

## OPȚIUNI TERAPEUTICE ÎN BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

### *Therapeutic options for the alcoholic hepatic disease*

Elina Berliba

USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

#### Summary

Ursodeoxycholic Acid (UDCA) has been shown to have hepatoprotective effects in various liver diseases. This drug has also been found to be effective in patients with alcoholic hepatitis, improving hepatic disease significantly. The aim of this study was to evaluate clinical and biochemical efficiency of UDCA in treating patients with alcoholic liver disease. In patients with chronic hepatitis of alcoholic genesis it was found that complex treatment with UDCA has a benefic effect on the evolution of clinical syndromes, markers of cytolysis and cholestasis comparing with patients who haven't receive this medicine, that demonstrates the hepatoprotective and anticholestatic action of ursodeoxycholic acid.

#### Rezumat

Acidul ursodeoxicolic posedă acțiune hepatoprotectorie în leziunile hepatice de diferită genă, totodată având efect favorabil în tratamentul bolnavilor cu boală hepatică alcoolică, ameliorând semnificativ injuria hepatică. Obiectivul studiului este de a evalua eficacitatea clinică și biochimică a acidului ursodeoxicolic în tratamentul pacienților cu boală alcoolică a ficatului. La pacienții cu hepatită cronică de genă alcoolică s-a stabilit că tratamentul complex cu UDCA a exercitat un efect benefic în evoluția sindroamelor clinice, marcherilor de citoliză și colestață, ceea ce confirmă efectul hepatoprotector și anticolestatic al acidului ursodeoxicolic.

Alcoolul este al treilea cel mai semnificativ factor de risc care afectează sănătatea și duce la moartea prematură atât la nivel global cât și la nivelul Comunității Europene (OMS, 2011). Riscul absolut de deces cauzat de efectele nocive ale consumului de alcool crește odată cu cantitatea totală de alcool consumată pe parcursul vieții, frecvența consumului și cantitatea de alcool consumată per servire. Dintre afecțiunile somatice cauzate de intoxicația alcoolică cronică, pe primul plan se situează cele digestive, în principal hepatopatia și pancreatita alcoolică, dintre care ciroza se detasează clar, constituind, putem spune, prototipul efectului nefast al alcoolului asupra organismului. Multiple cercetări efectuate au atestat că există o corelație între consumul regulat de alcool și incidența bolilor hepatice. În Europa, alcoolul este considerat cea mai frecventă cauză a cirozei hepatice (50-70%). În contextul afecțiunilor hepatice, boala hepatică alcoolică, dacă ne referim la răspândirea și consecințele sale sociale, ocupă al doilea loc după afecțiunile de etiologie virală.

Tratamentul bolii hepatice alcoolice este complex, fiind modulată în funcție de stadiul și de forma de boală în care a fost inițiat. Strategia terapeutică este dificilă, deoarece este influențată pe de o parte de particularitățile individuale, care întâmpină dificultăți în apreciere, datele prezente la etapa actuală fiind incomplete și, pe de altă parte, de dificultatea de determinare a severității etapei curente a maladiei. Kuntz E. (2002) menționează că în toate variantele de tratament rămân numeroase incertitudini, rezultatele studiilor clinice fiind contraversate [4].

În calitate de tratament patogenetic al hepatopatiei alcoolice au fost propuse mai multe preparate: glucocorticoizii, infliximabul, pentoxiflina, acidul ursodeoxicolic, fosfolipidele esențiale, ademetionina, silimarina, propiltiouracilul etc. [18]. Majoritatea autorilor se pronunță în favoarea tratamentului patogenetic al formelor progresate de

boală, deoarece el permite nu numai regresarea leziunilor hepatice, dar și preîntâmpină cascada reacțiilor patologice cu risc vital pentru pacient [1,2,17]. Obiectivul tratamentului medicamentos este de a face să dispară sau să stopeze evoluția leziunilor anatomice create de alcool, avându-se în vedere implicarea mecanismului imun în progresiunea bolii, ca și tendințele extensive ale procesului de fibroză [9,20].

