

Akūts alkohola hepatīts

Ieva Tolmane

Dr.med. infektoloģe, hepatoloģe

RAKUS stacionāra „Latvijas Infektoloģijas centrs” Aknu slimību nodaļas vadītāja

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes docente

Pārmērīga alkohola lietošana ir viens no galvenajiem riska faktoriem pasaulē, kas negatīvi ietekmē iedzīvotāju veselību un apdraud apkārtējo veselību un drošību. Alkohols ir apreibinoša viela, kas var izraisīt atkarību. Tas vainojams vismaz 60 dažādu slimību un veselības stāvokļu, tostarp garīgās veselības, uzvedības traucējumu, aknu, kuņģa un zarnu trakta slimību, vēža, sirds un asinsvadu slimību, centrālās un perifērās nervu sistēmas slimību, imūnsistēmas traucējumu, plaušu slimību, kaulu un muskuļu slimību, reproduktīvās sistēmas traucējumu attīstībā. Alkohola lietošanas negatīvās sekas ir saistītas ar devu – jo lielāks alkohola patēriņš, jo augstāks risks. Alkohola lietošana vairakkārt palielina mirstības risku no ārējās iedarbības sekām – transporta negadījumiem, tīša paškaitējuma vai vardarbības, noslīkšanas, nosalšanas ugunsgrēkiem vai saindējoties ar alkoholu.

Alkohola izraisīts aknu bojājums manifestējas kā alkohola taukainā aknu slimība (ar vai bez steatohepatīta un fibrozes pazīmēm), aknu ciroze vai akūts alkohola hepatīts.

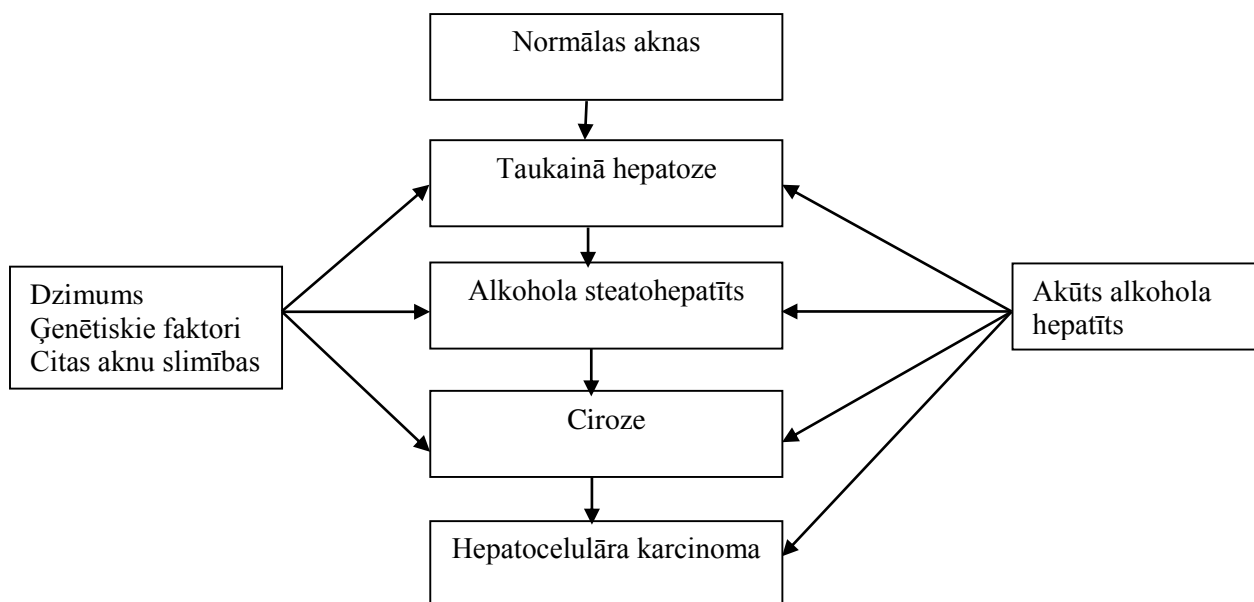
Akūts alkohola hepatīts parasti rodas pēc augstu devu alkohola lietošanas ilgāku laiku un tā ir nopietna, pat dzīvībai bīstama slimība.

