

درمان طبی سنگهای صفراء

مجله نظام پزشکی
سال هشتم، شماره ۲، صفحه ۱۰۰، ۱۳۶۰

*دکتر عباس پوستی

همه‌دهمه:

حل شدن کلسترول در صفرا:

مايون صفرا از ۹۵-۸۵٪ آب تشکیل شده است. کلسترول در آب نامحلول است ولی در صفرا بحالت محلول یافت میشود، زیرا بصورت مخلوطی از ذرات بسیار بزرگی درمی‌آید که حاوی کلسترول، فسفولیپید و املاح صفراء میباشد.

در برو نامه عملی Admirand و Small (۱) نشان داده شده است که بیماران مبتلا به سنگهای صفراء حاوی کلسترول را میتوان توسط ترکیب چربیهای صفرای آنها ازافرا ادی که سنگ ندارند، تمیز داد. ترکیب اصلی صفرای حاوی سنگهای کاستر لی دارای کلسترول زیادتری نسبت به املاح صفراء و فسفولیپیدها است.

چنین صفرایی قادر به نگهداری کلسترول بصورت ذرات بسیار بزرگ محلول نیست. در حقیقت بسیاری از مطالعات مر بوط به جدا کردن صفرای حاوی سنگهای کلسترولی از صفرای بدون سنگ بر مبنای خاصیت فیزیکو شیمیائی صفرا ناموفق مانده است. ولی فهم اساسی این نکته را که برای تشکیل سنگهای صفراء یک محیط فوق اشباع از کلسترول لازم است نمیکند.

حد فوق اشباع کلسترول، از شرائط اساسی تشکیل سنگهای صفراء است ولی تنها عامل نیست. صفرای فوق اشباع نیز خودش از کبد سرچشم میگیرد. اگرچه کیسه صفرا در تولید سنگ مؤثر است ولی مبنای بیماری سنگ صفرای کلسترولی، عیب متابولیک در کبد

سنگهای صفراء خود بخود ناپدید نمیشوند و بهمین جهت در پزشکی تحقیقات وسیعی برای پیدا کردن داروهای مؤثر و بی خطر برای حل کردن این سنگها بعمل آمده است. بعداز ادعاهای متعدد و امیدواریهای کاذب در این زمینه، بالاخره اکنون یک روش قابل اعتماد جهت انحلال و تجزیه سنگهای صفراء پیدا شده است. البته این درمان برای تمام انواع سنگهای صفراء قابل پیاده کردن نیست و تحت شرایطی انجام پذیر است و در حقیقت یک تناوب معقولی با اعمال جراحی است که برای درمان این سنگها بکار میرود.

در حال حاضر درمان طبی سنگهای صفراء تنها برای آن دسته از بیماران مبتلا مناسب است، که سنگهای آنها تماماً یا بقسمت عمده آن از کلسترول درست شده باشد. ناگفته نماند که بخش عظیمی از سنگهای صفراء مردم دنیا غرب از این نوع است. درمان دارویی بر محور ماده CDCA (Chenodeoxycholic acid) دور میزند. در این مقاله سعی شده است راجع به اینکه چطور کلسترول بطور محلول در صفرا نگهداری میشود، پاتوتز سنگهای از جنس کلسترول، تجربیات درباره ماده CDCA و دیگر مواد مورد استعمال در درمان سنگهای صفراء و بالاخره درمان غیر جراحی سنگهای مجرای عمومی صفرا بحث گردد.

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران.

کلینیک آن حدود ۶۲٪ است. استخراج کبدی آن با مقادیر بیش از ۴۰ میلیکرم ثابت است و میزان املاح صفر اوی غیر کثروگه در خون محیطی پائین هی آید. بنابراین اگر از این املاح صفر اوی بعد از متابولیزه شدن به متابولیتهای قطبی تبدیل میشوند (۲۹).

CDCA در کبد کثروگه و بصورت گلیسین و تورین در آمده سپس بداخل صفر اتر شرح میشود. شکل کثروگه CDCA ممکن است در روده ها بدون تغییر مجدد جذب شده و در کبد حتی خیلی بیشتر از املاح صفر اوی غیر کثروگه تصفیه گردد. در خون محیطی تنها مقدار کمی از گلیسین یا تورین کثروگه بالا میروند که قابل بررسی است.

قسمتی از CDCA داخل روده که جذب مجدد نشده از راه مدفع دفع میشود و قسمتی از آن نیز بصورت ۷-بنا-هیدروکسی اپی مر، acid Ursodeoxycholic (UDCA) تغییر شکل میباشد. ولی بخش اعظم جذب نشده این ماده از راه ۷-آلفا-هیدرو-کسیلاسیون بصورت لیتوکولیک اسید درمی آید که این نیز بنوبه خود مثل CDCA تحت تأثیر جریان روده ای - کبدی قرار میگیرد. وقتی CDCA از راه خوراکی تجویز شود، مهمترین متابولیت آن لیتوکولیک اسید میباشد که بالقوه هپاتوکسیک است و متابولیسم آن نیز وابسته به آنست.

در شخص سالم حدود $\frac{1}{5}$ از لیتوکولات تشکیل شده در انتهای ایلیوم و کولون جذب و بقیه در مدفع ازین میروند. رویداد مهم متابولیسم لیتوکولیک اسید در انسان، سولفاسیون املاح کثروگه آنست. عمل سولفاسیون در کبد انجام میشود و در کلیده هم میتواند اتفاق افتد.

سولفاسیون باعث تغییر متابولیسم، ترشح و سمیت لیتوکولیک اسید میگردد.

ترکیبات کثروگه سولفاته در آب محلول هستند بنابراین بر عکس دیگر املاح صفر اوی خیلی کم از روده جذب و بلکه بیشتر از راه مدفع دفع میشوند. عمل سولفاسیون موجب کاهش جذب غیرفعال در ژئونوم وجود فعال در ایلیوم میگردد. تنها ۲۵٪ از ترکیبات سولفات کثروگه نگهداری میشود، در حالیکه ۴۰٪ ملح غیر سولفاتیه لیتوکولیک اسید شبه خود CDCA متholm جریان روده ای - کبدی شده و ۶۰٪ آن نیز ذخیره میگردد. بنابراین اثر سولفاسیون باعث جلوگیری از تجمع لیتوکولیک اسید در داخل جریان روده ای - کبدی میشود.

مقدار دارو:

CDCA بصورت کپسول ژلاتینی حاوی ۲۵ میلیکرم از ملح صفر اوی آزاد همراه باعذنا بکار میروند. سابقاً این دارو را بر مبنای

است. حد فوق اشباع کلسترول میتواند معلول افزایش کلسترول صفر اوی عدم تناسب بین املاح صفر اوی و یا هردو باشد. بنظر میسد در بیماران چاق افزایش سنتز و ترشح کلسترول تفوق داشته باشد. ولی در بیشتر بیماران مبتلا به سنگهای صفر اوی، عیب اصلی در کاهش میزان ترشح کبدی املاح صفر اوی است و این میتواند مربوط به نقصان کلی ذخیره بدنه املاح صفر اوی باشد. نارسائی اولیه در لسیتین صفر اوی کبدی هرگز ثابت نشده است، کاهش اندازه مخزن صفر اوی غیرقابل توجیه است. همچنین وضع پایدار سنتز صفر اوی تغییر نمیکند و جذب املاح صفر اوی نیز اشکالی ندارد. ولی آنچه مورد قبول است، افزایش فرکانس دوره ای این املاح در داخل گردش روده ای - کبدی است که در نتیجه آن سنتز متوقف میشود و با بطور متناوب در رابطه با مهار فیدبک سنتز ملح صفر اوی عمل میکند.

