

Kwas ursodeoksycholowy w chorobach wątroby

Ursodeoxycholic acid in liver diseases

Jacek Juszczyk

Prz Gastroenterol 2012; 7 (3): 138–142

DOI: 10.5114/pg.2012.29879

Słowa kluczowe: kwas ursodeoksycholowy, pierwotna marskość żółciowa wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby.

Key words: ursodeoxycholic acid, primary biliary cirrhosis, non-alcoholic fatty liver diseases.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. Jacek Juszczyk, ul. Kartuska 13, 60-471 Poznań, tel: +48 601 74 64 74, e-mail: juszczyk@post.pl

Streszczenie

Kwas ursodeoksycholowy (*ursodeoxycholic acid* – UDCA) od wielu lat stosuje się w leczeniu pierwotnej marskości żółciowej wątroby. Jest on jedynym lekiem zaaprobowanym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*United States Food and Drug Administration*) oraz rekomendowanym przez Amerykańskie Towarzystwo Badań Chorób Wątroby (*American Association for the Study of Liver Disease*) i Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver*) w tej chorobie. Kwas ursodeoksycholowy u pacjentów z przewlekłym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych poprawia wyniki prób biochemicznych, a u niektórych osób zmniejsza także nasilenie zmian histopatologicznych i objawów klinicznych. Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby jest najczęstszą postacią przewlekłego zapalenia tego narządu. W niektórych badaniach UDCA w tej chorobie wywołuje korzystny efekt w postaci zmniejszenia aktywności aminotransferaz, a także zmian histopatologicznych, lecz w innych próbach nie potwierdzono tych rezultatów. Najlepsze wyniki zaobserwowano po zastosowaniu większych dawek UDCA i w połączeniu z innymi preparatami.

Wstęp

Kwas ursodeoksycholowy (*ursodeoxycholic acid* – UDCA) należy do hydrofilnych kwasów żółciowych (KŻ) i jest epimerem kwasu chenodeoksycholowego, jednego z dwóch pierwotnych KŻ [1]. U człowieka stanowi 1–3% całkowitego składu żółci [1]. W dużych ilościach UDCA znajduje się u czarnego niedźwiedzia, którego wysuszona żółć była przez setki lat wykorzystywana w medycynie chińskiej w chorobach wątroby [1]. Po raz pierwszy we współczesnej medycynie klinicznej UDCA w przewlekłych chorobach wątroby zastosowali badacze japońscy – Miyayi i wsp. oraz Yamanaka (dwie prace z 1976 r.). W medycynie zachodniej kwasu tego użyto prawie 10 lat później – najpierw w celu rozpuszczenia cholesterolowych złożeń żółciowych [2, 3],

Abstract

Ursodeoxycholic acid (UDCA) has for several years been used for the treatment of primary biliary cirrhosis (PBC). In PBC it is the only drug approved by the United States Food and Drug Administration, and recommended by the American Association for the Study of Liver Disease and the European Association for the Study of the Liver. Use of UDCA in patients with primary sclerosing hepatitis has been associated with improvements in serum liver tests and often also histological and clinical findings. Non-alcoholic fatty liver disease is the most common form of chronic hepatitis. Ursodeoxycholic acid showed in some studies beneficial effects on activity of aminotransferase as well as histopathological changes in the liver, but in another one no such improvement was observed. The best results were obtained with a higher dose of UDCA, and in combination with other drugs.

a później w leczeniu pierwotnej marskości żółciowej (*primary biliary cirrhosis* – PBC).

Niniejsze omówienie poświęcono zastosowaniom UDCA w cholestatycznych chorobach wątroby oraz niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NASH).

W ciągu wielu lat badań klinicznych oraz biochemicznych opisano liczne korzystne własności UDCA, będącego obecnie podstawowym lekiem w PBC. Piśmiennictwo dotyczące tego tematu jest bardzo obszerne; z konieczności zostaną przedstawione tylko podstawowe informacje, z odwołaniem również do opracowań zbiorczych. Podstawą działania UDCA jest *de facto* zwiększenie właściwości KŻ, a więc ułatwienie przepływu żółci, tworzenie w pęcherzyku żółciowym mieszanych miceli złożonych z cholesterolu i fosfolipi-