Definitorii în acest sens sunt studiile care propun utilizarea preparatelor acidului ursodeoxicolic (UDCA) în tratamentul hepatitei și al cirozei alcoolice [2,6,7,19]. Acidul ursodeoxicolic, prin efectele sale hepatoprotective și antiapoptotice, poate avea un efect benefic în evoluția și progresia bolii hepatice alcoolice. Eficacitatea acidului ursodeoxicolic (UDCA) în terapia leziunilor hepatice alcoolice a fost cercetată ultimele decenii. În prima comunicare făcută de Plevris J. și coaut. (1991), referitor la eficacitatea acidului ursodeoxicolic în tratamentul bolii alcoolice a ficatului, se menționează ameliorarea indicilor clinici și biochimici la pacienții cu ciroză hepatică alcoolică după tratamentul cu UDCA [14]. Doza nictimerală de UDCA a fost de 15 mg/kg masă corporală. Peste 2 săptămâni s-a observat reducerea semnificativă a nivelului de bilirubină și fosfatază alcalină la pacienții studiați.

UDCA constituie partea principală a pool-ului acizilor biliari ai urșilor, de unde provine și denumirea preparatului. A fost descoperit în 1902, iar peste 50 ani a fost sintetizat artificial. La om numai o cantitate foarte mică de UDCA (mai puțin de 4%) se găsește în componența acizilor biliari.

#### **Efectele caracteristice ale acidului ursodeoxicolic:**

**Acțiune directă citoprotectorie:** UDCA se include în stratul fosfolipidic al membranei celulare, ceea ce contribuie la stabilizarea membranei și majorarea rezistenței ei la factorii lezanți, inclusiv alcoolul;

**Efect antiapoptozic:** micșorând concentrația de Ca ionizat intracelular, preîntâmpină ieșirea citocromului C din mitocondrii, astfel, inhibă apoptoza hepatocitelor și colangiocitelor;

**Imunomodulator:** micșorează expresia moleculelor clasa HLA1 pe hepatocite și HLA2 pe colangiocite, ceea ce diminuează autoimunitatea lor; scade producția de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa);

**Anticolectatic:** stimularea exocitozei prin activarea  $\alpha$ -proteinkinazei Ca-dependente micșorează concentrația acizilor biliari hidrofobi [];

**Hipocolesterinemie:** scade absorbția intestinală a colesterolului, reduce sinteza colesterolului în ficat și excreția lui în bilă;

**Efect litolitic:** micșorează litogenitatea bilei ca urmare a formării cristalelor lichide cu moleculele de colesterol, preîntâmpină formarea și dizolvarea calculelor de colesterol.

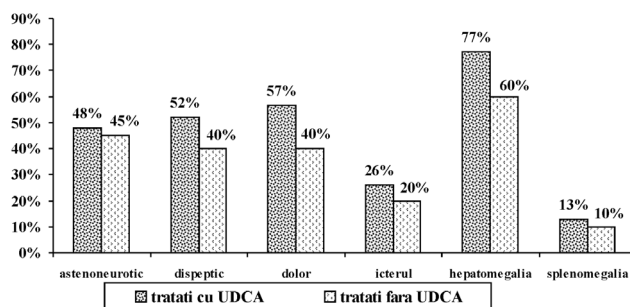
Multitudinea de efecte biochimice și imunologice ale acidului ursodeoxicolic justifică utilizarea lui în tratamentul ficatului alcoolic, ceea ce ne-a definit direcția cercetărilor pe care le-am efectuat.

**Obiectivul** studiului a fost evaluarea efectelor acidului ursodeoxicolic asupra parametrilor funcției hepatice și ecografii la pacienții cu boală alcoolică a ficatului.

**Material și metode:** Lotul de studiu a inclus 43 pacienți cu steatohepatită alcoolică. Pacienții cu steatohepatită alcoolică au fost repartizați în două grupuri în funcție de tratamentul administrat.

Terapia cu acid ursodeoxicolic în doză zilnică de 15 mg/kg/corp, administrat timp de o lună, a fost aplicată la 23 pacienți cu steatohepatită etilică (lotul II). Vârsta medie a acestor pacienți a constituit  $47,9 \pm 1,9$  ani. Persoanele de gen masculin au alcătuit majoritatea 69,2% (18). Grupul de comparație (lotul I) a fost constituit din 20 pacienți cu steatohepatită alcoolică, vârsta medie  $48,8 \pm 1,5$  ani. Pacienții asistați în acest grup au primit tratament tradițional cu vitamine, acid lipoic, fără preparatele acidului ursodeoxicolic.