نقص متابولیک کلسترول در بیماری سنگ صفر اوی:

عده ای معتقدند که بیماران مبتلا به سنگ صفر اوی کلسترولی دارای عیوب در سنتز کلسترول در رابطه با املاح صفر اوی میباشند و بموجب آن تولید کلسترول صفر اوی زیاد میشود. در مبتلایان به سنگ صفر اوی، HMG - COA درمکایسه با فرازد بی سنگ، فعالیتهای آنزیم HMG - COA ردو کنترل کبد بیشتر و آنزیم کلسترول ۷-آلفا-هیدروکسیلاز کمتر میشود. بعلاوه در کسانیکه سنگ میسازانند، فعالیت آنزیم ۱۲-آلfa-هیدروکسیلاز نسبت به اشخاص طبیعی کمتر است و اگر این کاهش خیلی بیشتر از آنزیم کلسترول ۷-آلفا-هیدروکسیلاز باشد، ممکن است آنرا بحساب پیدایش افزایش تولید دی هیدروکسی املاح صفر اوی در صفر اوی بیماران مبتلا به سنگ گذاشت (۱۶).

کنوداکسی کولیک اسید (Chenodeoxycholic acid, CDCA) در سال ۱۹۷۱، دو تن با نامی Schoenfield و Thistle (۲۷، ۲۶) گزارش دادند، که تجویز CDCA باعث کاهش اشباع کلسترول صفر اوی در افراد مبتلا به سنگ صفر اوی یا بی سنگ میگردد. این مشاهدات راه را برای مصرف CDCA جهت حل کردن سنگهای صفر اوی هموار کرد.

محققان دیگر نیز در این زمینه گزارش های دادند که ادعای فوق را تأیید نیکرد (۲۸، ۱۹، ۱۰).

اترات فارماکولوژی CDCA :

CDCA، مانند یک اسید صفر اوی کثروگه تجویز میشود و بصورت فرآورده های گونا گون و با درجه خلوص بالائی در دسترس قرار دارد ولی شکل بلورهای آن مختلف است. این دارو با مقدار بیش از ۴۰ میلی گرم همراه با غذا یا در حالت ناشتا مصرف شده و بسرعت در روده ها تجزیه و بطور کامل جذب میشود. این نمک صفر اوی بطور مؤثری توسط هپا توسيت استخراج و اولین مرحله

سنگهای صفر اوی با صفر ای غیر اشباع به کلسترول، احتمالاً موجب جدا شدن کلسترول از سنگ میشود. درمان با CDCA ذخیره صفر ای بدن را زیاد میکند که این افزایش مسلماً با مقدار جذب شده رابطه دارد. بهمین نحو افزایش مقدار CDCA در صفر ا نسبت مستقیم با مقدار مصرف آن دارد و این مقدار تا حدود ۹۵-۹۰٪ اسیدهای صفر اوی مجاری صفر میرسد. مثل اینکه CDCA بهمترین نمک صفر ا میشود. نسبت کولات و داکسی کولات پتدربیج کاهش میباشد و ذخیره بدن این دو ملح صفر اوی نقصان پیدا میکند. مقدار کل ملح صفر ای مخزن بدن نشان دهنده جمع این سنه نمک صفر اوی است، بدین ترتیب توسط تغذیه با CDCA کل مقدار ملح صفر ای ذخیره بدن تنها کمی افزایش یا بی تغییر باقی میماند.

صرف خوارکی CDCA باعث افزایش لیتوکولیک اسید در صفر ا میشود. تازگی دریافت آن که ۳۰-۳۰٪ املاح صفر اوی صفر ا از منوھیدرو و کسی تشکیل میشود. ولی گزارش های بعدی نسبت کمتری را (نادرآ بیش از ۱۰٪) تأیید کرده است(۸). از دیگر مقدار دارو از ۷۵۰ تا ۱۰۰۰ میلیگرم در روز موجب افزایش بیشتر لیتوکولات صفر ا نمیگردد(۸).

قسمت اعظم تر کیب لیتوکولات از شکل سولفات آن درست شده و باوجود دیگر تولید و جذب لیتوکولیک اسید زیاد میشود، ولی از این ملح صفر ا چیزی باقی نمیماند(۲).

بعد از مصرف CDCA ماده UDCA در صفر ا ظاهر میشود که مقدار آنرا ععمولاً میتوان ۱٪ کل اسیدهای صفر اوی موجود در صفر ا بحساب آورد و این مقدار میتواند با تجویز CDCA به حدود ۱۰٪ افزایش و حتی بمرز ۳۷٪ هم برسد. چرا UDCA زیادتر تشکیل میشود، هنوز معلوم نیست. شاید مر بوط به تغییر و تبدیل باکتریال رودها در اثر CDCA باشد یا اینکه دارو مستقیماً از راه کبد عمل کند.

بیشتر بیمارانی (البته نه همه بیماران) که CDCA دریافت میکنند، عمل غیر اشباع شدن صفر ا در آنها انجام میگیرد. بدین ترتیب چر بی صفر ا آنها بصورت ذرات خیلی ریز در میآید که اگر بطور دسته جمعی (نه بصورت فردی) مقایسه شود با ارزش میباشد. عموماً وقتی مقدار CDCA به حدود ۷۰٪ اسیدهای صفر اوی یا بیشتر بر سد صفر ا بصورت غیر اشباع با کلسترول درمی آید،

Northfield و همکارانش (۲۴) بازده و ترکیب چر بی صفر ای ۲۴ ساعته را بادرمان روزانه ۲۵-۴۰ گرم CDCA اندازه گیری کرده و نشان دادند که غیر اشباع شدن صفر ا نتیجه کاهش بازده کلسترول صفر ا است که نمیتوان آنرا هم به افزایش ملح صفر ا و

تجربی با مقادیر مختلف ۷۵-۴۵٪ گرم تجویز میکردند ولی بعداً اکثر محققان مقدار آنرا متناسب با وزن، یعنی ۱۵-۱۲ میلی گرم / کیلو / روز بیشتر توصیه کردند. تجویز مقدار کافی این نمک صفر ا چهت کاهش اشباع کلسترول در صفر ا صورت میگیرد، در حالیکه در همین زمان اجتناب از عارضه اصلی دارو که اسهال است، کار مشکلی میباشد. Barbara و همکارانش (۷) حداقل مقدار مؤثر دارو را ۷۸ میلیگرم / کیلو / روز پیشنهاد کردند ولی عده زیادی از محققان دیگر ۱۵-۱۶ میلیگرم / کیلو / روز را مقدار مؤثر و مناسبی دانستند (۲۸۴۱۹).

