

СТАТИНЫ И УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА: СОТРУДНИЧЕСТВО ИЛИ НЕЙТРАЛИТЕТ?

И.Н. Григорьева^{1,2*}, Ю.М. Поздняков³

¹ Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН. 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет. 630099, Новосибирск, Красный проспект, 52

³ Московский областной кардиологический центр. 140180, Жуковский, Московская обл., ул. Фрунзе, 1

Статины и урсодезоксихолевая кислота: сотрудничество или нейтралитет?

И.Н. Григорьева^{1,2*}, Ю.М. Поздняков³

¹ Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН. 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет. 630099, Новосибирск, Красный проспект, 52

³ Московский областной кардиологический центр. 140180, Жуковский, Московская обл., ул. Фрунзе, 1

Анализируют результаты комбинированного лечения статинами и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) желчнокаменной болезни (ЖКБ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и гиперхолестеринемии (ГХС). При ЖКБ прием статинов зачастую сопровождался снижением литогенности желчи, хотя не всегда отмечалось ускорение литолиза при их сочетании с УДХК. При НАЖБП и НАСГ нередко отмечается «гепатотоксическое» действие статинов, при сочетании статинов с УДХК показан положительный эффект на показатели воспаления и гистологию печени при этих заболеваниях. Наибольший гиполлипидемический эффект пациентов с ГХС достигается при комбинированной терапии статинами и УДХК. Рекомендуют комбинированную терапию статинами и УДХК у пациентов с ГХС и хроническими заболеваниями печени.

Ключевые слова: статины, урсодезоксихолевая кислота, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гиперхолестеринемия.

РФК 2009;(6):51-54

Statins and ursodeoxycholic acid: cooperation or neutrality?

I.N. Grigorieva^{1,2*}, Y.M. Pozdnyakov³

¹ Research Institute for Therapy, Siberian branch of Russian Academy of Medical Sciences. B. Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

² Novosibirsk State Medical University. Krasnyi prospect 52, Novosibirsk, 630099 Russia

³ Moscow Regional Cardiology Centre. Frunze ul. 1, Moscow region, Zhukovski, 140180 Russia

Results of combined therapy of gallstone disease (GSD), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hypercholesterolemia (HCE) with statins and ursodeoxycholic acid (UDCA) are analyzed. In GSD statin therapy was often accompanied with reduction of bile lithogenicity but did not always accelerate stone litholysis under their combination with UDCA. Statin induced liver injuries are often observed in NAFLD and NASH, adjuvant UDCA therapy shown positive effect on inflammatory and histological liver parameters in these diseases. Serum lipid levels in patients with HCE were reduced most effectively with statin combined with UDCA. Combined therapy with statin and UDCA is recommended in patient with HCE and chronic liver diseases.

Key words: statins, ursodeoxycholic acid, gallstone disease, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hypercholesterolemia.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):51-54

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: igrigorieva@ngs.ru

Введение

В 1976 г. японские ученые А. Endo и М. Kuroda выделили мевастатин как прототип используемых в настоящее время статинов: ловастатина, правастатина, симвастатина, флувастатина, аторвастатина и розувастатина. Фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) катализирует синтез холестерина (ХС); механизм действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) заключается в том, что они похожи по химической структуре на ГМГ-КоА-редуктазу (конкретно — по наличию дигидрокси-гептаеновой связи) [1]. Сродство этой дигидрокси-гептаеновой части в тысячи раз превосходит сродство натурального субстрата ГМГ-КоА, поскольку аффинность статинов к ГМГ-КоА-редуктазе имеет наномольный порядок, а естественный фермент ГМГ-КоА проявляет аффинность на микромолекулярном уровне [2]. Таким образом, блокируется доступ естественного

субстрата к ферменту, блокируется синтез ХС в печени и его уровень в крови падает.

Статины и желчнокаменная болезнь

Для усиления основного эффекта статины комбинируют с другими липидснижающими агентами: секвестрантами желчных кислот, эзетимибом, фитостеролами, орлистатом и др. [3]. Практически сразу после получения ловастатина возник интерес к применению статинов при желчнокаменной болезни (ЖКБ) [1]. У пациента с гиперхолестеринемией и большим холестериновым желчным конкрементом после трехмесячной терапии правастатином в дозе 40 мг/сут камень полностью растворился [4]. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — наиболее эффективный в лечении гепатобилиарных (и не только) заболеваний препарат — обладает широкой палитрой воздействий. Последнее выражается в наличии литолитического, холере-