Akūta alkohola hepatīta attīstības risku nosaka augstu devu (virs 100g/ dienā) alkohola lietošana, tomēr „drošā” alkohola deva nav zināma, un ir pacienti, kuriem akūts alkohola hepatīts attīstās pēc ievērojami zemāku devu alkohola lietošanas vien dažas dienas. Turklāt, akūts alkohola hepatīts vienmēr attīstās uz jau esoša hroniska alkohola aknu bojājuma fona – taukainās hepatozes, steatohepatīta, fibrozes vai cirozes. Līdz ar to tipisks alkohola hepatīta pacients ir 40 – 50 – 60 gadu vecs, kuram alkohola lietošanas anamnēze ir jau aptuveni 20 gadus, bet pēdējā laikā alkohola devas ir lielākas, piemēram, stresa dēļ. Parasti šie pacienti alkoholu lieto vakaros vai nedēļas nogalēs, līdz ar to dzīvesbiedri, draugi un darba kolēģi to nepamana vai nenovērtē kā pārmērīgu alkohola lietošanu. Tomēr ir arī pacienti, kuriem nopietns alkohola izraisīts aknu bojājums attīstās jau pēc 10 gadu regulāras alkohola lietošanas.

Alkohola lietošana izraisa tauku uzkrāšanos hepatocītos – taukaino hepatozi. Ja no alkohola lietošanas atsakās, šis process ir atgriezenisks. Ja alkohola lietošana turpinās, ievērojami pieaug akūta alkohola hepatīta, aknu fibrozes un cirozes attīstības risks. Pacientiem ar alkohola izraisītu aknu cirozi ir augstāks risks hepatocelulāras

karcinomas attīstībai. Ja histoloģiski ir taukainā hepatoze, bez iekaisuma un fibrozes pazīmēm, tad cirozes attīstības risks ir zemāks, salīdzinot ar tiem pacientiem, kuriem ir iekaisuma un fibrozes pazīmes – steatohepatīts. Histoloģiskā atradne alkohola steatohepatīta (ASH) gadījumā ir līdzīga kā pacientiem ar nealkohola steatohepatītu (NASH). Pēdējā gadījumā nozīme ir liekajam svaram un cukura diabētam. Tādējādi, aknu biopsija un aknu audu morfoloģiskā izmeklēšana ļauj atšķirt taukaino hepatozi no steatohepatīta un prognozēt aknu cirozes attīstības risku, taču, lai noteiktu, vai aknu bojājumu izraisījis alkohols vai nē, svarīga loma ir anamnēzei un pacienta atklātībai, kā arī vairākām netiešām pazīmēm (klīniskām un laboratoriskām), kuras var liecināt, ka pacients ir alkohola lietotājs.

1.att. Alkohola lietošanas ietekme uz aknām



Alkohola aknu bojājums ir multifaktoriāla slimība, tās attīstību nosaka ne tikai pārmērīgs alkohola patēriņš, bet arī dzimums, ģenētiskā predispozīcija un citas aknu slimības, skat.1.att. Sievietēm ir augstāks akūta alkohola hepatīta attīstības risks, salīdzinot ar vīriešiem, ja alkohols tiek lietots vienādā daudzumā. Alkohola veidam nav nozīmes slimības attīstībā.

Jautājums – ko nozīmē „pārmērīga” alkohola lietošana arī ir aktuāls, jo literatūrā minētās pieļaujamās alkohola devas atšķiras un svārstās no 20 – 40 – 60 g tīrā alkohola dienā. Līdz ar to ir saprotams, ka cilvēkiem ar ģenētisku predispozīciju alkohola aknu bojājuma attīstības risks ir augstāks jau pie nelielām, bet regulārām alkohola dienas devām, taču tam, kuram nav šīs ģenētiskās noslieces, pat pie ļoti augstu alkohola devu regulāras lietošanas aknu bojājums var neattīstīties vispār. Tāpēc arī bieži rodas neizpratne pacientu vidū – „kāpēc manas aknas ir cietušas no alkohola – es taču nedzeru nemaz tik daudz, citi dzer daudz vairāk”. No pieredzes jāsaprot, ka nozīme ir regularitātei

