

## درمان طبی سنگهای صفراوی

مجله نظام پزشکی

سال هشتم، شماره ۲، صفحه ۱۰۰، ۱۳۶۰

دکتر عباس پوستی\*

هفتمه:

حل شدن کلسترل در صفرا:

مایع صفرا از ۸۵-۹۵٪ آب تشکیل شده است. کلسترل در آب نامحلول است ولی در صفرا بحالت محلول یافت میشود، زیرا بصورت مخلوطی از ذرات بسیار ریزی درمی آید که حاوی کلسترل، فسفولیپید و املاح صفراوی میباشد.

در بر نامه عملی Admirand و Small (۱) نشان داده شده است که بیماران مبتلا به سنگهای صفراوی حاوی کلسترل را میتوان توسط ترکیب چربیهای صفراوی آنها از افرادی که سنگ ندارند، تمیز داد. ترکیب اصلی صفراوی حاوی سنگهای کاسترلی دارای کلسترل زیادتری نسبت به املاح صفراوی و فسفولیپیدها است.

چنین صفرائی قادر به نگهداری کلسترل بصورت ذرات بسیار ریز محلول نیست. در حقیقت بسیاری از مطالعات مربوط به جدا کردن صفراوی حاوی سنگهای کاسترلی از صفراوی بدون سنگ بر مبنای خاصیت فیزیکوشیمیائی صفرا ناموفق مانده است. ولی فهم اساسی این نکته را که برای تشکیل سنگهای صفراوی یک محیط فوق اشباع از کلسترل لازم است نفی نمیکند.

حد فوق اشباع کلسترل، از شرایط اساسی تشکیل سنگهای صفراوی است ولی تنها عامل نیست. صفراوی فوق اشباع نیز خودش از کبد سرچشمه میگردد. اگر چه کیسه صفرا در تولید سنگ مؤثر است ولی مبنای بیماری سنگ صفراوی کاسترلی، عیب متابولیک در کبد

سنگهای صفراوی 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. بعد از ادعاهای متعدد و امیدواریهای کاذب در این زمینه، بالاخره اکنون یک روش قابل اعتماد جهت انحلال و تجزیه سنگهای صفراوی پیدا شده است. البته این درمان برای تمام انواع سنگهای صفراوی 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 صفراوی تنها برای آن دسته از بیماران مبتلا مناسب است، که سنگهای آنها تماماً یا قسمت عمده آن از کلسترل درست شده باشد. ناگفته نماند که بخش عظیمی از سنگهای صفراوی مردم دنیای غرب از این نوع است. درمان دارویی بر محور ماده (CDCA) Chenodeoxycholic acid دور میزند. در این مقاله سعی شده است راجع به اینکه چگونه کلسترل بطور محلول در صفرا نگهداری میشود، پاتوژنز سنگهای از جنس کلسترل، تجربیات درباره ماده CDCA و دیگر مواد مورد استعمال در درمان سنگهای صفراوی و بالاخره درمان غیر جراحی سنگهای مجرای عمومی صفرا بحث گردد.

\* گروه فارما کولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران.

کلیرنس آن حدود ۶۲٪ است. استخراج کبدی آن با مقادیر بیش از ۴۰۰ میلیگرم ثابت است و میزان املاح صفراوی غیر کئژوگه در خون محیطی پائین می آید. بنا به گزارش عده‌ای، بعضی املاح صفراوی بعد از متابولیزه شدن به متابولیت‌های قطبی تبدیل میشوند (۲۹).

CDCA در کئژوگه و بصورت گلیسین و تورین در آمده سپس بداخل صفرا ترشح میشود. شکل کئژوگه CDCA ممکن است در روده‌ها بدون تغییر مجدداً جذب شده و در کئید حتی خیلی بیشتر از ملح صفراوی غیر کئژوگه تصفیه گردد. در خون محیطی تنها مقدار کمی از گلیسین یا تورین کئژوگه بالا میرود که قابل بررسی است.