тического, цитопротекторного, гепатопротекторного, антихолестатического, антифибротического, антиоксидантного, иммуномодулирующего, про- и антиапоптотического, гипохолестеринемического механизмов [1]. УДХК — лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не вызывающее побочных эффектов. УДХК применяют для лечения ЖКБ с конца 1970-х годов, поэтому вполне обоснованным было стремление «объединить усилия» УДХК и статинов в борьбе с желчными камнями. При лечении больного ЖКБ в течение 6 мес симвастатином (20 мг/сут) в сочетании с УДХК (750 мг/сут) произошло растворение 20 камней желчного пузыря диаметром 3 мм [5]. Комбинация ловастатина с УДХК вызвала ускорение литолиза на 56% [6]. В экспериментальной модели холестериновых желчных конкрементов введение ловастатина (3,3 мг/г) в течение 10 нед привело к общему снижению литогенности и печеночной и пузырной желчи на 79% по сравнению с плацебо. Это, по мнению авторов, доказывает, что монотерапия ловастатином может способствовать растворению желчных конкрементов у людей [7]. Однако появились и критические статьи [8]. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было доказано отсутствие эффекта на все показатели литогенности желчи (уровни ХС, желчных кислот, фосфолипидов, индекса насыщения желчи холестерином и время нуклеации) *in vivo* при 3-недельном приеме 40 мг правастатина больными ЖКБ [9].

Н. Jaeger и соавт. [10] иллюстрируют, насколько многогранным является процесс изменения литогенности желчи. В изолированной печени крысы, перфузируемой в течение 7 дней 0,1% раствором правастатина, отмечено повышение билиарной секреции фосфолипидов, но не секреции аполипопротеина А-I. Таким образом, фосфолипиды солибилизируют ХС в желчи, но аполипопротеин А-I является антинуклеирующим фактором, и дисбаланс между этими показателями может привести, наоборот, к увеличению литогенности желчи.

По данным другого рандомизированного исследования, при 6-месячном приеме симвастатина (20 мг/сут) в комбинации с УДХК (750 мг/сут) не было выявлено увеличения скорости исчезновения фрагментов камней у пациентов с единичными холестериновыми желчными камнями после ударно-волновой литотрипсии [11]. Вероятно, отчасти такие разноречивые результаты объясняются противоположными данными о влиянии УДХК на активность ГМГ-КоА-редуктазы. Одни авторы указывают на повышение активности энзима [12], другие свидетельствуют об отсутствии эффекта [13], третьи исследователи приводят доказательства достоверного (на 40%) снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы [14]. У пациентов с повышенной активностью ГМГ-КоА-редуктазы в ответ на прием

УДХК вполне прогнозируем минимальный или даже отрицательный эффект статинов на литогенность желчи. Предпринимаются попытки комбинировать у больных ЖКБ статины с растительными гепатопротекторами, например с хофитолом [15].

Статины и неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) часто связана с целым спектром заболеваний сосудов, включая гиперхолестеринемию (ГХС) и гипертриглицеридемию, эндотелиальную дисфункцию, утолщение комплекса интима-медиа, возникновение атеросклеротических бляшек, нарушения углеводного обмена и т.д. [16]. Вероятно, существует много «точек приложения» для статинов при НАЖБП и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). Как, например, взаимодействие статинов с основными факторами, включенными в липидный метаболизм, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR), адипонектином, провоспалительными агентами — туморнекротизирующим фактором-альфа, интерлейкином-6 и др. [17]. Поэтому статины были предложены и для лечения больных НАСГ и НАЖБП [18].

Однако мнения об эффекте статинов при НАЖБП неоднозначны. В пилотном исследовании показан положительный эффект аторвастатина на стеатоз и фиброз печени при НАСГ [18, 19] и незначительный эффект УДХК [19]. Однако УДХК повышает экспрессию первичного фактора транскрипции nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2 (Nrf2) в гепатоцитах, контролирующего экспрессию множества протективных генов в ответ на оксидативный стресс [20]. Симвастатин также обладает защитным действием на клетки печени, увеличивая активность Nrf2 [21]. При этом в пилотном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при лечении симвастатином в течение года не отмечено динамики уровня трансфераз, печеночного стеатоза, воспалительной активности и стадии фиброза у больных НАСГ [22].