– ir daļa pacientu, kuri nav “degradējušies alkoholiķi”, bet gan izglītoti, strādājoši cilvēki, kas gandrīz katru vakaru lieto alkoholu, lai atslābinātos, mazinātu dienas laikā sakrāto stresu, labāk iemigtu utt. Šī ir riska grupa. Ja viņam pajautā, kā viņam pašam šķiet – vai viņš/ viņa nelieto alkoholu mazliet par daudz vai par biežu, tad parasti pacients atzīst, ka jā. Tas arī ir viens no kritērijiem „pārmērīgai” alkohola lietošanai, ko raksturo pats pacients.

Klasiskā gadījumā akūta alkohola hepatīta klīniskā aina ir sekojoša.

1. Sūdzības un objektīvā atradne.

- Sūdzības par nespēku, sliktu dūšu, vemšanu, pazeminātu apetīti, smaguma sajūta labajā paribē.
- Strauji pieaugoša dzelte pēc alkohola lietošanas.
- Aknu mazspējas simptomātika
 - recēšanas traucējumi ar dažādām asiņošanas izpausmēm – hemorāģiski izsitumi, hematomas, asiņošana no mutes, deguna gļotādām, asiņošana no kuņģa zarnu trakta,
 - aknu encefalopātijas pazīmes līdz pat aknu komai.
- Aknu zvaigznītes, palmāra eritēma, Dipitrēna kontraktūra.
- Febrīla temperatūra.
- Portālās hipertensijas pazīmes – ascīts, barības vada vēnu varikoze, hemoroidālā slimība, hidrotorakss.
- Parasti aknas ir palielinātas, blīvas konsistences, palpējot nesāpīgas.
- Splenomegālija.

2. Laboratoriskie testi, kuri tieši vai netieši liecina par to, ka pacients ir alkohola lietotājs, vai norāda uz aknu bojājumu.

- Makrocitoze – asinsainā palielināts vidējais eritrocītu tilpums (MCV). 90 procentiem alkohola lietotāju MCV ir robežās no 100-110 fL. Makrocitoze attīstās, ja regulāri lieto ~80 g alkohola dienā (t.i. viena vīna pudele). Nelietojot alkoholu, MCV normalizējas 2 – 4 mēnešu laikā.
- Leikocitoze, ar novirzi pa kreisi. Tā kā pacientiem bieži ir arī febrīla temperatūra, tad pirmais iespaids ir par bakteriālu infekciju. Bet parasti CRO ir nedaudz paaugstināts, iekaisuma perēkli nekonstatē, urīna, asins uzsējumi ir sterili.
- Bilirubīns – paaugstināts, galvenokārt uz saistītā bilirubīna rēķina.

- ALAT (alanīnamīnotransferāze) un ASAT (aspartātamīnotransferāze) attiecība. ASAT/ALAT > 2. Turklāt ASAT aktivitāte parasti nepārsniedz 300 V/L (reti līdz 500 V/L).
 - GGT (gamma glutamīltranspeptidāze) aktivitāte – paaugstināta, pat tūkstošos V/L.
 - Protrombīna indekss – pazemināts, INR – paaugstināts.
 - Seruma transferīns – paaugstināts. Šis tests nav plaši pieejams. Rezultātu ietekmē grūtniecība, dzelzs vielmaiņas traucējumi.
3. Ultrasonoskopisku izmeklēšanu veic, lai konstatētu vai izslēgtu hepatocelulāru karcinomu, žultsvadu nosprostošumu, portālās hipertensijas pazīmes, ascītu, splenomegāliju, portālās vēnas trombozi.
 4. Ascīta punkcija un izmeklēšana. Par spontānu bakteriālu peritonītu liecina polimorfnukleāro leikocītu skaits ascīta punktātā > 250 šūnas/mm³ un vismaz 2 no sekojošiem 3 kritērijiem:
 - Kopējais olbaltums >1g/dL (10g/L),
 - Glikoze < 50mg/dL (2.8mmol/L),
 - Laktātdehidrogenāze vairāk par seruma aktivitātes augšējo normu.
 5. Histoloģiskā atradne. Hepatocītos lieli tauku pilieni un balonveida uzbriešana ar alkohola hialīna (Melori ķermenīšu) ieslēgumiem, neitrofilo leikocītu infiltrācija, intrasinusoidāla fibroze, var būt ciroze.