dów oraz ułatwianie trawienia tłuszczów i ich wchłaniania. Do tych głównych fizjologicznych funkcji dochodzi wiele szczegółowych. Jak wynika z danych zamieszczonych w ostatnio opublikowanej pracy poglądowej [4], ze zbiorczej charakterystyki leku [5] oraz z innych źródeł, są trzy grupy aktywności UDCA: ochronna dla komórek układu wątrobowo-żółciowego, związana z przepływem żółci i immunomodulacyjna. Z jednej strony stabilizacja błon komórkowych uodpornia je na toksyczny wpływ KŻ zalegających w przebiegu cholestazy (dlatego UDCA bywa nazywany pompą detoksykacyjną), a z drugiej – hamuje sygnały proapoptotyczne. Dzieje się to przez obniżenie ekspresji tego rodzaju receptorów z udziałem mitochondriów i siateczki endoplazmatycznej (przez zmniejszenie stresu oksydacyjnego). Ochrona struktur komórkowych hepatocytu (od poziomu pierwotnego kanalik żółciowego) i komórek dróg żółciowych przez blokowanie cytotoxyczności pochodzenia biochemicznego zwiększa przepływ żółci, głęboko zaburzony w cholestazach. Sprzyja temu zwiększenie syntez transporterów przezbłonowych oraz ich „oszczędzanie” przez hamowanie internalizacji endocytowej powyższych układów transportowych kanalików żółciowych. Kwas ursodeoksycholowy jest niezależnym od jonów Na^+ mediatorem transportu anionów organicznych oraz zależnej od Na^+ reabsorpcji KŻ i cholesterolu ze światła jelita cienkiego. Wpływa także na metabolizm cholesterolu przez hamowanie jego syntezy wątrobowej. Działanie immunomodulacyjne UDCA wynika z własności zmniejszania ekspresji kompleksu antygen–MHC oraz ograniczania wytwarzania cytokin prozapalnych przez komórki immunokompetentne, co jest rezultatem zmniejszania poziomu aktywizacji tych efektorów odpowiedzi odpornościowej. W ten sposób prowadzi do blokowania procesów włóknienia wątrobowego. W kontekście antyapoptycznego wpływu UDCA opisano stabilizowanie przez ten KŻ białka p53 (regulator cykliów komórkowych i supresor rozwoju komórek nowotworowych) z hamowaniem apoptozy [6].

Pierwotna marskość żółciowa wątroby

Pierwotna marskość żółciowa wątroby jest przewlekłą chorobą tego narządu pochodzenia autoimmunologicznego, w której dochodzi do cholestazy wywołanej niszczeniem drobnych wewnątrzwątrobowych przewodników żółciowych. Dotyczy głównie kobiet, zwłaszcza w 5. i 6. dekadzie życia. Występują w niej charakterystyczne, rozwijające się fazowo zmiany histopatologiczne (4 stopnie) w wątrobie oraz przeciwciała w surowicy skierowane przeciwko strukturom mitochondriów, a rzadziej – przeciwjądrowe. Może prowadzić do postępującej niewydolności wątroby i w końcowym etapie przybrać postać niewyrównanej marskości typu wrotnego.

Najczęściej występującymi objawami klinicznymi są przewlekłe zmęczenie oraz świąd skóry. W badaniach biochemicznych stwierdza się m.in. zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (*alkaline phosphatase* – AP), γ -glutamylotranspeptydazy (*γ -glutamyl transpeptidase* – GGTP) i aminotransferaz, zwiększone stężenie bilirubiny (zwłaszcza w zaawansowanych stadiach) oraz cholesterolu.