قسمتی از CDCA داخل روده که جذب مجدد نشده از راه مدفوع دفع میشود و قسمتی از آن نیز بصورت ۷ - بتا - هیدروکسی اپی‌مر، Ursodeoxycholic acid (UDCA) تغییر شکل می‌یابد. ولی بخش اعظم جذب نشده این ماده از راه ۷ آلفا - هیدرو - کسلاسیون بصورت لیتو کولیک اسید درمی آید که این نیز بنوبه خود مثل CDCA تحت تأثیر جریان روده‌ای - کبدی قرار میگیرد. وقتی CDCA از راه خوراکی تجویز شود، مهمترین متابولیت آن لیتو کولیک اسید میباشد که بالقوه هپاتوتوکسیک است و متابولیسم آن نیز وابسته به آنست.

در شخص سالم حدود  $\frac{1}{9}$  از لیتو کولات تشکیل شده در انتهای ایلئوم و کولون جذب و بقیه در مدفوع از بین میرود. رویداد مهم متابولیسم لیتو کولیک اسید در انسان، سولفاسیون املاح کئژوگه آنست. عمل سولفاسیون در کئید انجام میشود و در کلیه هم میتواند اتفاق افتد.

سولفاسیون باعث تغییر متابولیسم، ترشح و سمیت لیتو کولیک اسید میگردد.

ترکیبات کئژوگه سولفات‌ها در آب محلول هستند بنابراین برعکس دیگر املاح صفراوی خیلی کم از روده جذب و بلکه بیشتر از راه مدفوع دفع میشوند. عمل سولفاسیون موجب کاهش جذب غیر فعال در ژونوم و جذب فعال در ایلئوم میگردد. تنها ۲۵٪ از ترکیبات سولفات کئژوگه نگهداری میشود، در حالیکه ۴۰٪ ملح غیر سولفات‌ها لیتو کولیک اسید شبیه خود CDCA متحمل جریان روده‌ای - کبدی شده و ۶۰٪ آن نیز ذخیره میگردد. بنابراین اثر سولفاسیون باعث جلوگیری از تجمع لیتو کولیک اسید در داخل جریان روده‌ای - کبدی میشود.

#### مقدار دارو:

CDCA بصورت کپسول ژلاتینی حاوی ۱۲۵ میلیگرم از ملح صفراوی آزاد همراه با غذا بکار میرود. سابقاً این دارو را بر مبنای

است. حد فوق اشباع کلسترول میتواند معلول افزایش کلسترول صفرا یا عدم تناسب بین املاح صفراوی و یا هردو باشد. بنظر میرسد در بیماران چاق افزایش سنتر و ترشح کلسترول تفوق داشته باشد. ولی در بیشتر بیماران مبتلا به سنگهای صفراوی، عیب اصلی در کاهش میزان ترشح کبدی املاح صفراوی است و این میتواند مربوط به نقصان کلی ذخیره بدنی املاح صفراوی باشد.

نارسائی اولیه در لسیتین صفراوی کبدی هرگز ثابت نشده است، کاهش اندازه مخزن صفرا غیر قابل توجیه است. همچنین وضع پایدار سنتر صفرا هم تغییری نمیکند و جذب املاح صفراوی نیز اشکالی ندارد. ولی آنچه مورد قبول است، افزایش فرکانس دوره‌ای این املاح در داخل گردش روده‌ای - کبدی است که در نتیجه آن سنتر متوقف میشود و با بطور متناوب در رابطه با مهار قیدبک سنتر ملح صفرا عمل میکند.