По всей вероятности, несмотря на оксидативный стресс, выявляемый при НАСГ, положительный эффект на состояние печени реализуется не через Nrf2-опосредованный механизм. Напротив, многие авторы приводят клинические наблюдения, когда увеличение дозы статина ведёт к прогрессированию НАЖБП, что в свою очередь является одной из причин увеличения атерогенной дислипидемии, а также к развитию НАСГ. Такой «замкнутый круг» обуславливает низкую эффективность стандартной терапии статинами, а сохраняющийся высокий сердечно-сосудистый риск обуславливает необходимость увеличения дозы статина. Последнее чревато развитием лекарственного гепатита

с 3-кратным и более повышением АЛТ и АСТ в сыворотке крови (примерно у 1 % больных) [23,24,25]. В связи с указанным побочным действием статинов возникла необходимость проведения более безопасной гипополипидемической терапии.

Статины и урсодезоксихолевая кислота

Клинические наблюдения показывают, что при назначении статинов больным с атерогенной дислипидемией в связи с выраженным при этом цитолитическим синдромом необходимо одновременное назначение препаратов УДХК (например, «Урсосана», «ПРО.МЕД.ЦС Прага»). Это приводит к нормализации биохимических проб печени и положительной динамике в структуре печени по данным морфологии.

Так, Л.А. Звенигородская и соавт. [23] демонстрируют клиническое наблюдение. Исходно у пациента при биопсии печени индекс гистологической активности (ИГА) составлял 8 (1–3–3–1); заключение по исследованию биоптата: хронический портальный и лобулярный гепатит низкой степени активности, аутоиммунный холангит. Через 5 месяцев лечения «Урсосаном» в дозе 1 г/сут и симвастатином 10 мг/сут ИГА составил 2 (0–0–1–1). Заключение: хронический очаговый портальный гепатит минимальной степени активности.

Таким образом, на фоне комбинированной терапии статином и «Урсосаном» отмечена положительная динамика, заключающаяся в переходе дислипидемии из IIb в менее атерогенную IIa степень. Также по данным контрольной биопсии печени отмечены уменьшение индекса гистологической активности, нормализация диаметра портальных трактов, уменьшение их фиброза и инфильтрации лимфоцитами, отсутствие перипортальных некрозов, гиперплазии ретикуло-эндотелиальной системы, уменьшение признаков холестаза [23].

В целом, авторы приходят к выводу о том, что при НАЖБП в стадии НАСГ целесообразен прием статина в комбинации с УДХК [24].

Этот постулат подтвержден в работе О.Н. Корневой с соавт. [26]. Показано, что уже 3-недельный прием УДХК («Урсосана») достоверно (на 36-39%) снизил повышенный вдвое на фоне лечения статинами уровень сывороточных трансаминаз у больных метаболическим синдромом и НАСГ. Сравнительный анализ влияния симвастина, УДХК и их комбинации на липидный обмен показал значимые изменения показателей липидного спектра [27]. При лечении комбинацией препаратов уже через 3 месяца выявлено достоверно большее снижение уровней ОХС, ТГ и ХС ЛНП в сравнении с группами больных метаболическим синдромом и НАЖБП, получавших симвастатин

($p < 0,05$) или УДХК ($p < 0,05$) в виде монотерапии [27].

Поскольку УДХК достаточно эффективно растворяет депо холестерина в желчном пузыре (желчные камни), вполне логично предположить сходный эффект УДХК и в отношении холестериновых депо другой локализации — в стенке сосуда, в печени и т.д. Помимо гипополипидемического действия, УДХК улучшает эндотелиальную функцию путем значительного снижения уровня эндотелина-2 [28].

Вероятно, учитывая мультипотенциал УДХК, Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) рекомендует у пациентов с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени комбинированную терапию статинами и УДХК («Урсосаном») [29].

Проведено рандомизированное проспективное исследование, включавшее 48 пациентов с первичной или семейной ГХС, не отвечавших на лечение симвастатином или аторвастатином. Комбинация симвастина (или аторвастина) в дозе 20 мг/сут и УДХК в минимальной дозировке (1 капс/сут) в течение 4 месяцев оказалась более эффективной в снижении содержания ХС ЛНП в сыворотке крови по сравнению с приемом только соответствующего статина в дозе 40 мг/сут ($p < 0,01$ в обоих случаях) [30]. Результаты исследования продемонстрировали эффективность применения комбинированной терапии статинами в низких дозах и УДХК в лечении пациентов с первичной или семейной ГХС, первоначально не отвечавших на лечение указанными статинами. Автор отметил, что добавление УДХК в минимальной дозе позволило снизить дозу статинов в два раза и добиться выраженного гипополипидемического эффекта [30]. В другом исследовании также доказан наибольший гипополипидемический эффект у больных ЖКБ на фоне комбинированной терапии правастатином и УДХК по сравнению с монотерапией этими препаратами [31].