Diferenciāldiagnoze. Alkohola hepatīts jādiferencē no akūta vai hroniska vīrushepatīta, medikamentoza hepatīta, autoimūna hepatīta, Vilsona slimības un žultsvadu nosprostošuma.

Prognoze.

Alkohola hepatīts attīstās tikai nelielai daļai pacientu, kuri lieto pārmērīgi daudz alkohola. Taču, neskatoties uz alkohola lietošanas pārtraukšanu un adekvātu ārstēšanu, 28 dienu mirstība ir augsta, tā sasniedz 30 līdz 50 procentus.

Faktori, kas paaugstina mirstības risku alkohola hepatīta gadījumā:

- lielāks vecums
- akūta nieru mazspēja
- augstāks bilirubīna līmenis
- augstāks INR
- leikocitoze
- alkohola lietošana >120 g/dienā
- infekcija (sepse, spontāns bakteriāls peritonīts, pneimonija, urīnceļu infekcija, aspergilloze)

- aknu encefalopātija
- asiņošana no augšējās gastrointestinālā trakta daļās
- bilirubīns/ GGT >1
- izteiktākas izmaiņas aknu morfoloģijā – izteikta fibroze un neitrofilo leikocītu infiltrācija, bilirubīna stāze, megamitohondriju klātbūtne

Ir vairākas punktu sistēmas, pēc kurām nosaka alkohola hepatīta smagumu un prognozi:

- Pēc *Maddrey* aknu funkcionālās spējas aprēķina, izmantojot protrombīna laiku un seruma bilirubīnu. [4.6x(protrombīna laiks – kontroles protrombīna laiks, sek.)] + seruma bilirubīns, mg/dL. Ja >32 – smags alkohola hepatīts, indicēta terapija ar glikokortikosteroīdiem (GK).
- MELD (*model of end-stage liver disease*) punktu skaitu aprēķina, izmantojot bilirubīna, INR, kreatinīna līmeni un pacienta vecumu. Formula, pēc kuras aprēķina MELD, atrodama interneta vietnēs:

<http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/professionalResources.asp?index=9>,
vai

<http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.html>

Ja MELD >21, 90 dienu mirstība sasniedz 20%.

- *Lille* punktu sistēma balstās uz izejas aknu stāvokli un seruma bilirubīna samazināšanos 7 dienu laikā, lietojot GK. Tas arī nosaka, vai turpināt terapiju ar GK ir mērķtiecīgi.
- Glasgovas alkohola hepatīta punktu sistēmā (nejaukt ar Glasgovas komas skalu!) izmanto vecumu, leikocītu skaitu, urea, bilirubīnu, protrombīna laiku. Ar šo sistēmu arī var izvērtēt GK terapijas nepieciešamību.
- CTP (Child-Turcotte-Pugh) rādītāju aprēķina, izmantojot albumīna, bilirubīna, INR līmeni, ascītu un encefalopātijas esamību. Tāpat kā MELD, arī CTP var izmantot, lai prognozētu slimības iznākumu pacientiem ar cirozi. Pēdējā laikā ir modificēta MELD aprēķināšana, izmantojot arī seruma nātrija līmeni, tas ļauj prognozēt 6 mēnešu mirstības risku pacientiem ar alkohola cirozi.