Począwszy od drugiej połowy lat 80. ubiegłego wieku, przeprowadzono wiele badań klinicznych, w tym z randomizacją, w dużych kohortach pacjentów z różnych krajów i kontynentów nad użytecznością UDCA w leczeniu PBC [omówienia w rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Badań Chorób Wątroby (*American Association for the Study of Liver Disease* – AASLD) [7] i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver*)] [8], które potwierdziły jego użyteczność. Obecnie jest on jedynym lekiem stosowanym w tej chorobie zaaprobowanym przez *US Food and Drug Administration* w optymalnej dawce 13–15 mg/kg m.c./dobę, przede wszystkim u osób z nieprawidłowymi wynikami badań biochemicznych, niezależnie od nasilenia zmian histopatologicznych w wątrobie [7, 8]. Wykazano, że ani mniejsze (5–7 mg/kg m.c./dobę), ani większe (23–25 mg/kg m.c./dobę) dawki nie spełniają kryterium skuteczności w odniesieniu do poprawy wyników badań biochemicznych i zahamowania wątrobowych zmian histopatologicznych [9], a lepszą odpowiedź uzyskuje się u pacjentów z wczesnymi zmianami histopatologicznymi niż z bardziej zaawansowanymi [10]. Zgodnie z tzw. kryteriami barcelońskimi za dobrą odpowiedź biochemiczną uważa się zmniejszenie aktywności AP o 40% lub normalizację w ciągu roku leczenia; osoby osiągające takie wyniki w 95% przypadków po upływie 14 lat nie wymagają przeszczepu wątroby [11]. Potwierdzenie tych danych, analizowanych w ramach innej kohorty, przyniosły badania [12] uwzględniające tzw. kryteria paryskie (stężenie bilirubiny ≤ 1 mg%, tj. 17 $\mu\text{mol/l}$, aktywność AP nie większa niż 3-krotna wartość referencyjna, a ALT – dwukrotna, osiągnęte po roku od zastosowania UDCA); wskazań do przeszczepu wątroby nie stwierdzono u 90% osób leczonych przez 10 lat i 51% nieleczonych. Dynamika korzystnych zmian jest opisywana jako normalizacja biochemiczna widoczna po kilku tygodniach stosowania UDCA, a po 6–9 miesiącach osiągnęta u 90% pacjentów [13].

Do analizy wyników leczenia nie jest rekomendowane diagnostyczne nakłucie wątroby, np. stosowane w niektórych kontrolowanych badaniach klinicznych [7, 8, 12]. Uzyskiwane korzystne wyniki nie są skojarzone z takimi objawami, jak świąd skóry i uczucie zmęczenia, a także innymi, związanymi z podłożem autoimmunolo-

gicznym [7, 8]. W kilku pracach przedstawionych zbiorczo [7, 8] wykazywano także zmniejszenie ryzyka pojawienia się żylaków przełyku i wodobrzusza (a więc wystąpienia cech zaawansowanej marskości wątroby) oraz zahamowanie (bez cofania się) cech uszkodzenia wątroby na poziomie mikroskopowym.

Istotnym mechanizmem działania UDCA w PBC jest jego wpływ na hamowanie ekspresji 221 genów, znamiennej dla tej choroby (porównawcze badania biopsyjne u osób leczonych i nieleczonych), co przekłada się na syntezę różnych białek [14].

Kwas ursodeoksycholowy, co stwierdzono w cytowanych badaniach dotyczących jego wieloletniego stosowania, wykazuje bardzo niewielkie działania niepożądane, takie jak zmniejszenie masy ciała o kilka kilogramów w pierwszym roku stosowania, stosunkowo częste luźne stolce i rzadko ścieńczenie oraz wypadanie włosów [7, 8].

Wiadomo, że nie wszyscy pacjenci zawsze dobrze odpowiadają na leczenie UDCA. Gdy monoterapia nie przynosi korzystnych efektów, dobre wyniki u chorych bez marskości może dać połączenie UDCA z kortykosteroidami, np. budesonidem, i/lub immunosupresorami, takimi jak azatiopryna [15].

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC) jest złożoną etiologicznie chorobą wątroby o przeważającym podłożu autoimmunologicznym. Może wystąpić w każdym wieku i prowadzić do uszkodzenia wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Zejściem procesu chorobowego jest marska przebudowa wątroby wraz z konsekwencjami. Mężczyźni chorują dwukrotnie częściej niż kobiety. U większości chorych występuje jednocześnie nieswoiste zapalenie jelita (48–60% przypadków), rzadziej inne choroby, takie jak cukrzyca, zapalenie trzustki czy autoimmunologiczne zapalenie tarczycy [16]. Ze względu na ramy tego artykułu odsyłam Czytelnika do opracowań szczegółowych. U pacjentów z PSC i zapalnymi chorobami jelita stwierdza się zwiększone ryzyko rozwoju raka jelita grubego [8].

Z powodu relatywnie dobrych wyników wieloletniego stosowania UDCA w leczeniu PBC już w połowie lat 80. ubiegłego wieku podjęto próby terapii za pomocą tego KŻ także PSC [15]. Obserwacje w tym zakresie nie przyniosły wyników porównywalnych z efektami uzyskiwanymi w PBC i obecnie UDCA nie znajduje się wśród preparatów rekomendowanych w pierwszym rzędzie przez grupy eksperckie, jak w PBC [16].