به حال تجویز مقدار ثابت ۱۰۰۰ میلیگرم در روز یعنی ۱۵-۱۴ میلیگرم / کیلو / روز بیشتر توصیه میشود. متوسط طول مدت درمان با مقدار ۷۵۰ میلیگرم (۲۷ روز) خیلی زیادتر از مقدار ۱۰۰۰ میلیگرم (۵۶ روز) در روز میباشد و هیچ بیماری با دریافت ۵۰۰ میلیگرم CDCA در روز سنگهای صفر اوی بشطور کامل حل نشده است.

بالاخره گزارش های دیگری بر مبنای تجزیه اسیدهای صفر اوی، مقادیر ۷۵۰-۵۰۰ میلیگرم CDCA در روز را کافی و بی خطر تأیید کرده که البته جواب بیماران سرپائی به آن مقادیر متفاوت بوده است و سرانجام مقدار ۱۵ میلی گرم / کیلو / روز CDCA را برای بیشتر بیماران غیر چاق کافی دانستند ولی هنوز هم حداقل مقدار مطلوب دارو بطور دقیق مشخص نشده است.

مدت درمان و میزان جواب بدارو :

جواب بدارو درمانی (انحلال کامل یا سبب سنگ) تنها برای سنگهای قابل نفوذ با شعه ثبت شده است و استثنائی ممکن است یا کس سنگ حاچب با شعه ناپدید شود. گرچه بعضی از مواد خارج از قابلیت نفوذ باشه نیز ممکن است حل شوند.

میزان جواب سنگهای قابل نفوذ باشه بین ۴۷-۶۴٪ تغییر میکند ولی این نمودارها ممکن است اشتباه باشد. زیرا آنها شامل انحلال نسبی یا کامل سنگها در طول مدت ۶ ماه تا ۴ سال میباشد و هنوز بیمارانی را شامل میشود که تحت شرایط انحلال سنگ میباشد و درصد جواب ممکن است بوضوح بیشتر شود.

تجویز مقدار مناسب CDCA در عرض سه هفته، صفر ا را غیر اشباع میسازد. پس از دادن دارو سنگها ععمولاً بعداز ۶ ماه از نظر رادیولوژی اندازه شان کوچکتر شده و اغلب آنها در طول مدت ۱۸ ماه حل میشوند. سنگهای شفافی که بدرمان مقاومند، نادرآ پس از ۲۴ ماه ناپدید میشوند.

تفییرات در ترکیب صفر ا :

اثر اصلی CDCA کاهش اشباع کلسترول در صفر است. مجاورت

بردن پرتونگاری کیسه صfra بعنوان راهنمای غیر ممکن خواهد بود. اولتراسونو گرافی ممکن است روزی برای تشخیص حضور و اندازه سنگ صfra در این موارد بکار رود. در بیماران مبتلا به عدم فونکسیون کیسه صfra، درمان با CDCA منجر به بازگشت فونکسیون این عضو نخواهد شد. اگر توسط پرتونگاری کیسه صfra از راه خوراکی، عدم فونکسیون کیسه صfra معلوم شود، عمل جراحی مورد خواهد داشت.

پیش‌بینی جواب بیماران بدرمان: ادعای شده است که جواب بداروی CDCA را می‌توان توسط قابلیت نفوذ سنگها باشه و مقدار کلسترول موجود در صfra پیش‌بینی کرد. ولی این ادعا توسط بسیاری از محققان دیگر تجربه نشده است. درحال حاضر بهترین نشانه جواب بیمار بدارو کوله سیستوگرام از راه خوراکی است.

لازم است در این بیماران بطور منظم هر ۶-۱۲ ماه پرتونگاری کیسه صfra انجام گیرد. اگر یک مرتبه معلوم شد که کیسه صfra عاری از سنگ است کوله سیستوگرام را باید ۳-۲ ماه بعد تکرار کرد و اگر هنوز طبیعی است بنابراین سنگها حل شده است.

در گزارش دیگری به تجزیه چربی‌های صfra در حالت ناشتا و پیش‌بینی جواب فردی به CDCA اشاره شده است. که البته این روش مورد آزمایش همه محققان قرار نگرفته است. بهبود اشباع کلسترول در صfra همراه با افزایش نسبت CDCA صفر اوی است ولی این از دیدار واضح CDCA در صfra از نظر تشخیص ارزش زیادی ندارد.

امتحان صفرای کیسه صfra یا کبد بوسیله درناز دوازدهه مزابای تشخیصی کمی دارد.

اثر سینترزیسم CDCA: مرجع است که با افزودن به اثر CDCA، موجب کاهش طول مدت درمان و روشن شدن وضع سنگهای بی جواب بدرمان شد.

در انسان روزیم کم کلسترول (۱۰۰ میلی گرم در روز) باعث افزایش اثر CDCA می‌گردد (۲۲).

فتوباریتال فعالیت آنژیمهای COA، HMG ردوکتان و آلفا هیدرو کسیلان و اندازه مخزن صfra را زیاد می‌کند ولی وقته همراه با CDCA تجویز شود؛ هیچگونه مزیت درمانی با آن تعلق نمی‌گیرد (۱۳).

کاهش وزن بیمار ممکن است بمصلحت او باشد زیرا همان نظریه ذکر شد، افراد چاق به CDCA مقاومند. در این زمینه مطالعات کافی انجام نشده ولی مشاهدات نشان میدهد که در حال ناشتا صfra بیشتر با کلسترول اشباع می‌شود و بدین ترتیب پیشنهاد شده است که تجویز دارو همراه با محدودیت کالری همیشه خوش آیند نیست.

با فسفولیپید نسبت داد. در مطالعه دیگری در افراد بی سنگ صfra که روزانه ۵۰ میلی گرم CDCA دریافت می‌کردند، ترشح کلسترول صفرای آنها که غیر طبیعی هم نبود، کاهش یافت که آنرا به تغییر انتشار کلسترول در صfra نسبت دادند و البته افزایش در اندازه مخزن ملح صfra و یا ترشح آن وجود نداشت. روی مخازن کلسترول بدن اثری ندارد.

CDCA فعالیت آنژیم HMG COA ردوكتان را حدود ۴۰٪ کم می‌کند و این تقریباً به میزانی است که در افراد بی سنگ دیده شده است. فعالیت آنژیم کلسترول ۷-آلدهیدروکسیلانز نیز گاهی اوقات تقلیل می‌بادد. بنظر نیرسد که CDCA همچنین از راه یک اثر مستقیم روی آنژیمهای بامیزان محدود برای بیوستز کلسترول عمل می‌کند.

