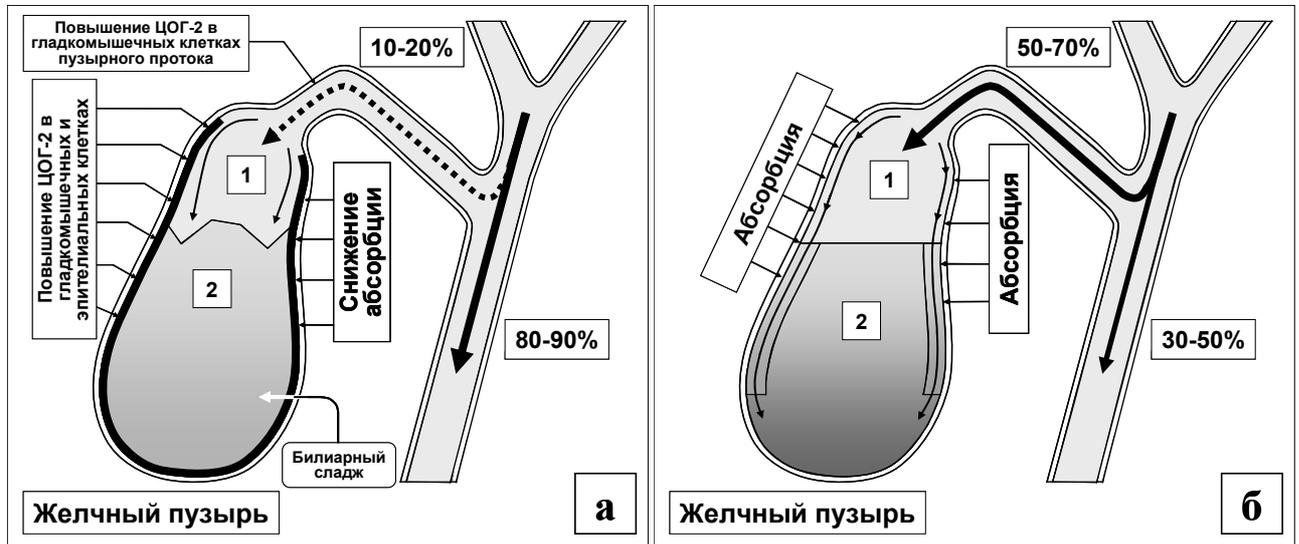


Патогенетическое лечение функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди (Е1, Е2 и Е3), функциональной диспепсии (В1а и В1b) и заболеваний желчевыводящих путей с использованием комбинации целекоксиб и урсодезоксихолевой кислоты

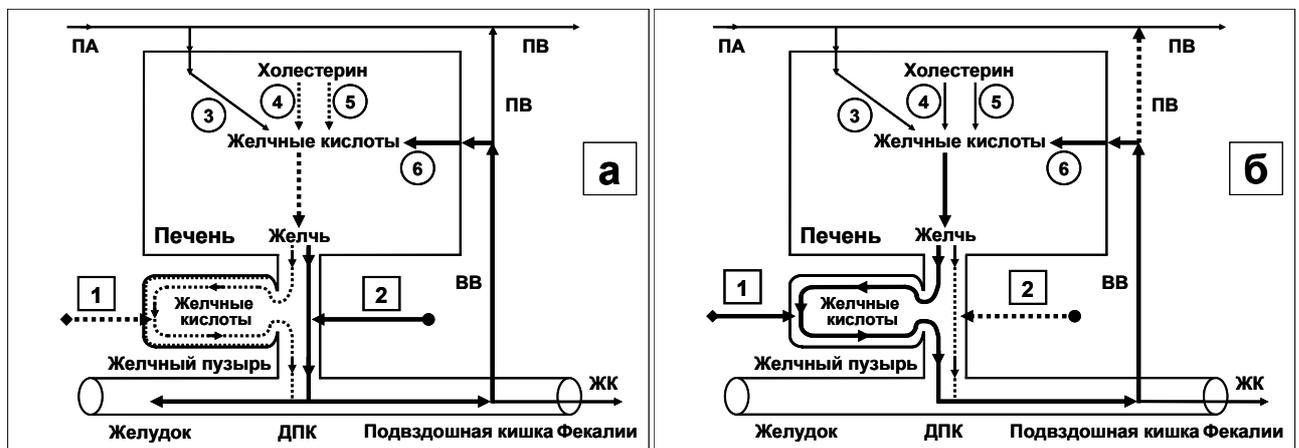
1. Лечение дисфункции желчного пузыря (ДЖП) по гипомоторному типу (с болевым синдромом) и с целью профилактики хронического некалькулезного холецистита – Целекоксиб – по 100 мг 2 раза в день после еды – 5-7 дней, после чего Урсодезоксихолевая кислота – по 750 мг 1 раз в день на ночь – 2 недели. Эффективность – 95%.
2. Лечение хронического некалькулезного холецистита (ХНХ) (с болевым синдромом) и с целью профилактики хронического некалькулезного холецистита с билиарным сладжем, атрофического гастрита антрального отдела желудка (дуоденогастральный рефлюкс), хронического билиарного панкреатита (билиопанкреатический рефлюкс) и хронического спастического панкреатита (III панкреатический тип дисфункции сфинктера Одди) – Целекоксиб – по 100 мг 2 раза в день после еды – 5-7 дней, после чего Урсодезоксихолевая кислота – по 750 мг 1 раз в день на ночь – 1 месяц. Эффективность – 95%.
3. Лечение хронического некалькулезного холецистита (ХНХ) с билиарным сладжем (с болевым синдромом) и с целью профилактики хронического калькулезного холецистита, атрофического гастрита антрального отдела желудка (дуоденогастральный рефлюкс), хронического билиарного панкреатита (билиопанкреатический рефлюкс) и хронического спастического панкреатита (III панкреатический тип дисфункции сфинктера Одди) – Целекоксиб – по 100 мг 2 раза в день после еды – 5-7 дней, после чего Урсодезоксихолевая кислота – по 750 мг 1 раз в день на ночь – 2 месяца. Эффективность – 95%.
4. Лечение хронического калькулезного холецистита (ХКХ) (с болевым синдромом) и с целью профилактики острого калькулезного холецистита, атрофического гастрита антрального отдела желудка (дуоденогастральный рефлюкс), хронического билиарного панкреатита (билиопанкреатический рефлюкс) и хронического спастического панкреатита (III панкреатический тип дисфункции сфинктера Одди) – Целекоксиб – по 100 мг 2 раза в день после еды – 5-7 дней, после чего Урсодезоксихолевая кислота – по 750 мг 1 раз в день на ночь – 3 месяца. Предполагаемая эффективность – 90-95%.
5. Лечение больных с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС – дисфункция или недостаточность сфинктера Одди) (с болевым синдромом) и с целью профилактики холедохолитиаза, атрофического гастрита антрального отдела желудка (дуоденогастральный рефлюкс), хронического билиарного панкреатита (билиопанкреатический рефлюкс) и хронического спастического панкреатита (III панкреатический тип дисфункции сфинктера Одди) – Целекоксиб – по 100 мг 2 раза в день после еды – 5-7 дней, после чего Урсодезоксихолевая кислота – по 750 мг 1 раз в день на ночь – 2 месяца. Предполагаемая эффективность – 90-95%.
6. Лечение атрофического гастрита антрального отдела желудка (дуоденогастральный рефлюкс, реактивный гастрит или желчный гастрит) – Целекоксиб – по 100 мг 2 раза в день после еды – 5 дней, после чего Урсодезоксихолевая кислота – по 750 мг 1 раз в день на ночь – 2 недели. Предполагаемая эффективность – 90-95%.
7. Лечение хронического билиарного панкреатита (билиопанкреатический рефлюкс) и хронического спастического панкреатита (III панкреатический тип дисфункции сфинктера Одди) – дополнительно к базовой схеме лечения – Целекоксиб – по 100 мг 2 раза в день после еды – 7-10 дней и Урсодезоксихолевая кислота – по 750 мг 1 раз в день на ночь – 1 месяц. Предполагаемая эффективность – 90-95%.