Некоторые транспортеры клеточных мембран могут оказывать влияние на распределение статинов [16]. Например, транспортер органических анионов (OATP 1B1) повышает печеночный захват статинов, его полиморфизм с.521T>C (p.Val174Ala) значительно повышает концентрацию в плазме кислотной формы симвастина, умеренно повышает таковую правастатина, но не оказывает влияния на флувастатин [32]. Сильные ингибиторы СYP3A4 (итраконазол, ритонавир) значительно (до 20 раз) повышают концентрацию в плазме симвастина, ловастатина, увеличивая этим риск миотоксичности. Слабые или умеренные ингибиторы СYP3A4, такие как верапамил, дилтиазем, циметидин, ранитидин, кетоконазол, амиодарон и грейпфрутовый сок, могут с осторожностью использоваться вместе с низкими дозами симвастина или ловастатина [32]. Потенциальные индукторы СYP3A4 могут значительно снижать концентрацию симвастина

и ловастатина [32]. УДХК не оказывает заметного влияния на экспрессию Р-гликопротеина и СУР3А4 [33]. УДХК улучшает кинетику розувастатина, значительно снижая его клиренс посредством ингибирования активности ОАТР1В1 путем ингибирования транскрипционного ядерного фактора гепатоцитов HNF alpha [34].

В последнее десятилетие сделано много фундаментальных открытий в области липидологии и гепатологии [29], при этом многие аспекты лечения и профилактики липид-ассоциированных заболеваний печени остаются недостаточно изученными и ждут своего теоретического, экспериментального и клинического обоснования.

Заключение

Несмотря на большое количество фундаментальных открытий в области липидологии и гепатологии, многие аспекты лечения и профилактики липид-ассоциированных заболеваний печени нуждаются в дальнейшем изучении и теоретическом обосновании. Статины – семейство препаратов, обладающих множественными эффектами на биохимические процессы в организме. В печени микросомальные цитохромы СУР Р450 био-

трансформируют почти все статины за исключением правастатина [2, 16, 32]. Вероятно, именно поэтому на фоне терапии статинами в отдельных случаях прогрессируют стеатоз, фиброз печени, развивается острая печеночная недостаточность. УДХК, напротив, является уникальным высокоэффективным лекарством, применяемым при многих болезнях печени и обладающим гипохолестеринемическим эффектом. Гипохолестеринемический эффект УДХК, помимо прямого действия на активность ГМГ-КоА-редуктазы, дополняется целым рядом полезных свойств – антиоксидантным, противовоспалительным, цитопротективным, антихолестатическим, иммуномодулирующим и т.д. Видимо, учитывая эти эффекты УДХК, Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), основываясь на результатах зарубежных и отечественных исследований, рекомендует у пациентов с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени комбинированную терапию статинами и УДХК.

В недалеком будущем, по-видимому, концепция о «сотрудничестве» УДХК и статинов найдет подтверждение в еще большем числе экспериментальных и мультицентровых клинических исследований.