عوامل مؤثر در جواب بیماران بدارو:

گزارش شده است که سنگهای با قطر کمتر از ۵ میلیمتر بزوایدی در اثر دارو حل می‌شوند. در حالیکه سنگهایی که قطرشان از ۱۵ میلیمتر بیشتر است، بطور محسوس دیرتر حل می‌شوند. بعد از تجربه ای چند اظهار نظر شده است که پیشگوئی سرعت حل شدن سنگهای صفر اوی نسبت به اندازه آنها مشکل است. تنها بیمارانی که سنگ کلسترولی دارند با این دارو مورد درمان قرار نمی‌گیرند. سنگهای با جنس کلیم یا مواد رنگی نسبت باین درمان مقاومند.

روشن نیست چرا بعضی بیماران مبتلا به سنگهای شفاف و قابل نفوذ باشه با مقدار کافی CDCA ظاهرآ جواب مساعد نمیدهند. در چند مورد احتمالاً سنگها بطور اولیه از نوع کلسترولی نبوده‌اند. سنگهای بزرگ با کتاره‌های ساف غالباً از کلسترول درست شده‌اند ولی سنگهای کوچکتر شفاف که کتاره‌های غیر منظم دارند، اغلب کلسترول ندارند. تقریباً ۲۰٪ از سنگهای قابل نفوذ باشه ممکن است از جنس غیر کلسترول باشند.

همچنین بیمارانی دیده می‌شوند که بنظر نیرسد عمل غیر اشباع شدن کلسترول در صfra را انجام دهند. در عده‌ای از این بیماران احتمالاً بعلت چاقی زیاد است که نسبت به مقدار میدهند. معدله ممکن است عمل غیر اشباع شدن صfra با مقدار بیش از ۱۸۵ میلی گرم، کیلو/روز دارو انجام پذیرد. بر عکس بسیاری از بیماران مبتلا به سنگ صfra، اگر CDCA به بیماران بی سنگ داده شود، غیر اشباع شدن کلسترول در صفرای آنها باسانی تولید می‌شود.

تجویز این دارو در بیمارانی که فونکسیون کیسه صفرای آنها بخوبی انجام نمی‌گیرد، توصیه نشده است. زیرا در کیسه صفرای آنها فونکسیون تغییر یافته است، احتمالاً از جریان صfra باطراف سنگ جلوگیری می‌شود و البته برای دنبال کردن پیشرفت درمان، بکار

حادثه دیگری که در طول روزهای اول درمان با دارو ممکن است اتفاق افتد، قولنج صفراء و پیرقان است که بعلت بحر کوت در آمدن قسمتی از سنگهای حل شده و فرار گرفتن در هجرای عمومی صfra است که البته شایع نیست. گاهی اوقات بیمار در جریان درمان دچار درم حاد کیسه صfra میشود که ممکن است تصادفی باشد.

موارد استعمال و عدم استعمال دارو :

تجویز CDCA در درمان بیماران مبتلا به سنگ صفراء میروند که استقرار یابد و در بیشتر مطالعات، موضوع اینکه چرا دارو درمانی را بر عمل جراحی برداشتن کیسه صfra، ترجیح میدهند و توصیه میکنند، هنوز توجیه روشنی ارائه نشده است. عده‌ای دیگری از محققان (۱۱) پیشنهاد میکنند که بطور متناوب از درمان طبی و یا جراحی برای بیماران مبتلا به سنگهای شفاف که فونکسیون کیسه صfra آنها بطبیعتی است، استفاده شود. مصرف متناوب CDCA ممکن است برای آن دسته از بیماران که عمل جراحی را قبول نمیکنند یا جراح عمل جراحی را برای آنها مناسب نمیدانند خیره شود.

در زناییکه درسن بادراری هستند و از روشهای مناسب ضد حاملگی استفاده میکنند، این دارو را میتوان تجویز کرد. همچنین ایندارو در زناییکه از قرصه‌ای ضد حاملگی خوراکی استفاده میکنند بی اشکال مصرف شده است.

بی خطر بودن تجویز CDCA در دوران بادراری ثابت نشده است. بنابراین از دادن آن در این موقع باشد اجتناب کرد. CDCA را در بیمارانی که مبتلا به علائم شدید سنگهای صفراء، پیرقان و یا آناییکه اختلال فونکسیون کیسه صfra دارند نباید تجویز کرد.

درمان داروئی را باید آنقدر ادامه داد تا سنگ حل شود. برای بیمارانیکه بعد از ۲-۵ سال، به مقادیر مناسب دارو جواب نمیدهد و سنگ حل نمیشود، درمان باید قطع گردد. دیگر مواردیکه لازم است درمان را متوقف کرد عبارتند از: توسعه علائم شدید ناراحتیهای صفراء، پیرقان، اختلال فونکسیون کیسه صfra و یا اسهال غیرقابل تحمل.

عدو سنگهای صفراء:

مدارک موجود نشان میدهد، چنانچه یک مرتبه درمان با ملح صfra قطع گردد، سنگهای صfra ممکن است عود کنند، زیرا صfra بحالت فوق اشاع باز گشت میکند. بعد از انحلال موقت آمیز سنگ، سرگذشت بیماریهای سنگ صfra مشخص میشود.

Thistle و همکارانش (۲۸) گزارش دادند که در عرض ۴۸ ماه در ۳ مورد از ۱۵ مورد عود سنگ مشاهده شده است و همچنین Iser و همکارانش (۱۹) خاطر نشان ساختند که در مدت ۲۴ ماه در ۲ مورد

از نظر تئوری انحلال سنگ در قبل یک جریان سریع صfra بیشتر است ولی این اطلاعات از نظر عملی قابل تأمل است.

عوارض دارو : بخوبی تحمل میشود و بسیاری از بیماران بعد از مصرف دارو حالت خوشی دارند که هر آن با بهبود اختلالهای شکمی و سوء هضم است. مکانیسم این اثرات روش نبوده و مشکل بتوان آنرا از اثرات پلاسیو (ماده بی اثر) جدا کرد. مهمنترین مسئله در طول درمان با این دارو اسهال است که بدرجات مختلف شرح داده شده است (۲۹). این عارضه در هفتادهای اول درمان ظاهر شده و با مقدار دارو بستگی دارد و بعد از چند ماه کاهش میباشد. اغلب بیماران تنها با کاهش مقدار دارو بهبود میباشند و بسیاری دیگر مقادیر زیاد بعدی را تحمل میکنند.

این اسهال پر درد سر فقط عده محدودی از بیماران را از دریافت دارو محروم میکند که در این مورد UDCA مفید است. اسهال نتیجه تحریک آدنیل سیکلаз مخاط کولون است که در دنبال آن افزایش ترشح مایعات لوله گوارش پدید میآید.

گاهی بیماران از خارش خفیفی شکایت دارند که هر آن با وقفه خروج مواد ترشحی صfra و یا افزایش قابل ملاحظه غلظت املاح صفراء سرم نیست.

بعد از سپری شدن یک ماه از شروع درمان، غلظت آسپارتات ترانس آمیناز سرم (SGOT) حدود ۱۵٪ بالا میروند که ممکن است بیمارتا مدت ۲ سال آنرا تحمل کنند. قدم خون نیز بالا فاصله حدود ۱۵٪ نسبت بطبیعتی بالاتر میروند که تا کنون غیرقابل توجه است (۲۸، ۸).