#### نقص متابولیک کلسترول در بیماری سنگ صفرا:

عده‌ای معتقدند که بیماران مبتلا به سنگ صفراوی کلسترلی دارای عیبی در سنتر کلسترول در رابطه با املاح صفراوی میباشد و بموجب آن تولید کلسترول صفرا زیاد میشود. در مبتلایان به سنگ صفرا، در مقایسه با افراد بی سنگ، فعالیت‌های آنزیم HMG - COA ردو کناز کئید بیشتر و آنزیم کلسترول ۷ آلفا - هیدرو کسلاز کمتر میشود. علاوه در کسانیکه سنگ میسازند، فعالیت آنزیم ۱۲ آلفا - هیدرو کسلاز نسبت به اشخاص طبیعی کمتر است و اگر این کاهش خیلی بیشتر از آنزیم کلسترول ۷ آلفا - هیدرو کسلاز باشد، ممکن است آنرا بحساب پیدایش افزایش تولید دی هیدروکسی املاح صفراوی در صفراوی بیماران مبتلا به سنگ گذاشت (۱۶).

کنودا کسی کولیک اسید (Chenodeoxycholic acid, CDCA) در سال ۱۹۷۱، دوتن با سامی Thistle و Schoenfield (۲۷، ۲۶) گزارش دادند، که تجویز CDCA باعث کاهش اشباع کلسترول صفرا در افراد مبتلا به سنگ صفرا یا بی سنگ میگردد. این مشاهدات راه را برای مصرف CDCA جهت حل کردن سنگهای صفراوی هموار کرد.

محققان دیگر نیز در این زمینه گزارشهایی دادند که ادعای فوق را تأیید میکرد (۲۸، ۱۹، ۱۰).

#### اثرات فارماکولوژی CDCA:

CDCA، مانند یک اسید صفراوی کئژوگه تجویز میشود و بصورت فرآورده‌های گوناگون و با درجه خلوص بالایی در دسترس قرار دارد ولی شکل بلورهای آن مختلف است. این دارو با مقدار بیش از ۴۰۰ میلی گرم همراه با غذا یا در حالت ناشتا مصرف شده و سرعت در روده‌ها تجزیه و بطور کامل جذب میشود. این نمک صفرا بطور مؤثری توسط هپاتوسیت استخراج و اولین مرحله

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

مصرف خوراکی CDCA باعث افزایش لیتو کولیک اسید در صفرا میشود. تازگی دریافته اند که ۱۰-۳۰٪ املاح صفراوی صفرا از مونوهیدرو کسی تشکیل میشود. ولی گزارشهای بعدی نسبت کمتری را (نادراً بیش از ۱۰٪) تأیید کرده است (۸). ازدیاد مقدار دارو از ۷۵۰ تا ۱۰۰۰ میلیگرم در روز موجب افزایش بیشتر لیتو کولات صفرا نمیکرد (۸).

قسمت اعظم ترکیب لیتو کولات از شکل سولفات آن درست شده و با وجودیکه تولید و جذب لیتو کولیک اسید زیاد میشود، ولی از این ملح صفرا چیزی باقی نمیماند (۲).

بعد از مصرف CDCA ماده UDCA در صفرا ظاهر میشود که مقدار آنرا معمولاً میتوان ۱٪ کل اسیدهای صفراوی موجود در صفرا 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 مربوط به تغییر و تبدیل با کتریال روده ها در اثر CDCA باشد یا اینکه دارو مستقیماً از راه کبد عمل کند.

بیشتر بیماران (البته نه همه بیماران) که CDCA دریافت میکنند، عمل غیر اشباع شدن صفرا در آنها انجام میگردد. بدین ترتیب چربی صفرای آنها بصورت ذرات خیلی ریز درمیآید که اگر بطور دسته جمعی (نه بصورت فردی) معایسه شود با ارزش میباشند. عموماً وقتی مقدار GDCA به حدود ۷۰٪ اسیدهای صفراوی یا بیشتر برسد صفرا بصورت غیر اشباع با کلسترل درمی آید.