Galvenā ārstēšana – atturēties no alkohola lietošanas. Tas ir svarīgi arī tiem pacientiem, kuriem ir alkohola izraisīta aknu ciroze un nepieciešama aknu transplantācija, jo alkohola lietošana ir kontrindikācija aknu transplantācijai. Tikai pēc 6 mēnešu atturēšanās tiek izvērtēta pacienta atbilstība un nepieciešamība transplantācijai. Prognoze pacientiem ar alkohola izraisītu aknu bojājumu atkarīga no alkohola lietošanas. Atturība var veicināt pat fibrozes regresiju un ascīta izzušanu. Alkohola izraisītas taukainās hepatozes gadījumā prognoze ir laba, ja pacients pārtrauc alkohola lietošanu.

Ārstēšana.

Smagākos gadījumos pacients jāhospitalizē, nereti pat intensīvās terapijas nodaļā. Mirstība ir augstāka pacientiem, kuriem aknu biopsijā ir iekaisuma šūnu klātbūtne (galvenokārt, neitrofilo leukocītu) neatkarīgi no citas histoloģiskās atradnes. Sliktāka prognoze ir arī, ja histoloģiski atrod perivenulāru fibrozi un jaukta tipa mikromakrovezikulāru steatozi.

- Alkohola abstinences ārstēšanai izmanto benzodiazepīnu grupas preparātus, piemēram, diazepamu parenterāli.
- Šķidrums, kalorijas, minerālvielas un vitamīni. Jāizvairās no pārmērīgas šķidruma ievades pacientiem ar aknu cirozes pazīmēm, tas var veicināt ascīta parādīšanos vai pieaugumu, pazemināt plazmas nātrija koncentrāciju, stimulēt asiņošanu no varikozi paplašinātām barības vada vēnām. Indicēti B grupas vitamīni (tiamīns, piridoksīns, folskābe), minerālvielas – magnēzijs.
- K vitamīns – parasti to nozīmē pacientiem ar pagarinātu protrombīna laiku, tomēr tā efekts ir apšaubāms, jo koagulopātiju pārsvarā nosaka aknu šūnu mazspēja (pazemināta sintēzes funkcija), nevis K vitamīna deficīts. Svaigi saldētas plazmas pārļiešana indicēta tikai, ja ir asiņošanas pazīmes, pretējā gadījumā tas var veicināt asiņošanu no varikozi paplašinātām barības vada vēnām.
- Ārstēšanās intensīvās terapijas nodaļā indicēta, ja ir izteikts uzbudinājums, nestabila hemodinamika, hepatorenāls sindroms, ko neizdodas likvidēt, izteikta aknu encefalopātija vai asiņošana. Encefalopātiskiem un apreibušiem pacientiem jānodrošina elpceļu aizsardzība (aspirācijas risks).
- Ja nepieciešams, jāveic dažādi diagnostiskie testi – paracentēze un ascīta izmeklēšana, iespējamās infekcijas gadījumā – urīna, asiņu, ascīta uzsējums, retāk – krēpu un cerebrospinalā šķidruma izmeklēšana. Bez uzsējumiem bieži ir grūti diferencēt, vai febrīla temperatūra un iekaisīgie rādītāji analīzēs (leikocitoze ar novirzi pa kreisi) saistāmi ar alkohola hepatītu vai infekcijas perēkli.
- Gremošanas trakta asiņošanas riska mazināšanai nozīmē H₂ blokatorus, sukralfatu vai protonu sūkņu inhibitorus.
- Glikokortikosteroīdi (GK) – pētījumu rezultāti attiecībā uz GK efektivitāti pie alkohola hepatīta ir pretrunīgi. Pēc Amerikas aknu slimību pētnieku asociācijas (AASLD) rekomendācijām ārstēšana ar GK indicēta pacientiem ar smagas gaitas alkohola hepatītu (*Maddrey* ≥ 32 ar vai bez encefalopātijas), kuriem nav kontraindikāciju GK lietošanai. Rekomendē 4 nedēļu ārstēšanas kursu ar prednisolonu 40mg dienā perorāli. Nav pētījumu par prednisolona lietošanu pacientiem, kuriem vienlaicīgi ir arī pankreatīts, gastrointestināla asiņošana, nieru mazspēja vai akūta infekcija. Šajos gadījumos prednisolons pat varētu būt

kontrindicēts. Uzsākot terapiju ar prednisolonu, efekts jāvērtē pēc 7 dienām, ja bilirubīna līmenis nav mazinājies, tad terapija ar prednisolonu tiek uzskatīta par neefektīvu un tā jāpārtrauc.