W badaniach mających na celu ustalenie wpływu UDCA na zmniejszenie ryzyka wystąpienia dysplazji

nowotworowej w dolnym odcinku jelita grubego u pacjentów jednocześnie obciążonych PSC uzyskano niejednoznaczne wyniki, które cytowali także autorzy rekomendacji AASLD [16]. W badaniu klinicznym z udziałem kohorty amerykańskiej i skandynawskiej przy użyciu dawki 13–15 mg/kg m.c./dobę lub 17–23 mg/kg m.c./dobę stosowanej przez 2–5 lat w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo stwierdzono poprawę w testach biochemicznych, nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia, lecz ostatecznie nie przyniosło to zadowalającego efektu [17, 18]. Kiedy podawano większe niż poprzednio cytowane dawki UDCA (28–30 mg/kg m.c./dobę), okazało się, że ich stosowanie w długim okresie jest niekorzystne. U pacjentów, przede wszystkim z bardziej zaawansowanym procesem chorobowym, występowały działania niepożądane, co spowodowało przerwanie tego badania [19]. Obecnie, zwłaszcza u osób z ryzykiem wystąpienia dysplazji nowotworowej w jelicie, zaleca się dawkę wynoszącą 15–20 mg/kg m.c./dobę i rozpoczęcie leczenia zaraz po rozpoznaniu schorzenia [15]. Terapię należy prowadzić bezterminowo; czasowym punktem krytycznym jest pojawienie się wskazań do przeszczepu wątroby. Wskazane jest jednoczesne podawanie cholestyraminy.

Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) obejmuje zarówno proste stłuszczenie wątroby (o różnym nasileniu), jak i NASH ze zmianami histopatologicznymi odpowiadającymi przewlekłemu zapaleniu tego narządu i przypominającymi typowe dla alkoholowej choroby wątroby.

W krajach rozwiniętych obserwuje się zwiększającą się częstość występowania NAFLD. Proste stłuszczenie wątroby dotyczy 16–20% populacji, występuje u 46% osób nadużywających alkoholu (u 96% otyłych alkoholiczków) i 76% osób z nadwagą [20]. Niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby rozpoznaje się u 11–15% pacjentów, u których wykonano biopsję wątroby w związku z podwyższoną aktywnością aminotransferaz; u około 20% osób z nadwagą i tylko 3% bez nadwagi [20]. Marskość wątroby rozwija się u 10% pacjentów z NASH, przy czym w praktyce klinicznej choroba ta, będąca już w fazie marskości, jest często rozpoznawana podczas pierwszego badania specjalistycznego [20]. Prawie u połowy pacjentów nie można określić czynnika ryzyka. Najczęściej do czynników ryzyka, poza nadwagą, zalicza się m.in.: cukrzycę, hiperlipidemię, stosowanie niektórych leków (w tym anty-HIV) oraz zabiegi chirurgiczne skracające jelito [20].

W patogenezie NASH wymienia się liczne czynniki, a nowsze badania wskazują na większą ich liczbę oraz na głębsze podłoże molekularne. Do najczęściej wymienianych należą: aktywacja przemiany tłuszczów z przyczyn egzogennych i endogennych, stres oksydacyjny (wolne rodniki), peroksydacja lipidów, nadmiar cytokin prozapalnych wyzwalanych jako efekt pobudzania wrodzonej i nabytej odpowiedzi odpornościowej, oporność na insulinę i inne elementy zespołu metabolicznego, czynniki genetyczne, zmiany w ekspresji mikro-RNA [20, 21].

Leczenie NASH jest kompleksowe [20]. Należy uwzględnić w nim takie elementy, jak zmniejszenie masy ciała, kontrolowanie cukrzycy i innych chorób współistniejących, a także różnego rodzaju, równoległe do powyższego, postępowanie farmakologiczne. Obejmuje ono dość obszerną listę leków, których zastosowanie nie przynosi jednak optymalnych wyników (m.in. pioglitazon, rosiglitazon, klofibraty, gemfibrozil, pochodne metioniny, witamina E, N-acetylocysteina, glukuranat betainy). Przeprowadzono i nadal prowadzi się badania nad skutecznością UDCA w tej chorobie.