Northfield و همکارانش (۲۴) بازده و ترکیب چربی صفرای ۲۴ ساعته را با درمان روزانه ۱-۲۵ گرم CDCA اندازه گیری کردند و نشان دادند که غیر اشباع شدن صفرا نتیجه کاهش بازده کلسترل صفرا است که نمیتوان آنرا هم به افزایش ملح صفرا و

تجربی با مقادیر مختلف ۷۵٪ - ۴۵ گرم تجویز میکردند ولی بعداً اکثر محققان مقدار آنرا متناسب با وزن، یعنی ۱۲-۱۵ میلی گرم / کیلو / روز توصیه کردند. تجویز مقدار کافی این نمک صفرا جهت کاهش اشباع کلسترل در صفرا صورت میگردد، 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 ۷۸۸ میلیگرم / کیلو / روز پیشنهاد کردند ولی عده زیادی از محققان دیگر ۱۴-۱۵ میلیگرم / کیلو / روز را مقدار مؤثر و مناسبی دانستند (۲۸، ۱۹).

بهر حال تجویز مقدار ثابت ۱۰۰۰ میلیگرم در روز یعنی ۱۴-۱۵ میلیگرم / کیلو / روز بیشتر توصیه میشود. متوسط طول مدت درمان با مقدار ۷۵۰ میلیگرم (۱۲۷ سال) خیلی زیادتر از مقدار ۱۰۰۰ میلیگرم (۵۶ / سال) در روز میباشد و هیچ بیماری با دریافت ۵۰۰ میلیگرم CDCA در روز سنگهای صفراوی بطور کامل حل نشده است.

بالاخره گزارشهای دیگری بر مبنای تجزیه اسیدهای صفراوی، مقادیر ۵۰۰-۷۵۰ 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 بداری:

جواب بداری در زمانی (انحلال کامل یا نسبی سنگ) تنها برای سنگهای قابل نفوذ باشعه ثبت شده است و استثنائاً ممکن است یک سنگ حاجب باشه ناپدید شود. گرچه بعضی از مواد خارج از قابلیت نفوذ باشعه نیز ممکن است حل شوند.

میزان جواب سنگهای قابل نفوذ باشعه بین ۴۷-۶۴٪ تغییر میکنند 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 بیماران 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، صفرا را غیر اشباع میسازد. پس از دادن دارو سنگها معمولاً بعد از ۶ ماه از نظر رادیولوژی اندازه شان کوچکتر شده و اغلب آنها در طول مدت ۱۸ ماه حل میشوند. سنگهای شفاف که به درمان مقاومند، نادراً پس از ۲۴ ماه ناپدید میشوند.

#### تغییرات در ترکیب صفرا:

اثر اصلی CDCA کاهش اشباع کلسترل در صفرا است. مجاورت

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

**پیش بینی جواب بیماران بد درمان:** ادعا شده است که جواب بداروی CDCA را میتوان توسط قابلیت نفوذ سنگها باشعه و مقدار کلسترل موجود در صفرا پیش بینی کرد. ولی این ادعا توسط بسیاری از محققان دیگر تجربه نشده است. در حال حاضر بهترین نشانه جواب بیمار بدارو کوله سیستوگرام از راه خوراکی است.

لازم است در این بیماران بطور منظم هر ۶-۱۲-۲۴ ماه پرتونگاری کیسه صفرا انجام گیرد. اگر یک مرتبه معلوم شد که کیسه صفرا عاری از سنگ است کوله سیستوگرام را باید ۲-۳ ماه بعد تکرار کرد و اگر هنوز طبیعی است بنا بر این سنگها حل شده است.

در گزارش دیگری به تجزیه چربیهای صفرا در حالت ناشتا و پیش بینی جواب فردی به CDCA اشاره شده است. که البته این روش مورد آزمایش همه محققان قرار نگرفته است. بهبود اشیاع کلسترل در صفرا همراه با افزایش نسبت CDCA صفراوی است ولی این از دیاد واضح CDCA در صفرا از نظر تشخیص ارزش زیادی ندارد.

امتحان صفرای کیسه صفرا یا کبد بوسیله درناژ دوازدهه مزایای تشخیصی کمی دارد.

**اثر سینرژسم CDCA:** مرجح است که با افزودن به اثر CDCA، موجب کاهش طول مدت درمان و روشن شدن وضع سنگهای بی جواب بد درمان شد.

