UDCA, profilu bezpieczeństwa [35]. Nowej generacji GKS, jakim jest budezonid, uznany za skuteczny i pozbawiony działania ogólnoustrojowego, może przysłużyć się w leczeniu wczesnych stadiów PBC [21, 31, 33]. Innowacyjne, antycholestatyczne opcje terapeutyczne dla pacjentów, którzy nie reagują odpowiednio na UDCA, są w trakcie opracowywania, w przypadku skojarzenia z kwasem obeticholowym, znalazły już potwierdzenie w skuteczności u pacjentów z PBC [1, 31]. Kwas ursodeoksycholowy jest uważany za bezpieczny lek dający minimalny efekt działań niepożądanych, wśród których przedstawia się nieznaczny wzrost masy ciała (2–3 kg) w ciągu pierwszych dwóch lat, a także luźne stolce [21].

#### ZESPÓŁ NAKŁADANIA PIERWOTNEGO ZAPALENIA PRZEWODNIKÓW ŻÓŁCIOWYCH NA AUTOIMMUNOLOGICZNE ZAPALENIE WĄTROBY (PBC/AIH)

Zespół nakładania PBC/AIH (*autoimmune hepatitis*) jest bardzo rzadką jednostką chorobową, której rozpoznanie można postawić wówczas, kiedy zarówno obraz kliniczny,

biochemiczny, jak i mikroskopowy spełniają kryteria służące do rozpoznania obu tych chorób. W związku ze jego sporadycznym występowaniem, przeprowadzenie kontrolowanych badań nad skutecznością leczenia jest utrudnione. Dlatego nie ma jednoznacznego stanowiska co do leczenia tej grupy pacjentów. Polskie Towarzystwo Gastroenterologii proponuje poniższe możliwości i warianty postępowania [33]:

1. Rozpoczęcie terapii skojarzonej UDCA + GKS, w razie braku odpowiedzi (pomiar parametrów biochemicznych) należy odstawić GKS, kontynuować UDCA.
2. Rozpoczęcie terapii UDCA, w razie braku odpowiedzi po 3 miesiącach (pomiar parametrów biochemicznych) należy dołączyć GKS.
3. Rozpoznanie AIH w trakcie leczenia PBC preparatami UDCA — należy dołączyć lek immunosupresyjny.

### **PIERWOTNE STWARDNIAJĄCE ZAPALENIE DRÓG ŻÓLCIOWYCH (PSC)**

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest autoimmunologiczną, cholestatyczną chorobą wątroby, charakteryzującą się uszkodzeniem zarówno zewnątrz-, jak i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, postępującą ostatecznie do jej niewydolności i marskości.

Zainteresowanie leczeniem UDCA w PSC miało już miejsce w latach 90. ubiegłego wieku. Wyniki jednych z pierwszych badań prospektywnych, z użyciem UDCA w różnych dawkach, wykazały poprawę zarówno w zakresie objawów (8–16 mg/kg mc./d.) [36], parametrów biochemicznych (10 mg / kg mc./d.) [37], jak i histologicznych (13–15 mg/kg mc./d.) [38, 39]. Kolejne badania, uwzględniające zarówno optymalne, jak i większe (17–23 mg/kg mc./d.) dawki UDCA nie przyniosły osiągnięć w zakresie redukcji śmiertelności czy raka dróg żółciowych (CCA, *cholangiocarcinoma*) [40]. Próba testowania UDCA w dużych dawkach (28–30 mg/kg mc./d.) u pacjentów z PSC została przedwcześnie zakończona w związku z niekorzystnymi następstwami w grupie badanej (częstszym występowaniem marskości wątroby, żyłaków przelyku, raka dróg żółciowych i wskazań do przeszczepienia wątroby) [41]. W związku z tym UDCA nie znajduje pewnego miejsca w leczeniu w PSC [42]. Najnowsze doniesienia mówią jednak o możliwości stosowania dawek 10–15 mg/kg. Ten aspekt podlega aktualnie dyskusji w literaturze, tym bardziej że nagle przerwanie przewlekłej terapii UDCA

w tej grupie pacjentów wiąże się z gwałtownym i istotnym pogorszeniem zarówno w zakresie parametrów laboratoryjnych, jak i klinicznych (nasilenia świądu) oraz ze zwiększonym ryzykiem zgonu, mierzonym za pomocą skali *Mayo Risk Score* [43].