- Barošana. Alkohola lietotājiem bieži vēro pazeminātu barojumu, hipoalbuminēmiju, tūskas, ascītu. Jo izteiktākas malnutrīcijas pazīmes, jo smagāk norit alkohola izraisīts hepatīts. Ir veikti vairāki pētījumi par barošanas ietekmi uz slimības gaitu. Lai arī rezultāti ir pretrunīgi, tomēr lielākajā daļā pētījumu konstatēta aknu funkcijas un histoloģiskās atradnes uzlabošanās, lietojot adekvātu enterālu barošanu. Tomēr mirstības mazināšanās un izmaksu efektivitāte nav pierādīta. Proteīnu uzņemšana varētu veicināt aknu encefalopātijas attīstību, tomēr parasti tā ir labi panesama un olbaltumvielu ierobežošana uzturā netiek rekomendēta, ja vien nav jau aknu encefalopātijas pazīmes. Rekomendētais olbaltumvielu daudzums ir 1,5g/kg dienā. Pacientiem ar aknu encefalopātiju rekomendē aminoskābju produktus.
- Pentoksifilīns. Pacientiem ar alkohola hepatītu paaugstinās audzēja nekrozes faktora (TNF) līmenis. TNF inhibitors pentoksifilīns indicēts pacientiem, kuriem GK terapija nav piemērota. Ir dati, ka tiek samazināts mirstības risks no hepatorenāla sindroma. Pentoksifilīna deva 400mg 3 reizes dienā perorāli.
- Citi medikamenti (N-acetilcisteīns, etanercepts, infliksimabs, propiltiouracils, insulīns, glukagons, malotilāts, granulocītu koloniju stimulējošais faktors) ir pētīti alkohola hepatīta gadījumā, taču, lai pārliecinoši pierādītu to efektivitāti un drošību, nepieciešami papildus pētījumi.
- Aknu transplantācija. Pašreiz esošās vadlīnijas nosaka atturību no alkohola vismaz 6 mēnešus pirms tiek izvērtētas aknu transplantācijas indikācijas. Tāpēc alkohola hepatīts ir kontrindikācija aknu transplantācijai.

Atsauces

1. www.vm.gov.lv
2. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2013; 59:160.
3. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58:593.
4. Jinjuvadia R, Liangpunsakul S, for the Translational Research and Evolving Alcoholic Hepatitis Treatment Consortium. Trends in Alcoholic Hepatitis-related Hospitalizations, Financial Burden, and Mortality in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2014.
5. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology* 1993; 17:564.

6. Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25:108.
7. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51:307.
8. Yu CH, Xu CF, Ye H, et al. Early mortality of alcoholic hepatitis: a review of data from placebo-controlled clinical trials. *World J Gastroenterol* 2010; 16:2435.
9. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990; 113:299.
10. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60:255.
11. Simon D, Galambos JT. A randomized controlled study of peripheral parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1988; 7:200.
12. Mezey E, Potter JJ, Rennie-Tankersley L, et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2004; 40:40.
13. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:65.
14. Altamirano J, Higuera-de laTijera F, Duarte-Rojo A, et al. The amount of alcohol consumption negatively impacts short-term mortality in Mexican patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1472.
15. Liangpunsakul S. Clinical characteristics and mortality of hospitalized alcoholic hepatitis patients in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:714.
16. Ali S, Hussain S, Hair M, Shah AA. Comparison of Maddrey Discriminant Function, Child-Pugh Score and Glasgow Alcoholic Hepatitis Score in predicting 28-day mortality on admission in patients with acute hepatitis. *Ir J Med Sci* 2013; 182:63.
17. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57:399.
18. Poynard T, Zourabichvili O, Hilpert G, et al. Prognostic value of total serum bilirubin/gamma-glutamyl transpeptidase ratio in cirrhotic patients. *Hepatology* 1984; 4:324.
19. Gustot T, Maillart E, Bocci M, et al. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2014; 60:267.
20. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014; 146:1231.
21. Mitchell RG, Michael M 3rd, Sandidge D. High mortality among patients with the leukemoid reaction and alcoholic hepatitis. *South Med J* 1991; 84:281.
22. Lafferty H, Stanley AJ, Forrest EH. The management of alcoholic hepatitis: a prospective comparison of scoring systems. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:603.
23. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45:1348.
24. Dominguez M, Rincón D, Abraldes JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2747.

25. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75:193.
26. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002; 2:2.
27. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41:353.
28. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42:700.
29. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007; 56:1743.
30. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005; 54:1174.
31. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:1637.
32. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370:1915.
33. Enserink M. Addiction research. Anonymous alcoholic bankrolls trial of controversial therapy. *Science* 2011; 332:653.
34. Avanesyan A, Runyon BA. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcoholic hepatitis in a real-life clinical setting. *Hepatology* 2010; 52:1104A.
35. Heydtmann M, MacDonald B, Lewsey J, et al. The GABA-B agonist baclofen improves alcohol consumption, psychometrics and may have an effect on hospital admission rates in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2012; 56:1091A.
36. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:11.
37. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, et al. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med* 1984; 76:211.
38. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360:2758.
39. Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS, et al. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1200.
40. Mezey E, Caballería J, Mitchell MC, et al. Effect of parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1991; 14:1090.
41. Achord JL. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:871.

42. Diehl AM, Boitnott JK, Herlong HF, et al. Effect of parenteral amino acid supplementation in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1985; 5:57.
43. Alvarez MA, Cabré E, Lorenzo-Zúñiga V, et al. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:1375.
44. Stewart S, Prince M, Bassendine M, et al. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2007; 47:277.
45. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36:480.
46. Theodossi A, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut* 1982; 23:75.
47. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984; 311:1464.
48. Depew W, Boyer T, Omata M, et al. Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology* 1980; 78:524.
49. Shumaker JB, Resnick RH, Galambos JT, et al. A controlled trial of 6-methylprednisolone in acute alcoholic hepatitis. With a note on published results in encephalopathic patients. *Am J Gastroenterol* 1978; 69:443.
50. Blitzer BL, Mutchnick MG, Joshi PH, et al. Adrenocorticosteroid therapy in alcoholic hepatitis. A prospective, double-blind randomized study. *Am J Dig Dis* 1977; 22:477.
51. Campra JL, Hamlin EM Jr, Kirshbaum RJ, et al. Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis. Report of a controlled trial. *Ann Intern Med* 1973; 79:625.
52. Porter HP, Simon FR, Pope CE, et al. Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1971; 284:1250.
53. Mathurin P, Louvet A, Dharancy S. Treatment of severe forms of alcoholic hepatitis: where are we going? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 Suppl 1:S60.
54. Reynolds TB, Benhamou JP, Blake J, et al. Treatment of acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterol Int* 1989; 2:308.
55. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis--a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:1167.
56. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996; 110:1847.
57. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 326:507.
58. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989; 110:685.

59. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008; 48:465.
60. Louvet A, Wartel F, Castel H, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009; 137:541.
61. O'Shea R, Kinnard MF, Umar N, et al. Treatment of alcoholic hepatitis (AH) in clinical practice. *Gastroenterology* 2009; 136:A830.
62. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2014/018631Orig1s036ltr.pdf (Accessed on April 29, 2014).
63. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD007339.
64. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, et al. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:845.
65. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1033.
66. Sidhu SS, Goyal O, Singla P, et al. Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE trial). *Dig Dis Sci* 2012; 57:1664.
67. Haleboua-De Marzio DL, Fenkel JM. Treatment of severe alcoholic hepatitis with corticosteroids and pentoxifylline. *JAMA* 2013; 310:1029.
68. Park SH, Kim DJ, Kim YS, et al. Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. *J Hepatol* 2014; 61:792.
69. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN88782125> (Accessed on January 29, 2013).
70. www.stopah.com (Accessed on January 29, 2013).
71. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000; 32:36.
72. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365:1781.
73. Singh V, Sharma AK, Narasimhan RL, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1417.