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

فئوباریتال فعالیت آنزیمهای HMG. COA ردو کتاز و ۷ آلفا هیدروکسیلاز و اندازه مخزن صفرا را زیاد میکند ولی وقتی همراه با CDCA تجویز شود، هیچگونه مزیت درمانی بآن تعلق نمیگیرد (۱۳).

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

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

CDCA فعالیت آنزیم HMG. COA ردو کتاز را حدود ۴۰٪ کم میکند و این تقریباً به معنای آن است که در افراد بی سنگ دیده شده است. فعالیت آنزیم کلسترل ۷-آلفا هیدروکسیلاز نیز گاهی اوقات تقلیل مییابد. بنظر میرسد که CDCA همچنین از راه یک اثر مستقیم روی آنزیمهای باعیزان محدود برای بیوسنتز کلسترل عمل میکند.

#### عوامل مؤثر در جواب بیماران بدارو:

گزارش شده است که سنگهای با قطر کمتر از ۵ میلیمتر بزودی در اثر دارو حل میشوند. در حالیکه سنگهایی که قطرشان از ۱۵ میلیمتر بیشتر است، بطور محسوس دیرتر حل میشوند. بعد از تجربیاتی چند اظهار نظر شده است که پیشگویی سرعت حل شدن سنگهای صفراوی نسبت به اندازه آنها مشکل است. تنها بیمارانی که سنگ کلسترلی دارند با این دارو مورد درمان قرار میگیرند. سنگهای با جنس کلسیم یا مواد رنگی نسبت باین درمان مقاومند.

روشن نیست چرا بعضی بیماران مبتلا به سنگهای شفاف و قابل نفوذ باشعه با مقادیر کافی CDCA ظاهراً جواب مساعد نمیدهند. در چند مورد احتمالاً سنگها بطور اولیه از نوع کلسترلی نبوده اند. سنگهای بزرگ با کتاره های ساف غالباً از کلسترل درست شده اند ولی سنگهای کوچکتر شفاف که کتاره های غیر منظم دارند، اغلب کلسترل ندارند. تقریباً ۲۰٪ از سنگهای قابل نفوذ باشعه ممکن است از جنس غیر کلسترل باشند.

همچنین بیمارانی دیده میشوند که بنظر نمیرسد عمل غیر اشیاع شدن کلسترل در صفرا را انجام دهند. در عده ای از این بیماران احتمالاً بعلت چاقی زیاد است که نسبت به CDCA مقاومت نشان میدهند. معذک ممکن است عمل غیر اشیاع شدن صفرا با مقادیر بیش از ۱۸۵ میلی گرم/کیلو/روز دارو انجام پذیرد. برعکس بسیاری از بیماران مبتلا به سنگ صفرا، اگر CDCA به بیماران بی سنگ داده شود، غیر اشیاع شدن کلسترل 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 که فونکسیونش تغییر یافته است، احتمالاً از جریان صفرا با طرف سنگ جلو گیری میشود و البته برای دنبال کردن پیشرفت درمان، بکار

حادثه دیگری که در طول روزهای اول درمان با دارو ممکن است اتفاق افتد، قولنج صفرای و یرقان است که بعلمت بحرکت در آمدن قسمتی از سنگهای حل شده و قرار گرفتن در مجاری عمومی صفرای است که البته شایع نیست. گاهی اوقات بیمار در جریان درمان دچار ورم حاد کیسه صفرای میشود که ممکن است تصادفی باشد.

#### موارد استعمال و عدم استعمال دارو:

تجویز CDCA در درمان بیماران مبتلا به سنگ صفرای می‌رود که استقرار یابد و در بیشتر مطالعات، موضوع اینکه چرا دارو درمانی را بر عمل جراحی برداشتن کیسه صفرای، ترجیح می‌دهند و توصیه میکنند، هنوز توضیح 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 صفرای آنها طبیعی 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 نمیداند ذخیره شود.