Патогенетическая коррекция метаболических и морфо-функциональных нарушений в желчном пузыре и печени у больных дисфункцией желчного пузыря (ДЖП) позволяет снизить риск возникновения хронического некалькулезного холецистита (ХНХ), у больных хроническим некалькулезным холециститом без билиарного сладжа снизить риск возникновения хронического некалькулезного холецистита с билиарным сладжем (ХНХ с БС), у больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем позволяет снизить риск образования желчных камней в желчном пузыре (рис. 41, 42, 43, 44), у больных хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) позволяет снизить риск возникновения острого калькулезного холецистита (ОКХ), у больных с постхолецистэктомическим синдромом позволяет снизить риск развития холедохолитиаза.

Все это позволяет остановить рост заболеваемости, уменьшить количество у больных дисфункцией желчного пузыря, хроническим некалькулезным холециститом, хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем, хроническим калькулезным холециститом и острым калькулезным холециститом на 30-40%, и улучшить качество жизни больных после перенесенной холецистэктомии.



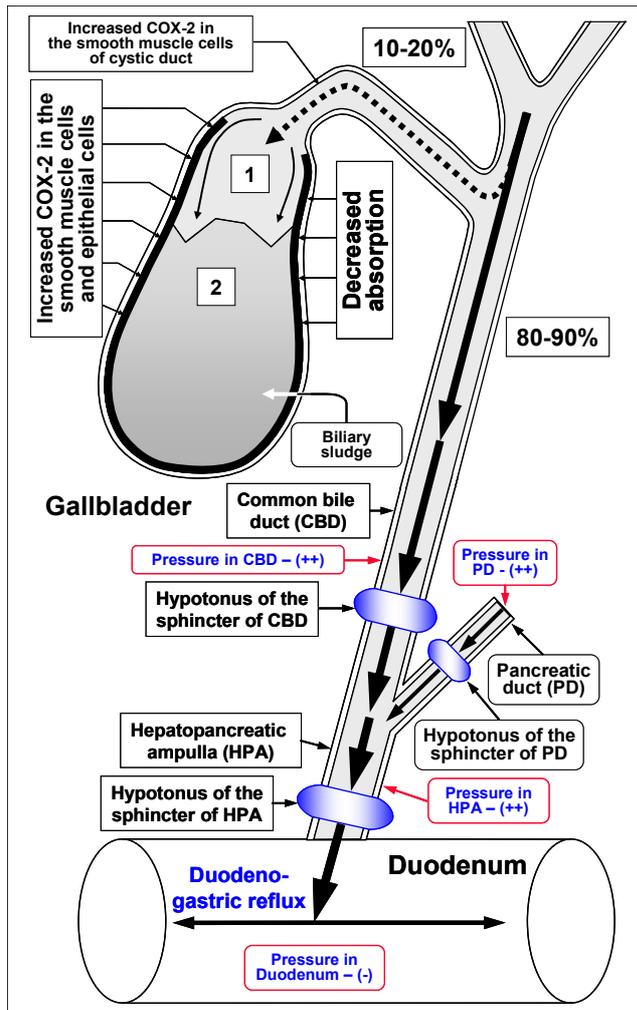
**Рис. 41. “Активный” и “пассивный” пассаж печеночной желчи** в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку у больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем до (а) и после (б) лечения препаратами Целекоксиб и Урсодезоксиголевая кислота. 1 – печеночная желчь; 2 – пузырная желчь.