Литература

1. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Статины и желчнокаменная болезнь. Клиническая фармакология и терапия 2007; (1):66-70.
2. Alegret M., Silvestre J.S. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2006; 28(9):627-56.
3. Filipatos T.D., Mikhailidis D.P. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract. Curr Pharm Des 2009; 15(5):490-516.
4. Smit J.W., van Erpecum K.J., Stolk M.F. et al. Successful dissolution of cholesterol gallstone during treatment with pravastatin. Gastroenterology 1992; 103(3):1068-70.
5. Bateson M.C. Simvastatin and ursodeoxycholic acid for rapid gallstone dissolution. Lancet 1990; 336(8724): 1196-9.
6. Saunders K.D., Cates J.A., Abedin M.Z., Roslyn J.J. Lovastatin and gallstone dissolution: a preliminary study. Surgery 1993; 113(1):28-35.
7. Abedin M.Z., Naris S.C., Park E.H. et al. Lovastatin alters biliary lipid composition and dissolves gallstones: a long-term study in prairie dogs. Dig Dis Sci 2002; 47(10):2192-210.
8. Sharma B.C., Agarwal D.K., Bajjal S.S. et al. Pravastatin has no effect on bile lipid composition, nucleation time, and gallbladder motility in persons with normal levels of cholesterol. J Clin Gastroenterol 1997; 25(2):433-6.
9. Smit J.W., van Erpecum K.J., Renooij W. et al. The effects of the 3-hydroxy, 3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor pravastatin on bile composition and nucleation of cholesterol crystals in cholesterol gallstone disease. Hepatology 1995; 21(6):1523-9.
10. Jaeger H., Wilcox H.G., Bitterle T. et al. Intracellular supply of phospholipids for biliary secretion: evidence for a nonvesicular transport component. Biochem Biophys Res Commun 2000; 268(3):790-7.
11. Sackmann M., Koelbl R., Paumgartner G. et al. Simvastatin added to ursodeoxycholic acid does not enhance disappearance of gallstone fragments after shock wave therapy. Z Gastroenterol 1995; 33(10):585-9.
12. Molina M.T., Ruiz-Gutierrez V., Vazquez C.M. Intestinal resection and ursodeoxycholic acid: effect on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and acyl-CoA: cholesterol acyltransferase activities in the rat. Res Exp Med (Berl) 1997; 196(6):381-7.
13. Angelin B., Ewerth S., Einarsson K. Ursodeoxycholic acid treatment in cholesterol gallstone disease: effects on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity, biliary lipid composition, and plasma lipid levels. J Lipid Res 1983; 24(4):461-8.
14. Maton P.N., Ellis H.J., Higgins M.J., Dowling R.H. Hepatic HMGCoA reductase in human cholelithiasis: effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids. Eur J Clin Invest 1980; 10(4):325-32.
15. Кобылина Е.Ю., Вахрушев Я.М. Применение симвастатина в сочетании с хофитолом на ранней стадии желчнокаменной болезни у пожилых. Эксп глин цастроэнтрол. 2008; (5): 11-5.
16. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Статины и печень: тупик или новые горизонты? ПМЖ 2009; 17(4):210-5.
17. Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? Hepatology 2008; 48(2):662-9.
18. Kiyici M., Gulten M., Gurel S., et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Can J Gastroenterol 2003; 17(12):713-8.
19. Georgescu E.F., Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. J Gastrointest Liver Dis 2007; 16(1):39-46.
20. Okada K., Shoda J., Taguchi K., et al. Ursodeoxycholic acid stimulates Nrf2-mediated hepatocellular transport, detoxification, and antioxidative stress systems in mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008; 295(4):G735-47.
21. Habeos I.G., Ziros P.G., Chartoumpakis D. et al. Simvastatin activates Keap1/Nrf2 signaling in rat liver. J Mol Med 2008; 86(11):1279-85.
22. Nelson A., Torres D.M., Morgan A.E. et al. A pilot study using simvastatin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. J Clin Gastroenterol 2009; 43(10):990-4.
23. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Статиновый гепатит. Трудный пациент 2009; (4-5):44-9.
24. Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum 2009; (1):32-6.
25. Rahier J.F., Rahier J., Ledercq I., Geubel A.P. Severe acute cholestatic hepatitis with prolonged cholestasis and bile-duct injury following atorvastatin therapy: a case report. Acta Gastroenterol Belg 2008; 71(3):318-20.
26. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Урсодезоксихолевая кислота и статины в лечении метаболического синдрома. Российские медицинские вести 2007; (3):76-9.
27. Буверова Е.Л., Драпкина О.М. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом. Российские медицинские вести. 2008; (4):3-10.
28. Dimoulis P., Kolios G., Notas G. et al. Ursodeoxycholic acid reduces increased circulating endothelin 2 in primary biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(3):227-34.
29. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. В: Оганов Р.Г., редактор. Национальные клинические рекомендации. М.: Силлиция-Полиграф; 2009. С. 19-102.
30. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial (in Spanish). Rev Clin Esp 2004; 204(12):632-5.
31. Okamoto S., Nakano K., Kosahara K. Effects of pravastatin and ursodeoxycholic acid on cholesterol and bile acid metabolism in patients with cholesterol gallstones. J Gastroenterol 1994; 29(1):47-55.
32. Neuvonen P.J., Backman J.T., Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. Clin Pharmacokinetics 2008; 47(7):463-474.
33. Becquemont L., Glaeser H., Drescher S. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on P-glycoprotein and cytochrome P450 3A4-dependent pharmacokinetics in humans. Clin Pharmacol Ther 2006; 79(5):449-60.
34. He Y.J., Zhang W., Tu J.H. et al. Hepatic nuclear factor 1 alpha inhibitor ursodeoxycholic acid influences pharmacokinetics of the organic anion transporting polypeptide 1B1 substrate rosuvastatin and bilirubin. Drug Metab Dispos 2008; 36(8):1453-6.