در زنانیکه در سن بارداری هستند و از روشهای مناسب ضد حاملگی استفاده میکنند، این دارو را میتوان تجویز کرد. همچنین این دارو در زنانیکه از قرصهای ضد حاملگی خوراکی استفاده میکنند بی اشکال مصرف شده است.

بی خطر بودن تجویز CDCA در دوران بارداری ثابت نشده است. بنابراین از دادن آن در این مواقع باید اجتناب کرد. CDCA را در بیمارانی که مبتلا به علائم شدید سنگهای صفرای، یرقان و یا آنهاییکه اختلال فونکسیون کیسه صفرای دارند نباید تجویز کرد.

درمان دارویی را باید آنقدر ادامه داد تا سنگ حل شود. برای بیمارانیکه بعد از ۲-۳ سال، به مقادیر مناسب دارو جواب نمیدهند و سنگ حل نمیشود، درمان باید قطع گردد. دیگر مواردیکه لازم است درمان را متوقف کرد عبارتند از: توسعه علائم شدید ناراحتیهای صفرای، یرقان، اختلال فونکسیون کیسه صفرای و یا اسهال غیر قابل تحمل.

#### عود سنگهای صفرای:

مدارک موجود نشان میدهد، چنانچه یک مرتبه درمان با ملح صفرای قطع گردد، سنگهای صفرای ممکن است عود کنند، زیرا صفرای بحالت فوق اشباع بازگشت میکند. بعد از انحلال موفقیت آمیز سنگ، سرگذشت بیمارهای سنگ صفرای 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 قبال یک جریان سریع صفرای بیشتر است ولی این اطلاعات از نظر عملی قابل تأمل است.

**عوارض دارو:** CDCA بخوبی تحمل میشود و بسیاری از بیماران بعد از مصرف دارو حالت خوشی دارند که همراه با بهبود اختلالهای شکمی و سوء هضم است. مکانیسم این اثرات روشن نبوده و مشکل بتوان آنرا از اثرات پلاسبو ( ماده بی اثر ) جدا کرد. مهمترین مسئله در طول درمان با این دارو اسهال است که بدرجات مختلف شرح داده شده است (۲۹). این عارضه در هفته‌های اول درمان ظاهر شده و با مقدار دارو بستگی دارد و بعد از چند ماه کاهش مییابد. اغلب بیماران تنها با کاهش مقدار دارو بهبود مییابند و بسیاری دیگر مقادیر زیاد بعدی را تحمل میکنند.

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

گاهی بیماران از خارش خفیفی شکایت دارند که همراه با وقفه خروج مواد ترشعی صفرای و یا افزایش قابل ملاحظه غلظت املاح صفرای سرم نیست.

بعد از سپری شدن یک ماه از شروع درمان، غلظت آسپارات ترانس آمیناز سرم (SGOT) حدود ۱۵٪ بالا میرود که ممکن است بیمار تا مدت ۲ سال آنرا تحمل کند. قد خون نیز بلافاصله حدود ۱۵٪ نسبت به طبیعی بالاتر میرود که تا کنون غیر قابل توجهی است (۲۸، ۲۸).

مطالعات روی حیوانات نشان میدهد که CDCA ممکن است سم کبدی باشد که آنرا بعلمت تشکیل اسیدلیتو کولیک میدانند. ولی با وجود افزایش ترانس آمیناز سرم، مطالعات بافت شناسی کبد انسان هیچگونه تغییر مهمی را نشان نداده است.

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

عدم سمیت کبدی CDCA در انسان میتواند مربوط به سولفاسیون متابولیت با کتر یال اصلی آن یعنی لیتو کولیک اسید باشد. افزایش لیتو کولات صفرای در انسان در طول درمان حدود ۱-۳٪ است. این دارو تغییر مهمی در متابولیسم کلسترل یا چربی نمیدهد (۱۸). معذک کاهش تری گلیسرید سرم توسط بعضی گروهها گزارش شده است (۱۹).