**Rezultate:** Monitorizarea în dinamică s-a efectuat prin evaluări clinice și ale funcției hepatice. Terapia combinată cu acid ursodeoxicolic a influențat benefic, atât evoluția sindroamelor clinice, cât și a parametrilor biochimici la pacienții cu hepatită alcoolică. La bolnavii tratați cu UDCA s-a constatat o regresie mai semnificativă a sindroamelor clinice comparativ cu pacienții din lotul I tratați tradițional (fig. 1). Astfel, simptomatologia asteno-neurotică a dispărut la 47,8% (11) pacienți din 69,5% (16) iar la 21,7% (5) dintre ei, persistând și la finele tratamentului. Sindromul algic abdominal, constatat inițial la 73,9% (17) bolnavi, s-a redus sub acțiunea tratamentului până la 17,4% (4); adică a suportat o evoluție favorabilă în 56,5% (13) cazuri versus 40% (8) pacienți medicați numai în program uzual. S-a atestat involuția manifestărilor sindromului dispeptic la 52,2% (12) bolnavi tratați în program complex cu UDCA versus 40% (8) medicați tradițional. Se estimează efectul favorabil al acidului ursodeoxicolic asupra sindromului icteric. În lotul bolnavilor tratați suplimentar cu UDCA inițial icterul a fost prezent în 26,1% (6) cazuri



**Figura 1.** Evoluția sindroamelor clinice în hepatita cronică alcoolică sub acțiunea diferitor programe de tratament (de bază și cel suplimentat cu UDCA)

și a dispărut la toți pacienții după finalizarea terapiei. La pacienții medicați în program tradițional icterul a dispărut în 20% (4) cazuri, atestându-se la finele tratamentului la 10% dintre bolnavi. Dimensiunile ficatului au revenit la normal în 21,8% (5), la restul pacienților (78,2%) s-a constatat o tendință spre micșorare a dimensiunilor ficatului. Splenomegalia, atestată în 13,04% (3) situații inițial, nu s-a înregistrat la finele tratamentului.

Evoluția indicilor biochimici ai sindroamelor hepatice esențiale și a marcherilor intoxicației cronice cu alcool la pacienții tratați complex cu UDCA, precum și analiza comparativă cu parametrii respectivi ai bolnavilor asistați în program tradițional, este prezentată în tabelul 1.

Am constatat că administrarea UDCA pacienților cu hepatită cronică alcoolică a influențat semnificativ evoluția pozitivă a enzimelor ce reflectă sindromul citolic. Astfel, sub acțiunea tratamentului la acești pacienți am atestat scăderea aminotransferazelor aproximativ de 2 ori comparativ cu valorile inițiale. Activitatea ALT s-a redus de la  $69,9 \pm 9,6$  U/l până la  $31,1 \pm 2,2$  U/l ( $p < 0,001$ ) la finele terapiei. Aceleași regularități am stabilit și pentru activitatea AST care s-a micșorat de la  $65,4 \pm 9,6$  U/l până la  $29,5 \pm 2,9$  U/l ( $p < 0,01$ ) după cura de terapie complexă cu UDCA. Totodată, activitatea ALT ( $p < 0,01$ ) și AST ( $p < 0,01$ ) la sfârșitul tratamentului s-a determinat veridic scăzută față de valorile similare ale pacienților care au primit numai tratament de bază.

Evaluarea sindromului citolitic în grupul de comparație a relevat o îmbunătățire a activității transaminazelor sub acțiunea terapiei de bază, fiind determinate variații ale ALT de la  $66 \pm 9,2$  U/l inițial până la nivelul de  $52,5 \pm 11,7$  U/l după cura de terapie ( $p > 0,05$ ) și reducerea activității AST de la  $61,8 \pm 7,9$  U/l inițial până la  $46,6 \pm 4,4$  U/l pe parcursul tratamentului ( $p > 0,05$ ). Concomitent, însă, acești indici nu s-a micșorat veridic comparativ cu datele inițiale și nu au revenit la valori normale, apreciindu-se majorate și după tratament.

Sunt impresionabile rezultatele favorabile pe care le-a produs tratamentul cu acid ursodeoxicolic asupra parametrilor sindromului de coleastă și a lipidelor plasmatice. Investigarea indicilor ce specifică sindromul colestatic a relevat normalizarea bilirubinei și fracțiilor ei, fosfatazei alcaline, trigliceridelor,  $\beta$ -lipoproteinelor și HDL colesterolului după finalizarea curei de terapie combinată

Tabelul 1.