مطالعات روی حیوانات نشان میدهد که CDCA ممکن است سم کبدی باشد که آنرا بعلت تشکیل اسیدیتوکولیک میدانند. ولی با وجود افزایش ترانس آمیناز سرم، مطالعات بافت‌شناسی کبدانسان هیچگونه تغییر مهمی را نشان نداده است.

بعضی نمونه برداریهای (ب‌پسی) کبد تغییرات خفیفی از نوع افزایش چربی و فونکسیون بافت چربی را ارائه داده است. در آزمایش با میکروسکپ الکتر و نیک بعضی تغییرات بصورت افزایش واضح لبیوسیتهای سینوزوئیدال دیده شده است. به صورت در طول درمان طولانی با این دارو از آزمایش و امتحان کبد نباید غافل بود.

عدم سمیت کبدی CDCA در انسان میتواند مر بوط بسولفاسیون متابولیت باکتریال اصلی آن یعنی لیتوکولیک اسید باشد. افزایش لیتوکولات صفراء در انسان در طول درمان حدود ۱-۳٪ است. این دارو تغییرات مهی در متابولیسم کلسترول یا چربی نمیدهد (۱۸). ممذکل کاهش تری گلیسرید سرم توسط بعضی گروهها گزارش شده است (۱۹).

طريقه تأثیر UDCA روی صفراء شبه CDCA است، با آسانی از روده‌ها جذب ووارد جریان روده‌ای – کبدی شده بصورت یک ملح مهم صفراء درمی‌آید. اگر UDCA بخذا میمون اضافه شود، فعالیت آنزیم HMG COA رودکنائزرا حدود ۳۰٪ کاهش میدهد که معادل اثر CDCA در اینمورد است و در انسان نیز چنین کاهش واضحی گزارش شده است. اثرات اضافی دیگر این دارو نقصان اشباع کلسترول در صفراء میباشد. در واقع داکسی کولیک اسید و مهمتر از آن لیتو کولیک اسید از صفراء پایه دید میشود. در مطالعه مقایسه‌ای که با تقدیم CDCA و UDCA در میمون یک مطالعه شده بیچگونه عارضه سعی کبدی با UDCA مشاهده نشد.

آنژوهای سرم که مبدع کبدی داشتند در حدود طبیعی بودند و از صایعات بافت شناسی که بطور مشخص در مسمومیت با CDCA مشاهده میشود (مثل التهاب محیطی ، پرولیفراسیون مجرای صفراء و نکروز کبدی) خبری نبود. چرا UDCA نمیتواند لیتو کولات را افزایش دهد معلوم نیست. پیشنهاد شده است که این ماده موجب وقفه فعالیت باکتریهای روده میشود .

راجع به اینکه این ملح صفراء در انسان مثل یک ماده حل کننده سنگ صفراء عمل میکند، مطالعات کمی انجام شده و در یک گزارش آمده است که در ۶ بیمار از ۱۶ بیماری که روزانه ۱۵۰ میلی گرم و در ۲ مورد از ۱۵ بیماری که روزانه ۶۰۰ میلی گرم UDCA دریافت داشته‌اند، اندازه سنگهای صفرای آنها کوچک شده است. در گلیمه بیمارانی که روزانه ۱۵۰ میلی گرم از این دارو امصرف کرده‌اند صفرای آنها بصورت غیر اشباع در آمده است (۲۵). در یک مطالعه دیگر از ۷۴ بیماری که روزانه ۴۵۰ میلی گرم از UDCA دریافت داشتند در جمیع ۴۳ آنها بدارو جواب دادند. سنگهای کوچک آسانتر از سنگهای بزرگ (بزرگتر از ۱۰ میلی‌متر) حل میشوند. قابل تعجب آنکه در ۲ بیمار از ۲۲ بیماری که سنگهای کالسیفیه داشتند، سنگهای آنها نیز حل شده بود و در ۶ بیمار دیگر بعضی جوابها مشاهده گردید. اگر تنها بیمارانی که مبتلا به سنگهای شفاف هستند مورداری باقی قرار گیرند جواب آنها بدارو حدود ۵۲٪ است که قابل مقایسه با UDCA میباشد.

Maton و همکارانش (۲۱) یک رابطه مشخصی بین مقدار UDCA و کاهش اشباع کلسترول صفراء پیدا کردند. مقدار متostداروی مورد نیازی که عمل غیر اشباع شدن را انجام میدهد، ۷۶ میلی گرم / کیلو / روزه بیباشد و بدین ترتیب پیشنهاد مبשותد که مقدار UDCA ممکن است در حدود $\frac{3}{4}$ مقدار CDCA مؤثر باشد ولی محققان برای بدست آوردن امکان بالاترین جواب ، مقادیر پیشتر دارو را توصیه میکنند. در موقع دریافت UDCA بیماران از بهبود عالم

از ۱۰ بیمار تشکیل مجدد سنگ وجود داشته است که با تجویز CDCA این سنگها بسرعت حل شده است . بسیاری عقیده دارند که ممکن است یک عمر تیه سنگ صفراء عود کند و برای شخص کردن چاره مناسب این موقعیت مخصوص ، مطالعات بیشتری لازم است. پژوهشی میتواند برداشتن کیسه صفراء را که موجب کاهش مختصر ولی مشخص ناخوشی و مرگ و میر میگردد و یا مصرف طولانی CDCA را که خطر اتش نامشخص است توصیه کند . درمان متناوب با ملح صفراء ممکن است قابل ملاحظه باشد ولی بنظر میرسد بطور حتم موقعیت آمیز نباشد .

قبل از اینکه درمان طولانی با CDCA بطور وسیعی توصیه شود، لازم است حداقل مقدار لازم دارو جهت نگهداری صفرای غیر اشباع در بیمارانی که سنگ آنها حل شده است معین گردد. بعضی از اشکال رژیم درمانی قابل توجه است و کارهای بیشتری در زمینه اثرات رژیم با کلسترول کم و رشته‌های غیرقابل هضم (سبزیجات و میوجات) لازم است که انجام گیرد .

CDCA و چربیهای خون :

Bell و همکارانش در سال ۱۹۷۳ (۹) گزارش دادند که در بیماران مبتلا به سنگ صفراء که میزان تری گلیسرید سرم آنها بالا است، اگر تحت درمان با CDCA قرار گیرند و مقدار کلسترول سرم آنها تغییری نیابد ، این تری گلیسرید بالای سرم آنها به میزان طبیعی بر گشت پیدا میکند. Miller و همکارانش (۲۳) این سقوط تری گلیسرید را تا ۴۰٪ کاهش کلسترول را تا ۱۰٪ تخمین زند. در مطالعات دیگری نشان داده شد که CDCA تری گلیسرید بالای سرم را تا ۱۰٪ پائین مبارود و غلاظت کلسترول سرم را بطور خفیف کاهش میدهد (۱۱). ویر عکس، همه‌این محققان موافقند که میزان تری گلیسرید طبیعی سرم را کم نمیکند (۹، ۷).