طریقه تأثیر UDCA روی صفرا شبیه CDCA است ، باسانی از روده‌ها جذب و وارد جریان روده‌ای - کبدی شده بصورت يك ملح مهم صفرا درمی‌آید. اگر UDCA بغذای میمون اضافه شود، فعالیت آنزیم HMG. COA. ردو کنازرا حدود ۳۰٪ کاهش میدهد که معادل اثر CDCA در این مورد است و در انسان نیز چنین کاهش واضحی گزارش شده است. اثرات اضافی دیگر این دارو نقصان اشباع کلسترول در صفرا میباشد. در واقع داکسی کولیک اسید و مهمتر از آن لیتو کولیک اسید از صفرا ناپدید میشود. در يك مطالعه مقایسه‌ای که با تغذیه CDCA و UDCA در میمون انجام شد هیچگونه عارضه سمی کبدی با UDCA مشاهده نشد. آنزیمهای سرم که مبداء کبدی داشتند در حدود طبیعی بودند و از ضایعات بافت شناسی که بطور مشخص در مسمومیت با CDCA مشاهده میشود (مثل التهاب محیطی، پرولیفراسیون مجرای صفرا 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 صفرا در انسان مثل يك ماده حل کننده سنگ صفرا عمل میکند، مطالعات کمی انجام شده و در يك گزارش آمده است که در ۶ بیمار از ۱۶ بیمار که روزانه ۱۵۰ میلی گرم و در ۲ مورد از ۱۵ بیمار یک روزانه ۶۰۰ میلی گرم UDCA دریافت داشته‌اند، اندازه سنگهای صفرا آنها کوچک شده است. در کلیه بیمارانی که روزانه ۱۵۰ میلی گرم از این دارو را مصرف کرده‌اند صفرا آنها بصورت غیر اشباع درآمده است (۲۵). در يك مطالعه دیگر از ۷۴ بیماری که روزانه ۴۵۰ میلی گرم از UDCA دریافت داشتند در جمع ۴۳٪ آنها بدار و جواب دادند. سنگهای کوچک آسانتر از سنگهای بزرگ (بزرگتر از ۱۰ میلی متر) حل میشوند. قابل تعجب آنکه در ۲ بیمار از ۲۲ بیمار یک 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 مورد ارزیابی قرار گیرند جواب آنها بدار و حدود ۵۲٪ است که قابل مقایسه با UDCA میباشد.

Maton و همکارانش (۲۱) يك رابطه مشخصی بین مقدار UDCA و کاهش اشباع کلسترول صفرا پیدا کردند. مقدار متوسط داروی مورد نیازی که عمل غیر اشباع شدن را انجام میدهد، ۹۷ میلی گرم / کیلو / روز میباشد و بدین ترتیب پیشنهاد میشود که مقدار UDCA ممکن است در حدود  $\frac{2}{3}$  مقدار CDCA مؤثر باشد ولی محققان برای بدست آوردن امکان بالاترین جواب، مقادیر بیشتر دارو را توصیه میکنند. در موقع دریافت UDCA بیمارانی از بهبود علائم

از ۱۰ بیمار تشکیل مجدد سنگ وجود داشته است که با تجویز مجدد CDCA این سنگها سرعت حل شده است. بسیاری عقیده دارند که ممکن است يك مرتبه سنگ صفرا عود کند و برای مشخص کردن چاره مناسب این موقعیت مخصوص، مطالعات بیشتری لازم است. پزشک میتواند بر داشتن کیسه صفرا را که موجب کاهش مختصر ولی مشخص ناخوشی و مرگ و میر میگردد و یا مصرف طولانی CDCA را که خطراتش نامشخص است توصیه کند. درمان متناوب با ملح صفرا ممکن است قابل ملاحظه باشد ولی بنظر میرسد بطور حتم موفقیت آمیز نباشد.