## Evoluția indicilor biochimici la pacienții cu hepatită cronică alcoolică după tratament

Indicii	Lotul de bază (tratament cu UDCA)		Lotul de comparație (tratament de bază)		Diferențe dintre loturi după tratament
	Inițial - I	După tratament - II	Inițial - III	După tratament - IV	
ALT (U/l)	69,9±9,6	31,1±2,15***	66±9,2	52,5±11,7	$P_{II-IV} < 0,01$
AST (U/l)	65,4±9,6	29,5±2,9**	61,8±7,9	46,6±4,4	$P_{II-IV} < 0,01$
$\gamma$ -GT (U/l)	154,5±13	51,02±5,1***	148,6±18,6	69,6±5,8**	$P_{II-IV} < 0,05$
GDH (U/l)	14,03±1,1	4,27±0,22***	13,9±1,4	6,7±0,27**	$P_{II-IV} < 0,001$
ADH (IU/l)	10,5±0,7	3,67±0,38***	11,0±1,2	4,9±2,1**	$P_{II-IV} > 0,05$
CDT (%)	10,7±0,22	5,21±0,44***	11,9±0,46	5,7±0,48***	$P_{II-IV} > 0,05$
Bilirubina totală (mcmol/l)	27,8±5,16	17,7±1,92*	27,2±3,64	24,1±2,2	$P_{II-IV} < 0,05$
Bilirub. directă (mcmol/l)	7,23±1,9	4,32±0,49	7,78±1,37	7,7±0,7	$P_{II-IV} < 0,01$
Fosfat. alc. (U/l)	261,8±19	223,6±10,6**	258,2±16,9	243±14,6	$P_{II-IV} < 0,05$
Trigliceride (mmol/l)	2,17±0,16	1,26±0,11***	2,43±0,27	1,8±0,11*	$P_{II-IV} < 0,001$
HDL (mmol/l)	2,07±0,14	1,09±0,14***	2,02±0,22	1,5±0,13*	$P_{II-IV} < 0,05$
B-lipoprot. (IU/l)	65±2,88	36,7±2,06**	68,0±3,6	62,9±2,1	$P_{II-IV} < 0,001$

Notă: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  – diferențe dintre valorile medii inițiale și cele de la finele tratamentului.

cu UDCA. Concentrația bilirubinei totale a scăzut de la 27,8±5,16 mcmol/l la 17,7±1,9 mcmol/l ( $p < 0,05$ ). Nivelul fosfatazei alcaline a diminuat de la 261,8±19 U/l până la 223,6±10,6 U/l ( $p < 0,01$ ), la finele tratamentului, fiind mai jos și față de indicele analogic din lotul de comparație ( $p < 0,05$ ).

Este necesar de menționat faptul că tratamentul cu UDCA al pacienților cu hepatită cronică alcoolică a descrescut esențial nivelul plasmatic al lipidelor. Concentrația trigliceridelor a prezentat reducere de semnificație statistică, micșorându-se de la cifrele inițiale de 2,17±0,16 mmol/l până la 1,26±0,11 mmol/l ( $p < 0,001$ ) după o lună de tratament. Aceiași legitate am constatat și pentru conținutul seric al  $\beta$ -lipoproteinelor, care s-au redus de la 65±2,88 IU/l la 36,7±2,06 IU/l ( $p < 0,01$ ). Monitorizarea nivelelor de HDL-colesterol sub acțiunea terapiei complexe cu acid ursodeoxicolic a atestat reducerea evidentă a acestui indice, valorile lui micșorându-se de la 2,07±0,16 mmol/l la 1,09±0,14 mmol/l ( $p < 0,001$ ) postcurativ. Totodată, au fost stabilite diferențe valide statistic între valorile finale ale trigliceridelor ( $p < 0,001$ ),  $\beta$ -lipoproteinelor ( $p < 0,001$ ) și ale HDL-colesterolului ( $p < 0,05$ ) la pacienții care au administrat tratament suplimentat cu UDCA comparativ cu marcerii respectivi ai pacienților monitorizați în program de terapie tradițională, la ultimii acești indici prezentând o involuție postcurativă mai puțin favorabilă. Astfel după cura de tratament complex cu acid ursodeoxicolic am constatat optimizarea indicilor ce reflectă colestaza hepatică, ceea ce confirmă efectul anticolestatic al preparatului.