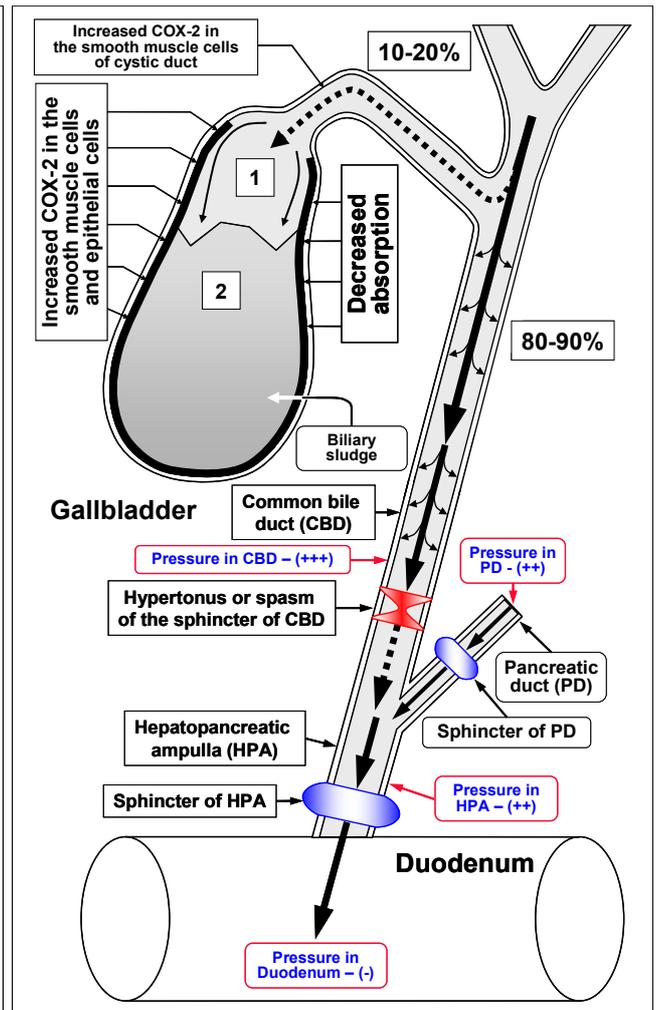
**Рис. 42. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот** у больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем до (а) и после (б) лечения препаратами Целекоксиб и Урсодезоксиголевая кислота.

1 – пузырно-зависимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 2 – пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 3 – поступление желчных кислот в печень по печеночной артерии; 4 – синтез холевой кислоты; 5 – синтез хенодезоксихолевой кислоты; 6 – поступление желчных кислот в печень по воротной вене.

ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЖК – желчные кислоты.



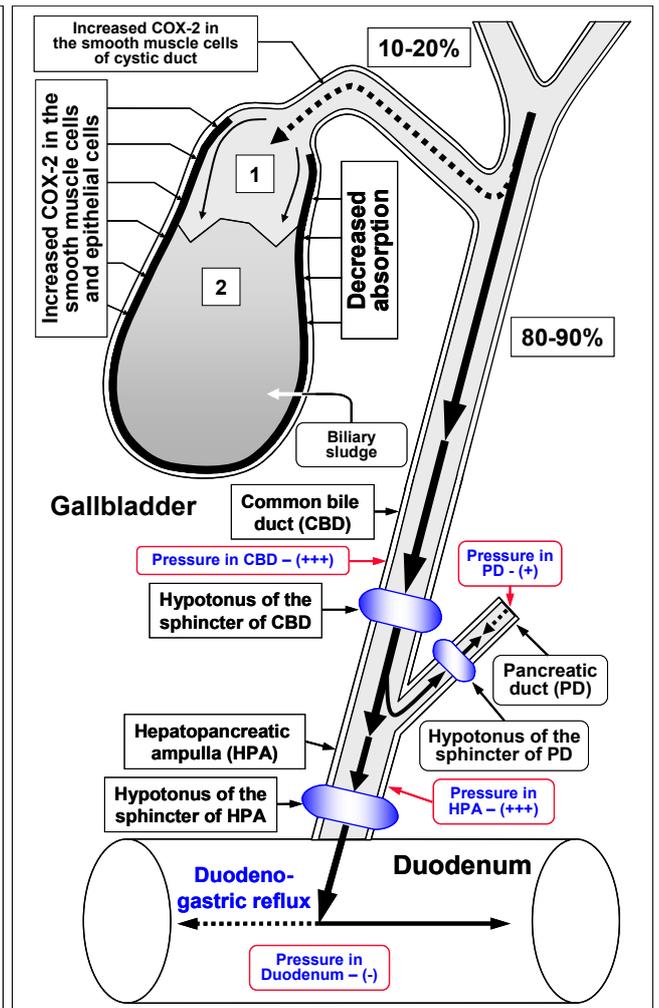
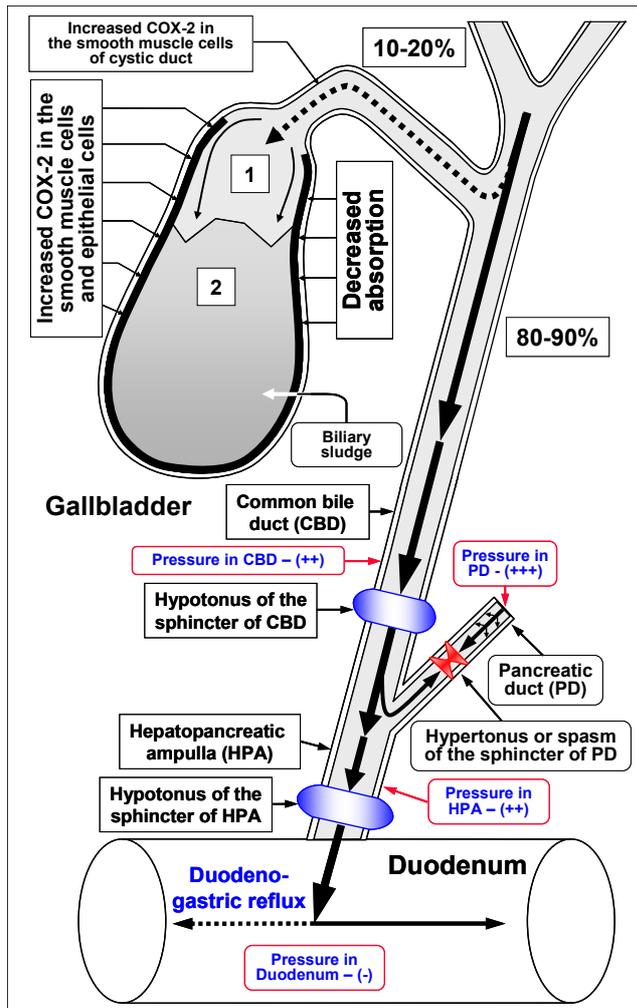
**Рис. 41а.** Пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и в просвет ДПК у больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем, недостаточностью сфинктера Одди и дуоденогастральным желчным рефлюксом (хронический желчный гастрит). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.