میدانیم که کلوفیرات بطور وسیعی در درمان هبپر لپیدمی مصرف دارد ولی این دارو موجب میشود که صفراء بحالات فوق اشباع با کلسترول در آید. در این دورت خطر بروز فرکانس سنگهای صفراء در این بیماران افزایش میابد (۴). این مشاهدات منجر به معرفی توان کردن CDCA (۷۵ میلیگرم) با کلوفیرات در درمان هبپر لپیدمی شده است . تجویز توان این دارو باعث معکوس شدن اشباع کلسترول صفراء حاصل از کلوفیرات گشته و چربیهای صفراء را پیشتر بحالات طبیعی بر میگرداند (۵) .

UDCA (Ursodeoxycholic acid) :

نخستین بار در ژاپن گزارش شد که این ملح صفراء دارای اثر حل کننده سنگ میباشد و آنرا بعنوان یک داروی کولاگوک مصرف کردن.

انسان تعهد نشده است (۱۷). تجویز خوراکی فتوباریتال همراه با CDCA سودمند نبوده و در حال حاضر استعمال فتوباریتال چه به تنهائی و چه توام با املاح صفر اوی ارزش درمانی ندارد.

ماده Ioglycamide که از راه وریدی برای پرتونگاری مجاری صفر اوی بکار میرود، دارای اثر کلر تیک بوده و بطور مشخص بازده کلسترول و فسفولیپیدهای صفر اوی را پائین می آورد و بی آنکه تغییری در ترشح ملح صفرا بدده آفراترک میکند.

Bell و Doran (۱۱) بیمار مبتلا به سنگ صفرا را با یک فر آورده روغنی اختصاصی (Rowachol) تغذیه کردند و گزارش دادند که در عرض ۶ ماه ۷ تن از آنها بدارو جواب دادند و در سه تن آنان سنگ بکلی حل شد. گفته شده است که Rowachol از راه مهار اختصاصی، فعالیت آنزیم HMG. COA ردو کتاز را کم کرده و همچنین اشباع کلسترول در صفرا و ترشح کلسترول صفر اوی را هم کاهش میدارد.

رژیم درمانی :

بعید بنظر میرسد که رژیم غذائی به تنهائی برای کم کردن اشباع کلسترول صفرا و درنتیجه انجلال سنگ کافی باشد. یک رژیم غذائی پائین آورنده کلسترول سرشار از اسیدهای چرب غیر اشباع است که با افزایش بیماری سنگ صفرا همراه شده است. کاهش وزن در افراد چاق ممکن است با افزایش اشباع کلسترول صفر اوی همراه باشد. اضافه کردن رشته های غیر قابل جذب بشکل سبوس گندم موجب کاهش ثانویه ملح صفرا و داکسی کولات در صفرا میگردد. در همین زمان CDCA صفرا زیاد میشود. این مشاهدات منجر به این پیشنهاد شده که اندازه مخزن CDCA بتوسط مقدار داکسی کولیک اسید موجود در جریان روده ای - کبدی تنظیم میشود و همچنین نظر داده اند که صفرای غیر اشباع ممکن است توسط تغذیه با سبوس انجام شود. مطالعات جدید تأیید نکرده است که داکسی کولیک اسیدهم یک اثر اختصاصی روی سنتز CDCA و یا بهبود حلالیت کلسترول (اشتبه باشد) (۲۰) و کارهای بیشتری برای اثر رژیم با سبوس روی لیپیدهای صفر اوی لازم است.

سنگهای مجرای عمومی صفرا :

میتوان با عمل جراحی مجدد، بیرون آوردن مکانیکی سنگ از راه رویت دوازده و اسفنکتروستومی و یا با دادن دارو، سنگهای باقیمانده یا تازه تشکیل شده را درمان کرد. متداول ترین کار عبارت از عمل جراحی مجدد، باز کردن کولودک بخارج (کولدوسنومی) و در ناز بـ T است. با روش آندوسکوپیک از راه پابیلوستومی، آمپول و اتر قادرند سنگهای مجرای صفارا را بیرون نمایند.

اگر در موقع آزمایش پرتونگاری مجاری صفرا بعد از عمل جراحی

سوء هاضمه حکایت میکردد و از مقادیر روزانه ۲۵۰ میلی گرم و ۵۰۰ میلی گرم دارو بطور مساوی اظهار رضایت شده است (۶).

بدین ترتیب تا کنون شکایتی دال بر اسهال، تغییر غلط سرم آنژیمهای کبدی و تغییرات بافت شناسی کبد ابراز نشده است. آیا UDCA با مقادیر کمتر دارای اثر درمانی موثر تری از CDCA است یا نه ؟ بعداً مشخص خواهد شد. مطالعات بیشتری راجع به رابطه بین مقدار جواب دارو و امتحانات درمانی مورد نیاز است. این اسید صفر اوی گران است و هنوز بطور وافر در دسترس نیست.

اسید کولیک (Cholic acid) :

طالعات اولیه Thistle و همکارانش (۲۶-۲۷) شامل تجویز اسید کولیک بمقادیر ۵۰۰ - ۱۰۰۰ میلی گرم در روز است. همه گزارش ها حاکی از آنست که تجویز خوراکی اسید کولیک موجب انحلال سنگهای صفر اوی نشده و جایی در درمان سنگ ندارد.

عقاید جاری برایستکه جائیکه CDCA فعالیت HMG. COA فعالیت RDO کتاز را مهار میکند، احتمالاً اسید کولیک هردو آنزیم را یک اندازه متوقف میسازد. این دارو جذب کلسترول را بطور قابل ملاحظه ای تسریع مینماید. این تغذیه ای این ملح صفرا روی متابولیسم کلسترول کاملاً پیچیده وضد و تغییر است ولی اینکه اسید کولیک خوراکی نمیتواند سنگهای صفر اوی را حل کند غیر قابل بحث است.

مواد دیگر :

۱- فسفولیپیدها : پیشنهاد اینکه تغذیه با فسفولیپیدها ممکن است منجر به انحلال سنگهای صفر اوی بشود و سوسه انگیز است. زیرا اهمیت لسیتین در نگهداری کلسترول صفر ای بصورت ذرات رین محلول باشد مدت نظر قرار گیرد. یک گزارش تازه پیشنهاد میکند که تغذیه با ۱۰ گرم لسیتین موجب افزایش مشخص فسفولیپید موجود در صفر اوی کبدی میشود. تجویز خوراکی بتا گلیسروفسفات، مقدار فسفولیپید صفر اوی انسان را زیاد میکند.

برای مولکولهای دست نخورده لسیتین یک جریان روده ای - کبد وجود ندارد، معدلك مصرف لسیتین از راه دهان به ذخیره لسیتین صفر اوی کمک میکند اصولاً ترشح لسیتین صفر اوی بر مبنای میزان سنتز لسیتین معین شده و با مقدار رژیم با کولین تنظیم میگردد. کولین اثر درمانی CDCA را زیاد نمیکند.