O importanță deosebită prezintă influența pozitivă a tratamentului cu UDCA asupra evoluției marcerilor specifici consumului de alcool. Activitatea  $\gamma$ -GT (tab. nr. 1) după terapia administrată s-a micșorat aproximativ de 3 ori (51,02±5,1 U/l;  $p < 0,001$ ) în raport cu valorile prezente anticurativ (154,5±13 U/l), nivelul final încadrându-se în limitele admise de normă. Totodată, au fost stabil-

ite diferențe valide statistic între valoarea postcurativă a acestui parametru la bolnavii tratați complex comparativ cu lotul pacienților care au administrat numai tratament de bază, fără UDCA ( $p < 0,05$ ), la ultimii activitatea  $\gamma$ -GT se menținea crescută și după tratament, ceea ce sugerează persistența colestazei.

S-a constatat evoluția pozitivă a activității GDH, care a scăzut de la cifrele inițiale de 14,03±1,1 U/l la 4,27±0,2 U/l după tratament, determinându-se veridic redusă față de valoarea ei inițială ( $p < 0,001$ ) și a pacienților lotului martor ( $p < 0,001$ ).

Activitatea ADH, care până la inițierea tratamentului a constituit 10,55±0,7 IU/l, s-a micșorat veridic până la 3,67±0,38 IU/l ( $p < 0,001$ ), dar persistă nesemnificativ crescută și după finalizarea tratamentului. Nu s-au atestat diferențe statistic concludente între valorile finale ale ADH la pacienții tratați cu UDCA și cei asistați în program uzual.

Monitorizarea transferinei carbohidrat deficiente și raportului CDT/transferină a relevat scăderea exponențială a acestor indici sub acțiunea tratamentului. Valoarea transferinei carbohidrat deficiente, care inițial s-a determinat evident crescută (10,7±0,22 %) a revenit după 1 lună de tratament la limite normale (5,21±0,44 %) ( $p < 0,001$ ). Raportul CDT/transferină a suportat modificări pozitive esențiale, oscilând de la 4,9±0,3 inițial până la 2,1±0,3 ( $p < 0,001$ ) la finele terapiei, dar acest indice s-a menținut puțin majorat și după tratament, posibil din conținutul nivelului redus al transferinei totale.

Tratamentul bolii alcoolice a ficatului nu dispune de medicație specifică și este complicat atât din cauza particularităților individuale, cât și dificultăților de diagnostic și continuarea consumului de alcool de către pacienți. În prezent continuă cercetările în domeniul studierii eficacității terapeutice a diferitor preparate în tratamentul ficatului alcoolic.

Cercetând eficacitatea medicației cu derivații acidului

ursodeoxicolic în terapia pacienților cu hepatită alcoolică, am constatat efectul favorabil al UDCA la acești pacienți nu numai prin normalizarea markerilor consumului de alcool după tratament, care conform datelor bibliografice pot reveni la cifre normale și pe fond de abțință, ceea ce și constituie un argument suplimentar pentru natura alcoolică a hepatopatiei [5,10], dar și prin evoluția pozitivă a indicilor biochimici ai principalelor sindroame hepatice patologice. Astfel, la pacienții tratați cu UDCA s-a observat o ameliorare mai evidentă a sindromului citolitic, manifestată prin valori mai reduse ale ALT ( $p < 0,01$ ) și AST ( $p < 0,01$ ) după tratament comparativ cu datele similare ale pacienților ce au primit numai tratament de bază, unde activitatea ALT și AST s-a menținut crescută și la finele tratamentului.

Este de remarcat și efectul benefic al UDCA asupra indicilor de colestază. Tratamentul complex cu acest preparat a determinat normalizarea bilirubinei totale ( $p < 0,05$ ) și fracției conjugate ( $p < 0,01$ ) față de valorile similare ale pacienților din lotul martor. Nivelul fosfatazei alcaline ( $p < 0,05$ ) este veridic mai redus în lotul pacienților tratați cu UDCA, la fel, ca și valorile trigliceridelor ( $p < 0,001$ ), HDL ( $p < 0,05$ ) și  $\beta$ -lipoproteinelor ( $p < 0,001$ ). În ceea ce privește markerii consumului de alcool, în ambele loturi după tratament s-a constatat nivel normal al CDT și activitate nesemnificativ crescută a ADH. Nivelul  $\gamma$ -GT s-a dovedit veridic scăzut la pacienții asistați în program com-