**Рис. 41б.** Пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и в просвет ДПК у больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем и III билиарным типом дисфункции сфинктера Одди (гипертонус сфинктера общего желчного протока). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

**Целекоксиб** – селективный ингибитор ЦОГ-2, ингибируя активность ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках стенки желчного пузыря и пузырного протока, способствует устранению болевого синдрома в течение 3-5 дней, восстановлению эвакуаторной функции желчного пузыря и пузырно-зависимого выведения билиарного холестерина, “активного” и “пассивного” пассажа печеночной желчи в желчный пузырь и снижению пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот, билиарного холестерина и билирубина.

**Целекоксиб** – селективный ингибитор ЦОГ-2, ингибируя активность ЦОГ-2 в эпителиальных клетках стенки желчного пузыря, способствует снижению секреции гликопротеинового муцина в просвет желчного пузыря, концентрации гликопротеинового муцина в пузырной желчи и вязкости пузырной желчи, что предупреждает формирование билиарного сладжа.



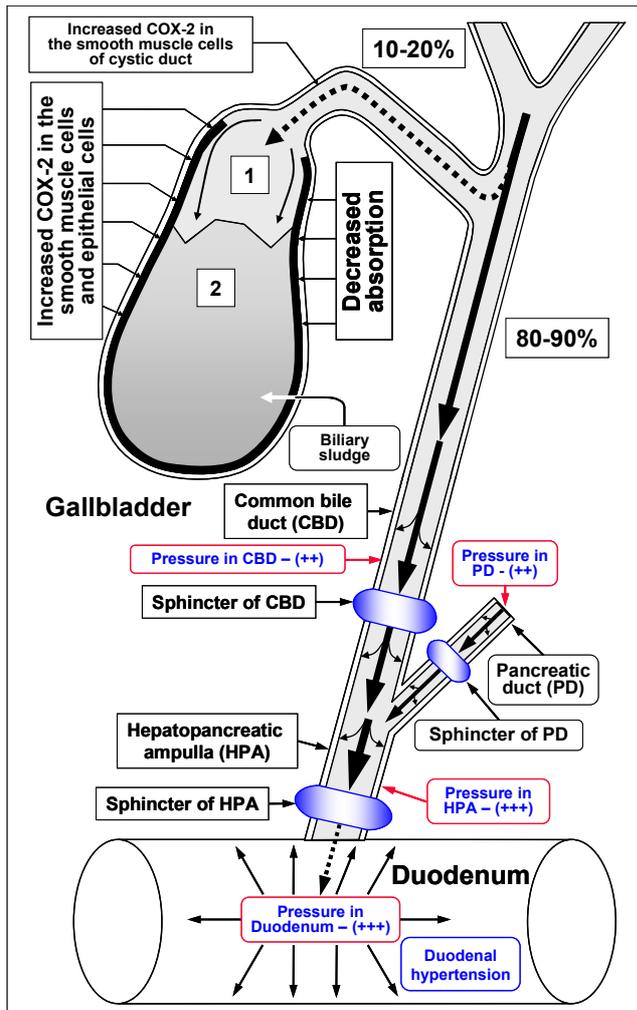
**Рис. 41в.** Пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и в просвет ДПК у больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем и III панкреатическим типом дисфункции сфинктера Одди (хронический спастический панкреатит). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

**Рис. 41г.** Пассивный пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем и билиарно-панкреатическим рефлюксом (хронический билиарный панкреатит). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

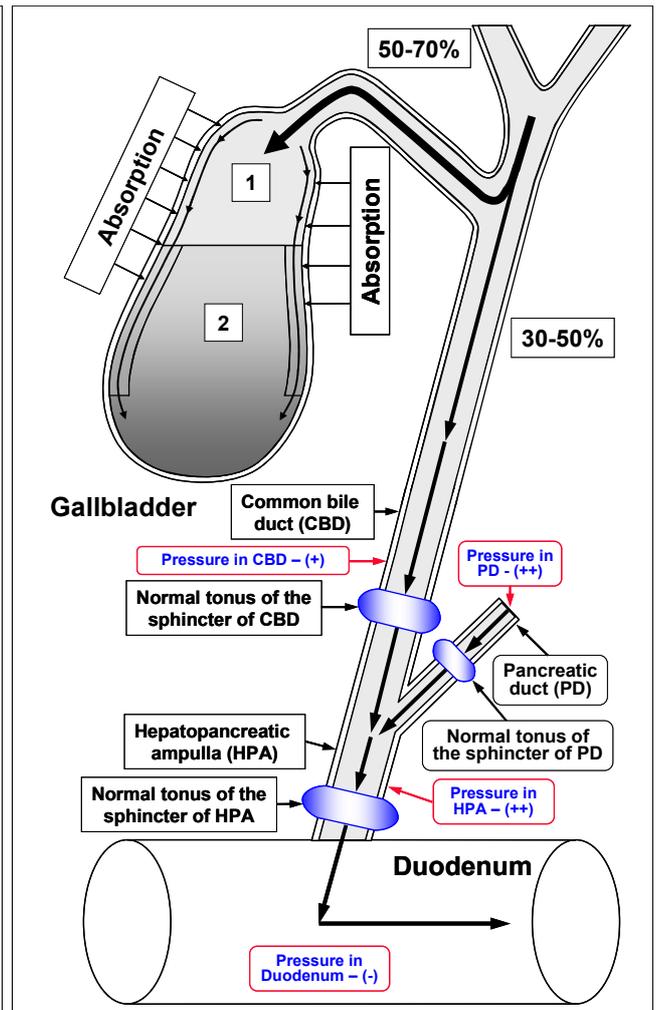
**Сниженная активность ЦОГ-2 в эпителиальных клетках стенки** желчного пузыря помогает восстанавливать абсорбционную функцию желчного пузыря (абсорбцию воды и билиарного холестерина из фосфолипидных везикул, что способствует увеличению концентрации желчных кислот и уменьшению концентрации билиарного холестерина в пузырной желчи.