فوایر بیتال :

تجویز خوراکی فتوایر بیتال در میمون باعث افزایش اندازه مخزن ملح صفرا گشته و ترشح کلسترول صفر اوی را کاهش میدهد. بدین ترتیب پیشنهاد میشود که این امر ممکن است در بیمارانی که سنگهای کلسترولی دارند، مفید افتد. ولی مطالعات بالین دارو در روی

نظیر قولنج صفر اوی، ورم مجاري صfra ، پریتوئیت صفر اوی. تشید فیستول صفر اوی و افزایش مقدار سدیم خون مواجه شده‌اند (۱۱). اگر جنس اولیه سنگها کلسترول نباشد، اگر سنگها خبلی بزرگ و در بالای لوله T قرار داشته باشد و یا لوله T خیلی دراز باشد، انفوژیون درمانی ممکن است موثر نباشد. مذکور ارزنده است که سعی شود در دوره بعد از عمل جراحی قبل از معاینه مجدد مجرای عمومی صfra ، انفوژیون موضعی انجام شود.

درمان خوراکی نملک صفر اوی:

در اینکه انفوژیون CDCA از راه لوله T انجام شود نکته‌ای نیست. ولی بمنظور میرسد موثر تر از اسید کولیک نباشد و باید حتماً از راه خوراکی تجویز شود. تعدادی از گزارش‌ها حاکی است که سنگهای مجرای عمومی صfra نیز با تجویز خوراکی CDCA درمان شده است. درست است که موقتیهایی در این زمینه بدست آمده است ولی عوارض متعددی مثل یرقان ، قولنج و ورم مجرای صفر اوی که احتیاج به عمل جراحی پیدا می‌کنند گزارش شده است (۲۸-۸). چنین شکلی از درمان توصیه نمی‌شود مگر اینکه موقعيت غیرعادی در کار باشد.

تصمیم‌گیری برای باقیماندن سنگ در مجرای عمومی صfra : بنابر عقیده عده‌ای از دست اندکاران، تصمیم کیری مبنی بر باقیماندن سنگ در مجرای ، بستگی به موقعیت بالینی بیمار و روش‌های موجود دارد.

اگر وقتی که لوله T هنوز باقی است، سنگها تشخیص داده شود باید سعی نمود که بطور مکانیکی از راه ایجاد فیستول در لوله T و بکار بردن کاتر Burkhenne سنگهای ریرون آورد . بطور متنابض از انفوژیون موضعی کولات سدیم و یا هپارین پلی‌تومی را امتحان کرد . ولی آندوسکوپیست ماهر ممکن است دقیقاً توجه کند ، چنانچه بزودی به پایان نزدیک شود بر انفوژیون طولانی و بستره شدن بیمار در بیمارستان مزیت دارد. عمل جراحی همیشه بعنوان یک انتخاب موثر باقی می‌ماند (۱۱).

امیدهای آینده :

در حال حاضر موضوع انجال سنگهای کلسترولی صfra بطور سالم و بی خطر واژراه درمانهای خوراکی بخشی از فعالیتهای روزمره پزشکی است . متأسفانه همه بیماران مبتلا به سنگهای شفاف و قابل نفوذ باشند بدرمان جواب نمیدهند و مبتلایان به سنگهای از جنس کلسیم یا مواد رنگی هم بی جواب باقی می‌مانند . این مسئله مورد نیاز است که قبل از درمان داروگی سنگها ، بطور حتم مشخص شود که کدامیک از بیماران بدرمان جواب میدهند . روشهای عملی

سنگها پیدا شدن دور حالت لوله T هنوز سر جای خود باقی است، میتوان تحت کنترل رادیولوژی سنگها را خارج کرد و یا ممکن است بمنظور حل کردن سنگ، مجرای عمومی صfra را با محلولهای گوناگون مشروب ساخت. اولتراسونو گرافی رانیزجهت تکه تکه کردن سنگهای مجرای عمومی صfra بکار برداشت (۱۴).

انفوژیون اسید کولیک :

در مساله ۱۹۷۲ Way و همکارانش (۳۰) پر اکندگی موقتیت آمیز سنگهای باقیمانده مجرای عمومی صfra را توسط انفوژیون کولات سدیم از راه لوله T شرح دادند . یک محلول نمکی استریل حاوی ۱۰۰ میلی‌مول کولات سدیم و pH = ۷ سانتیمتر مکعب/ ساعت بمدت ده روز قطره قطره وارد مجرای صفر اوی گردید. فشار صفرای داخل مجارا ثابت و توجه شد که فشار از ۲۵ - ۳۰ سانتیمتر مکعب محلول بالاتر نزود.

جواب بدارو توسط پرتو نگاری مکرر مجرای صفر اوی همراه با لوله T بعد از ۵ روز و مجدداً در روز دهم انفوژیون ارزیابی گردید . این مشاهدات توسط دیگران نیز تأیید شد (۱۱).

انفوژیون هپارین :

بعد از پتانسیل الکتروکیتیک منفی بسیار قوی هپارین پیشنهاد شده است که این ماده ممکن است در انجال سنگهای صfra مفید باشد. مطالعات In vitro که متأسفانه قابل مقایسه هم نبود تاییح متناقضی بیار آورده است . با انفوژیون ۲۵۰۰۰ واحد هپارین هر ۸ ساعت از راه لوله T تاییح موقتیت آمیزی گزارش شده است (۱۵).

تجویز کولات سدیم (۱۵-۲۰ گرم) در یک لیتر محلول نمکی بطور متنابض یا همراه با ۲۰۰۰ واحد هپارین در یک لیتر محلول نمکی در عرض ۲۴ ساعت در ۱۹ بیمار از ۲۶ بیمار موقتیت آمیز بوده است (۱۲). در ۵ بیمار از ۱۵ بیمار یک مقدار ۱۰۰ میلی مول کولات سدیم دریافت کرده بودند و ۲ تن از ۵ بیمار یکه سرم فیزیولوژیک انفوژیون شده بودند، انجال سنگ رضایت‌بخش بوده است (۱۱،۳).

دیگر موادی که از راه انفوژیون مصرف شده‌اند عبارتند از: لستین، آمینهای چهارتائی، ترپن د-لیمون (Terpene d-Limonene) . همچنین معلوم شده است که انفوژیون محلولهای مونو گلیسرید باعث اسهال می‌شود .

اثرات جانبی کولات سدیم شایع است که اسهال آن از مهم‌تر است. بهمین جهت معمولاً در طول انفوژیون ملح صfra لازم است از تجویز کلستریل امین خوراکی استفاده شود . که البته همیشه موثر نیست .

همچنین عده‌ای دیگر از محققان با عوارض دیگری از ایندارو

پیدا کرد که رشد بلورها در صفرای اشباع شده مهار کند. این مسئله اساسی است که باید از عود مجدد سنگ صفراء جلوگیری بعمل آورد و کنون توجه به رژیم غذائی نظریات را پیشتر جلب کرده است و داروهایی با قدرت کافی لازم است، تا بتواند سنگهای صفراء حاوی کلسیم و مواد رنگی را نیز حل کند.