plex cu UDCA ( $p < 0,05$ ) comparativ cu cei din lotul martor, la care și după tratament acest indice a rămas crescut, posibil pe contul colestazei care nu a fost influențată de tratamentul de bază. În prima comunicare făcută de Plevris J. și coaut. (1991), referitor la eficacitatea acidului ursodeoxicolic în tratamentul bolii alcoolice a ficatului, se menționează ameliorarea indicilor clinici și biochimici la pacienții cu ciroză hepatică alcoolică după tratamentul cu UDCA [1991]. Ulterior în cercetările recente efectuate de Bettini R. și Gorini M. (2002) UDCA s-a administrat în doză de 450 mg/zi, timp de 6 luni, astfel apreciindu-se optimizarea semnificativă a indicilor hepatici [2]. Autorii relevă cele mai bune rezultate în grupul pacienților care au primit tratament combinat cu UDCA și silimarină [2]. Rezultate mai puțin încurajatoare relatează trialul clinic efectuat de Pelletier și coaut. (2003), care nu a confirmat efectul pozitiv al UDCA administrat câte 15 mg/kg/zi timp de 6 luni asupra supraviețuirii pacienților cu ciroză alcoolică [13]. Autorii atribuie aceasta, posibil, dozei insuficiente a preparatului.

**Concluzii.** La pacienții cu hepatită cronică de genă alcoolică s-a stabilit că tratamentul complex cu acidul ursodeoxicolic a exercitat un efect benefic în evoluția sindroamelor clinice, markerilor de citoliză și colestază comparativ cu pacienții care nu au administrat acest preparat, ceea ce confirmă efectul hepatoprotector și anticolestatic al acidului ursodeoxicolic.

## Bibliografie

1. Bergheim I., McClain C.J. Treatment of Alcoholic Liver Disease. *Dig Dis.* 2005;23:275-284.
2. Bettini R, Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy. *Clin Ter.* 2002 Sep-Oct;153(5):305-7.
3. Dumbrava V., Berliba E., Lupășco Iu. Ficatul și alcoolul. Monografie. Chișinău, 2008. 298 pagini.
4. Kuntz E, Kuntz HD. *Alcohol-induced liver damage.* // *Hepatology Principles and Practise.* Heidelberg Germany – 2002. p. 470-488.
5. Lieber CS. *Alcoholic liver disease. New insights in pathogenesis lead to new treatments.* // *J. Hepatol.* – 2000 - Vol. 32. suppl. 1. p. 113-128.
6. Lukivskaia O., Maskevici Al. Effect of ursodeoxycholic acid on prostaglandin metabolism and microsomal membranes in alcoholic fatty liver. *Alcohol.* 2001. Vol. 25, Nr 2, p. 99-105.
7. Lukivskaya O, Zavodnik L, Knas M, Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Adv Med Sci.* 2006;51:54-9.
8. Lukivskaya OY, Maskevich AA, Buko VU. Effect of ursodeoxycholic acid on prostaglandin metabolism and microsomal membranes in alcoholic fatty liver. *Alcohol.* 2001 Oct;25(2):99-105
9. Maher JJ. Alcoholic steatohepatitis: management and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007; 9(1):39-46.
10. McCullough AJ, O'Connor JF: Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998 Nov; 93(11): 2022-36, revision June 2009 by Eldon A. Shaffer, MD.
11. Mohammad K Ismail, MD, Alcoholic Fatty Liver. Updated: Sep 15, 2008.
12. Okan Abdullah et all. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Hepatic Steatosis in Rats. *Medicine.* 2002. Vol. 47, Nr 11.
13. Pelletier G, Roulot D, Davion T. et al. URSOMAF Group. *A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice* // *Hepatology* – 2003 - Vol. 37. p. 887-892.
14. Plevris JN, Hayes PC, Bouchier IAD. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991.
15. Plevris JN, Hayes PC, Bouchier IAD. *Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease.* In: Northfield T. C. et. al. *Bile acids – Hepatobiliary Disease.* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston. 2000. p. 147-152.
16. Буеверов АО. *Урсодезоксихолевая кислота при алкогольной болезни печени: патогенетическое и клиническое обоснование применения* // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* – 2004 - №1. с. 15-20.
17. Ивашкин В.Т., Буеверов А. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. М. Литтерра, 2009. с. 168-174.
18. Маевская МВ, Буеверов АО. *Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени* // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол* – 2003 - № 6. с. 65-68.
19. Маевская МВ. *Алкогольная болезнь печени* // *Урсосан – новые возможности в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей.* Москва - 2002. с. 62-72.
20. Хазанов АИ. *Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени.* *Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол.* – 2003 - № 2. с. 13-20.