**Урсодезоксихолевая кислота** – гидрофильная гепатозащитная желчная кислота способствует растворению кристаллов моногидрата холестерина в желчном пузыре, снижению литогенности пузырной и печеночной желчи, разрешению хронического “мягкого” внутрипеченочного холестаза (т.е. способствует восстановлению накопительно-выделительной функции печени) (1-66).

**Целекоксиб и Урсодезоксихолевая кислота**, патогенетически блокируя основные механизмы образования желчных камней, способствуют элиминации билиарного сладжа в 100% случаях и снижают риск повторного образования билиарного сладжа и, соответственно, уменьшают риск образования желчных камней в желчном пузыре (1-66).



**Рис. 41д.** Пасса́ж печеночной желчи в желчный пузырь и в просвет ДПК у больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем и синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (повышение давления в ДПК). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.



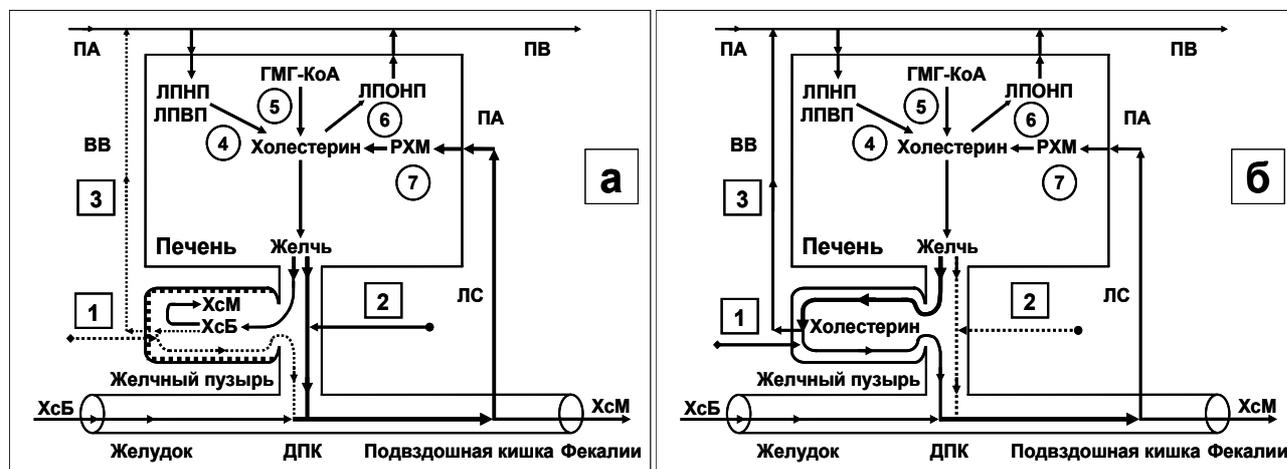
**Рис. 41е.** Пасса́ж печеночной желчи в желчный пузырь и в просвет ДПК у больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем после лечения препаратами **целекоксиб** и **урсодезоксихолевой кислоты** (нормальная функция сфинктера Одди). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = концентрированная пузырная желчь.

**Целекоксиб** – селективный ингибитор ЦОГ-2, ингибируя активность ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках желчевыводящих протоков и сфинктера Одди, способствует устранению болевого синдрома в течение 3-5 дней и восстановлению пассажа печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку.

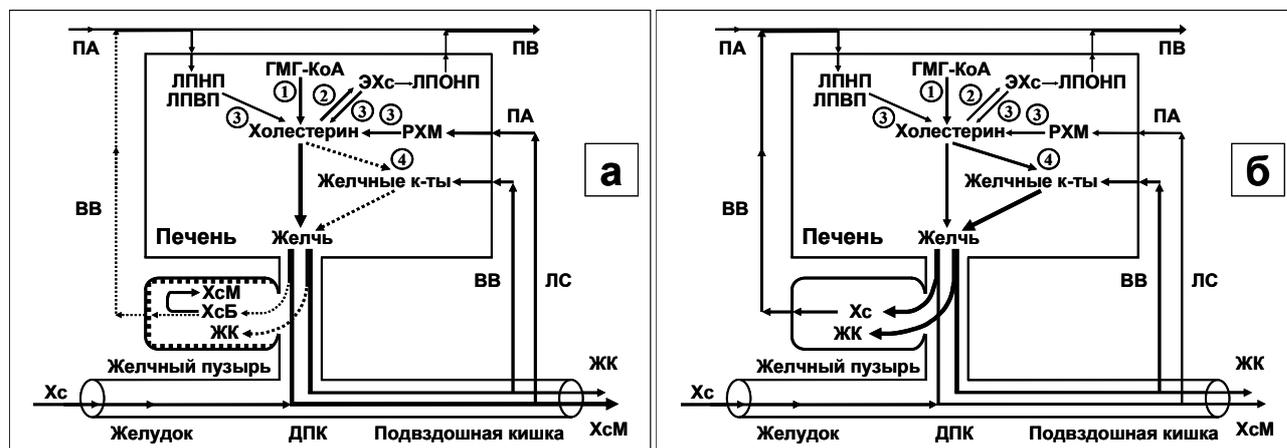
**Целекоксиб** – селективный ингибитор ЦОГ-2, ингибируя активность ЦОГ-2 в эпителиальных клетках желчевыводящих протоков, способствует снижению секреции гликопротеинового муцина в просвет желчевыводящих протоков, концентрации гликопротеинового муцина в печеночной желчи и вязкости печеночной желчи, что предупреждает формирование билиарного сладжа и желчных камней в желчевыводящих протоках.

Сниженная активность ЦОГ-2 в эпителиальных и гладкомышечных клетках желчевыводящих протоков помогает уменьшить риск развития холедохолитиаза.

**Урсодезоксихолевая кислота** – гидрофильная гепатозащитная желчная кислота способствует растворению кристаллов моногидрата холестерина в **желчевыводящих протоках**, снижению литогенности печеночной желчи, разрешению хронического “мягкого” внутривнутрипеченочного холестаза (т.е. способствует восстановлению накопительно-выделительной функции печени) и у части больных способствует растворению билиарного сладжа в **желчевыводящих протоках (1-66)**.