Pacjenci z PSC i nieswoistą zapalną chorobą jelita (w większości wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [CU, *colitis ulcerosa*]) mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji w jelicie grubym w porównaniu z pacjentami z samą chorobą jelita (OR [*odds ratio*] 4,79) [44], a jedną z hipotez jest toksyczne działanie hydrofobowych kwasów żółciowych na jelito grube. Na wielu płaszczyznach wykazano chemoprewencyjne działanie UDCA w grupie pacjentów z PSC i CU [45]. Wynik wielośrodkowego, długoterminowego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania z użyciem UDCA w dużych dawkach (28–30 mg/kg mc./d.) wykazał odmienne wnioski, włącznie ze stwierdzeniem istotnego zwiększenia ryzyka neoplazji (dysplazji i raka) jelita grubego w grupie badanej [46]. Istnieją rozbieżności między amerykańskimi (AASLD) i europejskimi (EASL) wytycznymi, w kwestii stosowania UDCA w prewencji raka jelita grubego. W przeciwieństwie do amerykańskiego stanowiska w Europie takie leczenie jest dopuszczane [39, 42].

### **WEWNĄTRZĄTROBOWA CHOLESTAZA CIĘŻARNYCH (ICP)**

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (ICP, *intrahepatic cholestasis of pregnancy*) jest najczęstszą, odwracalną patologią wątroby, ściśle powiązaną z ciążą, pojawiającą się przede wszystkim w trzecim trymestrze i stanowiącą zagrożenie głównie dla płodu, powodując porody przedwczesne czy okołoporodowe zgony. W obrazie klinicznym dominuje, pojawiający się zazwyczaj w nocy, rozlany świąd skóry bez cech wysypki, a w badaniach biochemicznych podwyższone stężenie ALT oraz stężenia kwasów żółciowych. Korzystny efekt UDCA obserwuje się w licznych pracach naukowych. Polega na normalizacji parametrów biochemicznych u ponad 80% ciężarnych, a także złagodzeniu świądu [23]. Celem leczenia farmakologicznego w ICP powinno być zmniejszenie objawów u matki, ale przede wszystkim poprawa wyników położniczych. W ostatnich latach pojawiają się także doniesienia o pozytywnym wpływie UDCA na płód [47]. Kwas ursodeoksycholowy obecnie



stanowi najbardziej skuteczną opcję terapeutyczną w ICP, co zostało uwidocznione w rekomendacjach PTG-E. Jest stosowany doustnie w dawce 10–16 mg/kg/dobę, co w praktyce oznacza podawanie leku 2–3 razy na dobę po 250–300 mg [47].

### KAMICA PĘCHERZYKA ŻÓLCIOWEGO

Kamica pęcherzyka żółciowego jest powszechnie występującą patologią, w patogenezie której w przewodzie odpowiedzialne są czynniki środowiskowe i żywieniowe, a w 30% czynniki genetyczne. Postać objawowa występuje w 20% i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań pod postacią nawracającej kolki żółciowej, zapalenia dróg żółciowych czy trzustki [48]. Objawowa kamica pęcherzyka żółciowego jest głównym wskazaniem do cholecystektomii, która jest obecnie uważana za „złoty standard” terapeutyczny. Po pierwszych doniesieniach o skuteczności „rozpuszczania kamieni” w pęcherzyku żółciowym za pomocą UDCA, pojawił się trend stosowania tego kwasu, jako alternatywa dla cholecystektomii. Uznano, że mała grupa pacjentów (jedynie 10%), może podlegać takiej terapii [49]. Próbe takiego leczenia można uznać w szczególnych przypadkach, a warunki jakie powinny być spełnione są następujące 1) brak zgody pacjenta lub wysokie ryzyko leczenia operacyjnego, 2) złogi o budowie cholesterolowej, bez zwapnień (diagnostyka TK), 3) średnica złożeń < 1–2 cm [2, 48]. Po 6-miesięcznej terapii UDCA obserwowano całkowite rozpuszczenie małych kamieni (o średnicy < 5 mm), podczas gdy szanse na redukcję dużych złożeń, o średnicy > 20 mm, są nieduże, a koszty leczenia przewyższają nad korzyściami takiego postępowania [49]. Zalecana dawka UDCA wynosi 8–10 mg/kg mc./kg, nie wykazano korzyści przy stosowaniu większych dawek. Jednym z głównych ograniczeń farmakologicznego leczenia kamicy żółciowej są często raportowane nawroty, które w ostateczności dobrze reagują na ponowne leczenie UDCA [50]. W przypadkach zakończonej skutecznej terapii, ponowne epizody kamicy występują po 5 latach u ponad połowy pacjentów, a po 12 latach praktycznie w 70% przypadków [48]. W związku z tym, mimo licznych doniesień o korzystnym działaniu UDCA, zarówno przeciwzapalnym, „neutralizującym” hydrofobowe kwasy żółciowe, jak w zakresie „rozpuszczania złożeń”, efekt terapeutyczny w objawowej kamicy pęcherzyka żółciowego jest dyskusyjny [48].