Porównanie zmian aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), asparaginianowej (AspAT) i GGTP u osób stosujących UDCA przez 12 miesięcy w zwiększonej dawce 30 mg/kg m.c./dobę przedstawiono w badaniu przeprowadzonym u 126 pacjentów [22]. Normalizacja AlAT (przed rozpoczęciem terapii wszyscy pacjenci mieli aktywność AlAT powyżej 50 j.) wystąpiła w 25% przypadków wobec 5% w grupie otrzymującej placebo. Zmniejszenie aktywności tego enzymu, podobnie jak AspAT i GGTP, było znamienne statystycznie w porównaniu z placebo. Przeprowadzono również inne kontrolowane badanie u 137 pacjentów leczonych przez 18 miesięcy UDCA w dawce 23–28 mg/kg m.c./dobę, w którym porównywano histopatologiczne zmiany wątrobowe. Stwierdzono poprawę w zakresie zmniejszenia zapalenia śródzrakowego i zmniejszenia aktywności GGTP [23]. Badania porównawcze z zastosowaniem pentoksyfiliny i UDCA wskazały na korzystny wpływ jednoczesnego podawania tych preparatów (odpowiednio 1200 mg *pro die* i 13 mg/kg m.c./dobę) w zakresie zmniejszenia aktywności AlAT, stężenia ferrytyny i zmian histopatologicznych w zaawansowanych przypadkach NASH [24].

Uzyskane wyniki nie są jednoznaczne. Kwas ursodeoksycholowy, zwłaszcza w większych niż standardowe dawkach, łagodzi zmiany występujące w NASH, co być może będzie bardziej widoczne po połączeniu tego leku z innymi preparatami.

Jak wynika z przedstawionych danych, UDCA jest podstawowym lekiem w terapii PBC, natomiast w PSC i NASH ma pomocnicze znaczenie terapeutyczne. Przewodzone są dalsze badania nad uściśleniem wskazań

do jego stosowania w tych dwóch chorobach, które zgodnie ze współczesną wiedzą wymagają postępowania kompleksowego.

Piśmiennictwo

1. Paumgartner GR, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 67-81.
2. Leuschner U, Leuschner M, Sieratzki J, et al. 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.
3. Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, et al. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987; 1: 834-836.
4. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic application. *Clin Sci (London)* 2011; 121: 523-544.
5. www.medline. Drug Bank. Open Data Drug Target. Database. Updated Febr 14, 2012.
6. Amaral JD, Castro RE, Sola S, et al. p53 is a key molecular target of ursodeoxycholic acid. *J Biol Chem* 2007; 282: 34250-34259.
7. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. AASLD Practice Guidelines: primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308.
8. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver disease. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267.
9. 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: 830-835.
10. 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: 884-890.
11. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006; 130: 715-720.
12. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 871-877.
13. Jorgensen RA, Dickson ER, Hofmann AF, et al. Characterization of patients with a complex biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995; 36: 935-938.
14. Chen L, Borozan I, Milkiewicz P, et al. Gene expression profiling of early primary biliary cirrhosis: possible insights into the mechanisms of action of ursodeoxycholic acid. *Liver Intern* 2008; 28: 997-1010.
15. Flörkemeier V. Cholestatic liver disease. Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg 2009.
16. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-678.
17. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med* 1997; 336: 691-695.

18. 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: 1464-1472.
19. Lindor KD, Enders FB, Schmoll JA, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis (Abstract). *Hepatology* 2008; 48: 378A.
20. Leuschner U. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg 2010.
21. Ferreira DM, Borralho PM, Machado MV, et al. MIR-34/SIRT 1 in NAFLD patients and targeting by ursodeoxycholic acid in rat liver. *Hepatology* 2011; 54 Suppl: 1173A, Abstract 1723.
22. Ratziu V, De Ledinghen V, Oberti F, et al. A multicentric double-blind, randomised-controlled trial (RCT) of high dose ursodeoxycholic acid in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *J Hepatol* 2009; 50 Suppl 1: S21.
23. Leuschner UE, Lindenthal B, Hermann AG, et al. High dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52: 472-479.
24. Copaci I, Mindrut E, Mieu L, et al. Can disease progression in nonalcoholic steatohepatitis be stopped? *J Hepatol* 2009; 50 Suppl 1: S358, Abstract 987.