**Рис. 43. Обмен холестерина** у больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем **до (а)** и **после (б)** лечения препаратами **Целекоксиб** и **Урсодезоксихолевая кислота**. **1** – пузырьно-зависимый выход билиарного холестерина; **2** – пузырьно-независимый выход билиарного холестерина; **3** – пузырьно-печеночная циркуляция абсорбированного билиарного холестерина; **4** – гидролиз эфиров холестерина; **5** – биосинтез холестерина; **6** – синтез эфиров холестерина; **7** – гидролиз эфиров холестерина. **ХсБ** – холестерин безводный; **ХсМ** – моногидрат холестерина; **ПА** – печеночная артерия; **ПВ** – печеночная вена; **ВВ** – воротная вена; **ЛС** – лимфатические сосуды.



**Рис. 44. Обмен холестерина и желчных кислот** у больных хроническим некалькулезным холециститом с билиарным сладжем **до (а)** и **после (б)** лечения препаратами **Целекоксиб** и **Урсодезоксихолевая кислота**. **1** – биосинтез холестерина; **2** – синтез эфиров холестерина; **3** – гидролиз эфиров холестерина; **4** – биосинтез желчных кислот. **РХМ** – ремнантные хиломикроны; **ЖК** – желчные кислоты; **ХсБ** – холестерин безводный; **ХсМ** – моногидрат холестерина; **ПА** – печеночная артерия; **ПВ** – печеночная вена; **ВВ** – воротная вена; **ЛС** – лимфатические сосуды.

**Урсодезоксихолевая кислота** – гидрофильная гепатозащитная желчная кислота, снижая агрессивные свойства желчи, препятствует развитию **хронического атрофического гастрита антрального отдела желудка** (дуоденогастральный рефлюкс, реактивный гастрит или желчный гастрит), **хронического билиарного панкреатита** (билиопанкреатический рефлюкс) и **хронического спастического панкреатита** (III панкреатический тип дисфункции сфинктера Одди) (1-66).

**Целекоксиб и Урсодезоксихолевая кислота**, патогенетически блокируя основные механизмы образования желчных камней, способствуют профилактике образования желчных камней в **желчевыводящих протоках** и снижают риск развития холедохолитиаза и билиарного панкреатита (1-66).

### Внимание!!! Информация для больных:

Перед использованием представленных схем лечения убедительная просьба посмотреть противопоказания (см. ниже) и побочные эффекты при применении фармакологических препаратов **Целекоксиб, Урсодезоксихолевой кислоты**, и получить разрешение у вашего лечащего врача.

### Противопоказания для применения Целекоксиба:

- аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм) на прием ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в анамнезе);
- III триместр беременности;
- известная повышенная чувствительность к сульфонидам;
- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

### Противопоказания для применения Урсодезоксихолевой кислоты:

- повышенная чувствительность к препарату;
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков;
- неспецифический язвенный колит;
- болезнь Крона.

Сайт не несет юридической ответственности за использование представленных схем лечения без согласования с лечащим врачом.

### Список литературы

- Целекоксиб (Celecoxib) и Урсодезоксихолевая кислота (ursodeoxycholic acid):**
1. **Chen XW, Cai JT.** The impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib on the formation of cholesterol gallstone. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2003; **42(11)**: 797-799.
  2. **Joshi GP.** Valdecoxib for the management of chronic and acute pain. *Expert Rev Neurother.* 2005; **5(1)**: 11-24.
  3. **Jayr C.** Analgesic effects of cyclooxygenase 2 inhibitors. *Bull Cancer.* 2004; **91 (Suppl 2)**: S125-S131.
  4. **Kumar A, Deed JS, Bhasin B, Kumar A, Thomas S.** Comparison of the effect of diclofenac with hyoscine-N-butylbromide in the symptomatic treatment of acute biliary colic. *ANZ J Surg.* 2004; **74(7)**: 573-576.
  5. **Matheson AJ, Figgitt DP.** Rofecoxib: a review of its use in the management of osteoarthritis, acute pain and rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2001; **61(6)**: 833-865.
  6. **Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimidis J, Markantas A, Garyfallos A.** Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 1997; **113(1)**: 225-231.
  7. **Añez MS, Martínez D, Pacheco JL, González H, Rivera J, Pelaschier E, Uzcátegui L, Romero MD, Molina Z, Roditti de Montilla M. et al.** Indomethacin in the treatment of acute cholecystitis and biliary colic. *G E N.* 1991; **45(1)**: 32-37.
  8. **Goldman G, Kahn PJ, Alon R, Wiznitzer T.** Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitor. *Dig Dis Sci.* 1989; **34(6)**: 809-811.
  9. **Kaminski DL, Deshpande Y, Thomas L, Qualy J, Blank W.** Effect of oral ibuprofen on formation of prostaglandins E and F by human gallbladder muscle and mucosa. *Dig Dis Sci.* 1985; **30(10)**: 933-940.
  10. **Ikegami T, Matsuzaki Y, Fukushima S, Shoda J, Olivier JL, Bouscarel B, Tanaka N.** Suppressive effect of ursodeoxycholic acid on type IIA phospholipase A2 expression in HepG2 cells. *Hepatology.* 2005; **41(4)**: 896-905.
  11. **Kano M, Shoda J, Irimura T, Ueda T, Iwasaki R, Urasaki T, Kawauchi Y, Asano T, Matsuzaki Y, Tanaka N.** Effects of long-term ursodeoxycholate administration on expression levels of secretory low-molecular-weight phospholipases A2 and mucin genes in gallbladders and biliary composition in patients with multiple cholesterol stones. *Hepatology.* 1998; **28(2)**: 302-313.
  12. **Guarino MP, Carotti S, Morini S, Perrone G, Behar J, Altomare A, Alloni R, Caviglia R, Emerenziani S, Rabitti C, Cicala M.** Decreased number of activated macrophages in gallbladder muscle layer of cholesterol gallstone patients following ursodeoxycholic acid. *Gut.* 2008; **57(12)**: 1740-1741.