### CHOROBY WĄTROBY PRZEBIEGAJĄCE BEZ CHOLESTAZY

Od kilku dekad, na całym świecie, przedstawiane są przesłanki świadczące o korzystnym, wieloczynnikowym działaniu i szerokim zastosowaniu UDCA w praktyce klinicznej. Największą uwagę skupiano na hepatopatiach przebiegających wraz z cholestazą. W literaturze, swoje miejsce znalazły także inne patologie wątroby, tj. niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*), ostre i przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby B i C czy autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Przypuszcza się, że działanie cytoprotekcyjne i immunomodulujące UDCA może mieć tu znaczenie, choć do tej pory, we wszystkich tych chorobach, udowodniono głównie poprawę w zakresie badań laboratoryjnych [51].

Na NAFLD składają się zarówno proste niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFL, *nonalcoholic fatty liver*), jak i NASH, z obserwowanymi histopatologicznymi zmianami odpowiadającymi przewlekłemu zapaleniu tego narządu. Jest to najczęstsza, a zarazem cywilizacyjna patologia wątroby w krajach zachodnich, ściśle związana z cukrzycą typu 2 (70%) oraz otyłością (w 90%) czy dyslipidemią [52]. Większość dowodów na skuteczność UDCA w NAFLD przemawia za jego pozytywnym wpływem na parametry biochemiczne (ALT, AST, GGTP [gamma-glutamylotranspeptydaza]), są także przesłanki na korzystny wpływ kontroli glikemii [51]. Dodatkowo spotęgowanie tego efektu przypisuje się terapii skojarzonej, z witaminą E czy pentoksyfiliną.

Niejednorodność oraz ograniczenia metodologiczne dotychczasowych badań nie pozwalają na silną rekomendację stosowania UDCA w NAFLD, aczkolwiek UDCA może być uważany za jeden z wspomagających elementów farmakoterapii [51]. Dodatkowo, warto też wspomnieć, że w kilku pracach oceniano przydatność UDCA w polekowych uszkodzeniach wątroby (DILI, *drug-induced liver injuries*). Wynikiem tych badań była rekomendacja PTG-E do stosowania UDCA w przypadku DILI przebiegającego z cholestazą.

Podsumowując, UDCA jest substancją dość dobrze poznaną, bezpieczną i dobrze tolerowaną. Stosowanie UDCA jest zasadne w wielu patologiach wątroby i dróg żółciowych zarówno przebiegających z cholestazą, jak i w uszkodzeniach miąższowych. Istnieje

potrzeba większej liczby badań z randomizacją, aby móc rekomendować UDCA z większą pewnością w większej liczbie chorób wątroby i dróg żółciowych.