پیشتری نسبت به پرتونگاری کیسه صفرا از راه خوراکی برای مطالعه و پیشرفت انحلال سنگهای صفراء لازم است. تقریباً بطور حتم UDCA و CDCA روش‌های درمانی واحدی در انحلال سنگها نیستند و کوشش‌ها باید درجهت بدست آوردن مواد خوراکی با اثر سریع و با صرفه هدایت شود. شاید بتوان داروهای

REFERENCES :

- 1- Admirand, W. H., Small, D. M.: The physical-chemical basis pf cholesterol gallstone formation in man. *J. Clin. Invest.* 47: 1043 - 52, 1968
- 2- Allan, R. N., Thistle , J. L. , Hofmann , A. F. : Lithocholate metabolism during chemotherapy for gallstone dissolution. 2. Absorption and sulfation. *Gut.* 17: 413-19, 1976.
- 3- Bateson , M. C. , Bouchier, I. A. D. , Local infusion therapy for radiolucent retained common duct stones using sodium cholate, heparinised saline and physiological saline. *Gut.* 18: A977, 1977.
- 4- Bateson, M. C. , Maclean, D., Ross, P. E. , Bouchier , I. A. D. : Clofibrate therapy and gallstone induction. *Am. J. Dig. Dis.* 23: 623-28, 1978.
- 5- Bateson, M. C. , Ross, P. E. , Murison, J. , Bouchier, I. A. D. : Reversal of clofibrate induced cholesterol oversaturation of bile with chenodeoxycholic acid. *Brit. Med. J.* 1: 1171-73, 1978.
- 6- Bateson , M. C. , Ross, P. E. , Murison , J. , Bouchier, I. A. D. : Effects of ursodeoxycholic acid treatment (UDCA) on biliary lipids in man. *Gut.* 19: A972, 1978.
- 7- Barbara, L , Roda, E., Roda, A., Sama, C., Festi, D., Mazella, G., Aldini, R.: The medical treatment of cholesterol gallstones: Exprience with chenodeoxycholic acid. *Digestion.* 14: 209-19, 1976.
- 8- Bateson, M. C., Ross, P. E., Murison, J., Bouchier, I. A. D.: Comparison of fixed doses of chenodeoxycholic acid for gallstone dissolution. *Lancet.* I: 1112-14, 1978.
- 9- Bell, J.D., Lewis, B., Petrie, A., Dowling, R. H.: Serum lipids in cholelithiasis: Effect of chenod - exychocholic acid therapy. *Brit. Med. J.* 3: 520-22, 1973.
- 10- Bouchier, I. A. D.: Gallstones. *Brit. Med. J.* 2: 870-72, 1976.
- 11- Bouchier, I. A. D.: The medical treatment of gallstones. *Ann. Rev. Med.* 31: 59-77, 1980.
- 12- Christansen, L. A., Schersten, T., Burcharth, F., Bruusgaard, A., Lindblad, L., Cahlin, E.: Treatment of retained bile duct calculi with T-tube infusion of sodium cholate and heparine . *Scand. J . Gastroenterol.* 12: 337-39, 1977.
- 13- Coye, M. J., Bonnoris, G. G , Chung, A., Goldstein, L. I., Lahara, D., Schonfield, L. J.: Treatment of gallstones with chenodeoxycholic acid and phenobarbital. *New. Engl. J. Med.* 292: 604-7, 1975.
- 14- Davies, H. , Bean, W. J.. Barnes, F. S. : Breaking up residual gallstones with ultrasonic drill . *Lancet.* 2: 278-9. 1977.
- 15- Gardner, B., Dennis, C. R., Patti, J.: Current status of heparin dissolution of gallstones. *Am. J. Surg.* 130: 293-95, 1975.
- 16- Heller , F. , Bouchier , I . A . D . : Cholesterol and bile salt studies on the bile of patients with cholesterol gallstones. *Gut.* 14: 83-88. 1973.
- 17- Hepner , G. W . : The effect of phenobarbital on biliary lipid metabolism and hepatic microsomal drug metabolism in patients with cholesterol cholelithiasis. *Amer. J. Dig. Dis.* 21: 370-5. 1976.
- 18- Hoffman, N. E., Hofmann, A. F., Thistle, J. L.: Effect of bile acid feeding on cholesterol metabolism in gallstone patients. *Mayo Clin. proc.* 49: 236 - 39, 1974.
- 19- Iser, J.H., Dowling, R.H., Mok, H.Y.I., Blle, G. D.: Chenodeoxycholic acid treatment of gallstones. A follow_up report and analysis of factors influencing response to therapy. *New Engl. J. Med.* 293: 378-83, 1975.

- 20- La Russo, N.F., Szczepanik, P. A., Hofmann, A. F.: Effect of deoxycholic acid on bile acid metabolism and biliary lipid secretion in normal subjects. *Gastroenterology*. 72:132-40, 1977.
- 21- Maton, P.N., Murphy, G.M., Dowling, R.H.: Ursodeoxycholic acid treatment of gallstones. *Lancet*. 2; 1297-1301, 1977.
- 22- Maudgal, D.P., Bird, R., Blacwood, W.S., Northfield, T.C.: Low cholesterol diet: Enhancement of effect of CDCA in patients with gallstones. *Brit. Med. J.* 2: 851-53, 1978.
- 23- Miller, N. E., Nestel, P. J.: Triglyceride lowering effect of chenodeoxycholic acid in patients with endogenous hypertriglyceridaemia. *Lancet*: 2: 929-31, 1974.
- 24- Northfield, T. C., La Russo, N. F., Hofmann, A. F., Thistle, J. L.: Biliary lipid output during three meals and an overnight fast. II. Effect of chenodeoxycholic acid treatment in gallstone subjects. *Gut*. 16: 12 - 17, 1975.
- 25- Nakagawa, S., Makino, I., Ishizaki, T., Dohi, I.; Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid. *Lancet*. 2: 367 - 69, 1977.
- 26- Thistle, J.L., Schoenfield, L.J. : Lithogenic bile among young Indian Women. Lithogenic potential decreased with chenodeoxycholic acid. *New Engl. J. Med.* 284 :177-81, 1973.
- 27- Thistle, J. L., Schoenfield, L. J.: Induced alterations in composition of bile of persons having cholesterol lithiasis. *Gastroenterology*. 61 ; 488-96, 1971.
- 28- Thistle, J. L., Hofmann, A. F., Orr, B. J., Stephens, D.H: Chenotherapy for gallstone dissolution. I. Efficacy and safety. *J. Am. Med. Assoc.* 239 :1041- 46, 1978.
- 29- Van Berge-Henegouwen, G. P , Hofmann, A. F.: Pharmacology of chenodeoxycholic acid. II. Absorption and metabolism. *Gastroenterology*. 73:300-9, 1977.
- 30- Way, L.W., Admirand, W.H., Dunphy, J.E.: Management of choledocholithiasis. *Ann. Surg.* 176 : 347-59, 1972,