13. **Carotti S**, Guarino MP, Cicala M, Perrone G, Alloni R, Segreto F, Rabitti C, Morini S. **Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients.** *Neurogastroenterol Motil.* 2010; **22(8)**: 866-873.
14. **Mizuno S**, Tazuma S, Kajiyama G. **Stabilization of biliary lipid particles by ursodeoxycholic acid. Prolonged nucleation time in human gallbladder bile.** *Dig Dis Sci.* 1993; **38(4)**: 684-693.
15. **Tazuma S**, Sasaki H, Mizuno S, Sagawa H, Hashiba S, Horiuchi I, Kajiyama G. **Effect of ursodeoxycholic acid administration on nucleation time in human gallbladder bile.** *Gastroenterology.* 1989; **97(1)**: 173-178.
16. **Jüngst C**, Sreejayan N, Zündt B, Müller I, Spelsberg FW, Hüttl TP, Kullak-Ublick GA, del Pozo R, Jüngst D, von Ritter C. **Ursodeoxycholic acid reduces lipid peroxidation and mucin secretagogue activity in gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones.** *Eur J Clin Invest.* 2008; **38(9)**: 634-639.
17. **Fischer S**, Müller I, Zündt BZ, Jüngst C, Meyer G, Jüngst D. **Ursodeoxycholic acid decreases viscosity and sedimentable fractions of gallbladder bile in patients with cholesterol gallstones.** *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; **16(3)**: 305-311.
18. **Sauter GH**, Thiessen K, Parhofer KG, Jüngst C, Fischer S, Jüngst D. **Effects of ursodeoxycholic acid on synthesis of cholesterol and bile acids in healthy subjects.** *Digestion.* 2004; **70(2)**: 79-83.
19. **Fahey DA**, Carey MC, Donovan JM. **Bile acid/phosphatidylcholine interactions in mixed monomolecular layers: differences in condensation effects but not interfacial orientation between hydrophobic and hydrophilic bile acid species.** *Biochemistry.* 1995; **34(34)**: 10886-10897.
20. **Guarino MP**, Carotti S, Sarzano M, Alloni R, Vanni M, Grosso M, Sironi G, Maffettone PL, Cicala M. **Short-term ursodeoxycholic acid treatment improves gallbladder bile turnover in gallstone patients: a randomized trial.** *Neurogastroenterol Motil.* 2005; **17(5)**: 680-686.
21. **Guarino MP**, Cong P, Cicala M, Alloni R, Carotti S, Behar J. **Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones.** *Gut.* 2007; **56(6)**: 815-820.
22. **Mas MR**, Comert B, Mas N, Yamanel L, Ozotuk H, Tasci I, Jazrawi RP. **Effects of long term hydrophilic bile acid therapy on in vitro contraction of gallbladder muscle strips in patients with cholesterol gallstones.** *World J Gastroenterol.* 2007; **13(32)**: 4336-4339.
23. **Colecchia A**, Mazzella G, Sandri L, Azzaroli F, Magliuolo M, Simoni P, Bacchi-Reggiani ML, Roda E, Festi D. **Ursodeoxycholic acid improves gastrointestinal motility defects in gallstone patients.** *World J Gastroenterol.* 2006; **12(33)**: 5336-5343.
24. **Xiao ZL**, Biancani P, Carey MC, Behar J. **Hydrophilic but not hydrophobic bile acids prevent gallbladder muscle dysfunction in acute cholecystitis.** *Hepatology.* 2003; **37(6)**: 1442-1450.
25. **van de Heijning BJ**, van de Meeberg PC, Portincasa P, Doornewaard H, Hoebbers FJ, van Erpecum KJ, Vanberge-Henegouwen GP. **Effects of ursodeoxycholic acid therapy on in vitro gallbladder contractility in patients with cholesterol gallstones.** *Dig Dis Sci.* 1999; **44(1)**: 190-196.
26. **Mendez-Sanchez N**, Brink MA, Paigen B, Carey MC. **Ursodeoxycholic acid and cholesterol induce enterohepatic cycling of bilirubin in rodents.** *Gastroenterology.* 1998; **115(3)**: 722-732.
27. **Beuers U**. **Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis.** *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006; **3(6)**: 318-328.
28. **Pemberton PW**, Aboutwerat A, Smith A, Warnes TW. **Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis improves glutathione status but fails to reduce lipid peroxidation.** *Redox Rep.* 2006; **11(3)**: 117-123.
29. **Jeong HJ**, Kim CG. **Pretreatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) as a novel pharmacological intervention in hepatobiliary scintigraphy.** *Yonsei Med J.* 2005; **46(3)**: 394-398.
30. **Lukivskaya OY**, Maskevich AA, Buko VU. **Effect of ursodeoxycholic acid on prostaglandin metabolism and microsomal membranes in alcoholic fatty liver.** *Alcohol.* 2001; **25(2)**: 99-105.
31. **Bouscarel B**, Ceryak S, Robins SJ, Fromm H. **Studies on the mechanism of the ursodeoxycholic acid-induced increase in hepatic low-density lipoprotein binding.** *Lipids.* 1995; **30(7)**: 607-617.
32. **Bomzon A**, Ljubuncic P. **Ursodeoxycholic acid and in vitro vasoactivity of hydrophobic bile acids.** *Dig Dis Sci.* 2001; **46(9)**: 2017-2024.
33. **Ljubuncic P**, Said O, Ehrlich Y, Meddings JB, Shaffer EA, Bomzon A. **On the in vitro vasoactivity of bile acids.** *Br J Pharmacol.* 2000; **131(3)**: 387-398.
34. **Sinisalo J**, Vanhanen H, Pajunen P, Vapaatalo H, Nieminen MS. **Ursodeoxycholic acid and endothelial-dependent, nitric oxide-independent vasodilatation of forearm resistance arteries in patients with coronary heart disease.** *Br J Clin Pharmacol.* 1999; **47(6)**: 661-665.
35. **Pak JM**, Adeagbo AS, Triggle CR, Shaffer EA, Lee SS. **Mechanism of bile salt vasoactivity: dependence on calcium channels in vascular smooth muscle.** *Br J Pharmacol.* 1994; **112(4)**: 1209-1215.
36. **Ohtake M**, Sandoh N, Sakaguchi T, Tsukada K, Hatakeyama K. **Enhancement of portal blood flow by ursodeoxycholic acid in partially hepatectomized rats.** *Surg Today.* 1996; **26(2)**: 142-144.
37. **Bomzon A**, Ljubuncic P. **Bile acids as endogenous vasodilators?** *Biochem Pharmacol.* 1995; **49(5)**: 581-589.
38. **Pak JM**, Lee SS. **Vasoactive effects of bile salts in cirrhotic rats: in vivo and in vitro studies.** *Hepatology.* 1993; **18(5)**: 1175-1181.
39. **Benedetti A**, Alvaro D, Bassotti C, Gigliozzi A, Ferretti G, La Rosa T, Di Sario A, Baiocchi L, Jezequel AM. **Cytotoxicity of bile salts against biliary epithelium: a study in isolated bile ductule fragments and isolated perfused rat liver.** *Hepatology.* 1997; **26(1)**: 9-21.
40. **Itoh S**, Kono M, Akimoto T. **Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports.** *Clin Exp Dermatol.* 2007; **32(4)**: 398-400.
41. **Günsar C**, Melek M, Karaca I, Sencan A, Mir E, Ortaç R, Canan O. **The biochemical and histopathological effects of ursodeoxycholic acid and metronidazole on total parenteral nutrition-associated hepatic dysfunction: an experimental study.** *Hepatogastroenterology.* 2002; **49(44)**: 497-500.

42. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, Matsuzaki Y, Shoda J, Tanaka N, Osuga T. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999; **30(1)**: 6-13.
43. Okoro N, Patel A, Goldstein M, Narahari N, Cai Q. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2008; **68(1)**: 69-74.
44. Guma C, Viola L, Apestegui C, Pinchuk L, Groppa J, Michelini J, Martínez B, Bolaños R, Toselli L. Therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in persistent gallbladder lithiasis and persistent biliary sludge: preliminary results of a multicenter experience. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1994; **24(4)**: 233-237.
45. Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Pugés A, Valderrama R. Occult microlithiasis in «idiopathic» acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*. 1991; **101(6)**: 1701-1709.
46. Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F, Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol*. 2000; **95(7)**: 1702-1707.
47. Borda F, Oquiñena S, Borobio E, Vila J, Frauca A, Martínez B. Is pre-operative treatment with ursodeoxycholic acid useful in reducing relapses in acute biliary pancreatitis? *An Sist Sanit Navar*. 2003; **26(2)**: 225-229.
48. Okazaki K. Therapy for chronic pancreatitis and the prognosis. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2004; **93(1)**: 45-50.
49. Saraswat VA, Sharma BC, Agarwal DK, Kumar R, Negi TS, Tandon RK. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; **19(10)**: 1206-1211.
50. Venneman NG, van Berge-Henegouwen GP, van Erpecum KJ. Pharmacological manipulation of biliary water and lipids: potential consequences for prevention of acute biliary pancreatitis. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005; **5(2)**: 193-198.
51. Venneman NG, van Erpecum KJ. Gallstone disease: Primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; **20(6)**: 1063-1073.
52. Tsubakio K, Kiriya K, Matsushima N, Taniguchi M, Shizusawa T, Katoh T, Manabe N, Yabu M, Kanayama Y, Himeno S. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern Med*. 2002; **41(12)**: 1142-1146.
53. Okazaki K. Ursodeoxycholic acid as an alternative therapy for autoimmune pancreatitis. *Intern Med*. 2002; **41(12)**: 1082-1083.
54. Scarpa PJ, Cappell MS. Treatment with ursodeoxycholic acid of bile reflux gastritis after cholecystectomy. *J Clin Gastroenterol* 1991; **13(5)**: 601-603.
55. Realini S, Reiner M, Frigerio G. Treatment of dyspeptic disorders, lithiasis and biliary dyskinesia with ursodeoxycholic acid. Analysis of a controlled multicenter study. *Schweiz Med Wochenschr*. 1980; **110(22)**: 879-880.
56. Alvisi V, Tralli M, Loponte A, D'Ambrosi A, Pavani F, Ruina M. Ursodeoxycholic acid in the treatment of dyspeptic-painful disorders of biliary origin: report of a controlled multicenter study. *Clin Ter*. 1982; **100(1)**: 21-33.
57. Stefaniwsky AB, Tint GS, Speck J, Shefer S, Salen G. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1985; **89(5)**: 1000-1004.
58. Pazzi P, Stabellini G. Effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on biliary dyspepsia in patients without gallstones. *Cur Ther Res* 1985; **37**: 685-690.
59. Rosman AS. Efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in treating bile reflux gastritis. *Gastroenterology*. 1987; **92(1)**: 269-272.
60. Scalia S, Pazzi P, Stabellini G, Guarneri M. HPLC assay of conjugated bile acids in gastric juice during ursodeoxycholic acid (Deursil) therapy of bile reflux gastritis. *J Pharm Biomed Anal*. 1988; **6(6-8)**: 911-917.
61. Pazzi P, Scalia S, Stabellini G. Bile reflux gastritis in patients without prior gastric surgery: Therapeutic effects of ursodeoxycholic acid. *Cur Ther Res* 1989; **45**: 476-680.
62. Scarpa PJ, Cappell MS, Chen WY, Liao WC. Treatment with ursodeoxycholic acid of bile reflux gastritis after cholecystectomy. *J Clin Gastroenterol*. 1991; **13(5)**: 601-603.
63. Mathai E, Arora A, Cafferkey M, Keane CT, O'Morain C. The effect of bile acids on the growth and adherence of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991; **5(6)**: 653-658.
64. Piepoli AL, Caroppo R, Armentano R, Caruso ML, Guerra V, Maselli MA. Tauroursodeoxycholic acid reduces damaging effects of taurodeoxycholic acid on fundus gastric mucosa. *Arch Physiol Biochem*. 2002; **110(3)**: 197-202.
65. Ozkaya M, Erten A, Sahin I, Engin B, Ciftçi A, Cakal E, Caydere M, Demirbaş B, Ustün H. The effect of ursodeoxycholic acid treatment on epidermal growth factor in patients with bile reflux gastritis. *Turk J Gastroenterol* 2002; **13(4)**: 198-202.
66. Thao TD, Ryu HC, Yoo SH, Rhee DK. Antibacterial and anti-atrophic effects of a highly soluble, acid stable ursodeoxycholic acid (UDCA) formula in *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Biochem Pharmacol*. 2008; **75(11)**: 2135-2146.