### Piśmiennictwo:

1. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012; 36 Suppl 1: S3–12
2. Habiór A. Kwas ursodeoksycholowy w cholestatycznych chorobach wątroby — w jakich sytuacjach jest skuteczny? *Gastroenterologia Kliniczna*. 2011; 3(2): 79–87.
3. Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13(8): 979–996.
4. Hagey LR, Crombie DL, Espinosa E, et al. Ursodeoxycholic acid in the Ursidae: biliary bile acids of bears, pandas, and related carnivores. *J Lipid Res*. 1993; 34(11): 1911–1917.
5. Iwasaki T. Über die Konstitution der Urso-desoxycholsäure. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*. 1936; 244(3–4): 181–193.
6. Poupon R, Chrétien Y, Poupon RE, et al. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet*. 1987; 1(8537): 834–836.
7. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid, mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol*. 2001; 35(1): 134–146.
8. Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1994; 204: 1–15.
9. Setchell KDR, Balistreri WF, Lin Q, et al. Metabolism of ursodeoxycholic acid in normal subjects and in patients with cholestatic liver disease: biotransformation by conjugation and urinary excretion. In: Paumgartner G (ed.). *Bile Acids and the Hepatobiliary System*, Lancaster. 1993: 245–249.
10. Ward A, Brogden RN, Heel RC, et al. Ursodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1984; 27(2): 95–131.
11. Ozel Coskun BD, Yucesoy M, Gursoy S, et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27(2): 142–149.
12. Jazrawi RP, de Caestecker JS, Goggin PM, et al. Kinetics of hepatic bile acid handling in cholestatic liver disease: effect of ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 1994; 106(1): 134–142.
13. Poupon R, Poupon RE. Ursodeoxycholic acid therapy of chronic cholestatic conditions in adults and children. *Pharmacol Ther*. 1995; 66(1): 1–15.
14. Heuman DM, Bajaj RS, Lin Q. Adsorption of mixtures of bile salt taurine conjugates to lecithin-cholesterol membranes: implications for bile salt toxicity and cytoprotection. *J Lipid Res*. 1996; 37(3): 562–573.
15. Hillaire S, Boucher E, Calmus Y, et al. Effects of bile acids and cholestasis on major histocompatibility complex class I in human and rat hepatocytes. *Gastroenterology*. 1994; 107(3): 781–788.
16. Terasaki S, Nakanuma Y, Ogino H, et al. Hepatocellular and biliary expression of HLA antigens in primary biliary cirrhosis before and after ursodeoxycholic acid therapy. *Am J Gastroenterol*. 1991; 86(9): 1194–1199.
17. Spirli C, Fabris L, Duner E, et al. Cytokine-stimulated nitric oxide production inhibits adenylyl cyclase and cAMP-dependent secretion in cholangiocytes. *Gastroenterology*. 2003; 124(3): 737–753.
18. Arenas F, Hervias I, Uriz M, et al. Combination of ursodeoxycholic acid and glucocorticoids upregulates the AE2 alternate promoter in human liver cells. *J Clin Invest*. 2008; 118(2): 695–709.
19. Ikebuchi Y, Shimizu H, Ito K, et al. Ursodeoxycholic acid stimulates the formation of the bile canalicular network. *Biochem Pharmacol*. 2012; 84(7): 925–935.
20. Kumar D, Tandon RK. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 16(1): 3–14.
21. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009; 50(1): 291–308.
22. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases*. *J Hepatol*. 2009; 51(2): 237–267.
23. Parés A, Caballería L, Rodés J, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. *Journal of Hepatology*. 2000; 32(4): 561–566.
24. Angulo P, Batts KP, Therneau TM, et al. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1999; 29(3): 644–647.
25. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997; 113(3): 884–890.
26. Goullis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet*. 1999; 354(9184): 1053–1060.
27. Gong Y, Huang Z, Christensen E, et al. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(8): 1799–1807.
28. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, et al. Bezafibrate for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 1: CD009145.
29. Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol*. 1999; 30(5): 830–835.
30. Zhang LN, Shi TY, Shi XH, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatology*. 2013; 58(1): 264–272.
31. Huang YQ. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *World J Hepatol*. 2016; 8(33): 1419–1441.
32. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, et al. UK-PBC Consortium. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2016; 63(3): 930–950.
33. Habiór A, Hartleb M, Milkiewicz P, et al. Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące cholestatycznych chorób wątroby – adaptacja wytycznych europejskich. *Postępy Nauk Medycznych*. 2013; 2: 5–34.

34. Leuschner M, Güldütuna S, You T, et al. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 1996; 25(1): 49–57.
35. Zhu GQ, Huang S, Huang GQ, et al. Network meta-analysis of randomized controlled trials: efficacy and safety of UDCA-based therapies in primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(11): e609.
36. Chazouillères O, Poupon R, Capron JP, et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 1990; 11(1): 120–123.
37. O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R, et al. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. *Hepatology.* 1991; 14(5): 838–847.
38. Beuers U, Spengler U, Kruis W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1992; 16(3): 707–714.
39. Nayagam JS, Pereira SP, Devlin J, et al. Controversies in the management of primary sclerosing cholangitis. *World J Hepatol.* 2016; 8(5): 265–272.
40. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology.* 2005; 129(5): 1464–1472.
41. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VAC, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2009; 50(3): 808–814.
42. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010; 51(2): 660–678.
43. Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M, et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2014; 60(3): 931–940.
44. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56(1): 48–54.
45. Pardi DS, Loftus EV, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2003; 124(4): 889–893.
46. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(9): 1638–1645.
47. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w wewnątrzwyrobowej cholestazie ciężarnych. *Ginekol Pol.* 2012; 83: 713–717.
48. Guarino MP, Cocca S, Altomare A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(31): 5029–5034.
49. Portincasa P, Ciaula ADi, Bonfrate L, et al. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012; 3(2): 7–20.
50. Petroni ML, Jazrawi RP, Lanzini A, et al. Repeated bile acid therapy for the long-term management of cholesterol gallstones. *J Hepatol.* 1996; 25(5): 719–724.
51. Reardon J, Hussaini T, Alsahafi M, et al. Ursodeoxycholic Acid in Treatment of Non-cholestatic Liver Diseases: A Systematic Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2016; 4(3): 192–205.
52. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol.* 2015; 7(11): 1450–1459.