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

#### CDCA و چربیهای خون :

Bell و همکارانش در سال ۱۹۷۳ (۹) گزارش دادند که در بیمارانی مبتلا به سنگ صفرا 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 برگشت پیدا میکند. Miller و همکارانش (۲۳) این سقوط تری گلیسرید را تا ۴۰٪ و کاهش کلسترول را تا ۱۰٪ تخمین زدند. در مطالعات دیگری نشان داده شد که CDCA تری گلیسرید بالای سرم را تا ۱۰٪ پائین می‌آورد و غلظت کلسترول سرم را بطور خفیف کاهش میدهد (۱۱). و برعکس، همه این محققان موافقت کرده‌اند که CDCA میزان تری گلیسرید طبیعی سرم را کم نمیکند (۷، ۹).

میدانیم که کلوفیبرات بطور وسیعی در درمان هیپرلیپیدمی مصرف دارد ولی این دارو موجب میشود که صفرا بحالت فوق اشباع با کلسترول درآید. در این صورت خطر بروز فرکانس سنگهای صفرا در این بیمارانی افزایش مییابد (۴). این مشاهدات منجر به معرفی توام کردن CDCA (۷۵۰ میلی گرم) با کلوفیبرات در درمان هیپرلیپیدمی شده است. تجویز توام این دو دارو باعث معکوس شدن اشباع کلسترول صفراوی حاصل از کلوفیبرات گشته و چربیهای صفراوی را بیشتر بحالت طبیعی بر میگردداند (۵).

Ursodeoxycholic acid (UDCA) :

نخستین بار در ژاپن گزارش شد که این ملح صفرا دارای اثر حل کننده سنگ میباشد و آنرا بعنوان يك داروی کولاگوک مصرف کردند.

سوء هاضمه حکایت میکردند 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 غلظت سرم آنزیمهای کبدی و تغییرات بافت شناسی کبد ابراز نشده است.

آیا UDCA با مقادیر کمتر دارای اثر درمانی موثرتری از CDCA است یا نه؟ بعداً مشخص خواهد شد. مطالعات بیشتری راجع به رابطه بین مقدار و جواب دارو و امتحانات درمانی مورد نیاز است. این اسید صفراوی گران است و هنوز بطور وافر در دسترس نیست.

#### اسید کولیک (Cholic acid):

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

عقاید جاری بر اینستکه جاییکه CDCA فعالیت HMG. COA ردوکتاز را مهار میکند، احتمالاً اسید کولیک هر دو آنزیم را بیک اندازه متوقف میسازد. این دارو جذب کلسترل را بطور قابل ملاحظه‌ای تسریع مینماید. اثر تغذیه‌ای این ملح صفراوی متابولیسم کلسترل کاملاً پیچیده و ضد و نقیض است ولی اینکه اسید کولیک خوراکی نمیتواند سنگهای صفراوی را حل کند غیر قابل بحث است.

#### مواد دیگر:

۱- فسفولیپیدها: پیشنهاد اینکه تغذیه با فسفولیپیدها ممکن است منجر به انحلال سنگهای صفراوی بشود و سوسه انگیز است. زیرا اهمیت لسیترین در نگهداری کلسترل صفرا بصورت ذرات ریز محلول باید مد نظر قرار گیرد. یک گزارش تازه پیشنهاد میکند که تغذیه با ۱۰ گرم لسیترین موجب افزایش مشخص فسفولیپید موجود در صفراوی کبدی میشود. تجویز خوراکی بتا-گلیسرول فسفات، مقدار فسفولیپید صفراوی انسان را زیاد میکند.

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

#### فنوباریتال:

تجویز خوراکی فنوباریتال در میمون باعث افزایش اندازه مخزن ملح صفرا گشته و ترشح کلسترل صفراوی را کاهش میدهد. بدین ترتیب پیشنهاد میشود که این امر ممکن است در بیمارانی که سنگهای کلسترلی دارند، مفید افتد. ولی مطالعات با این دارو در روی

انسان تمهید نشده است (۱۷). تجویز خوراکی فنوباریتال همراه با CDCA سودمند نبوده و در حال حاضر استعمال فنوباریتال چه به تنهایی و چه توأم با املاح صفراوی ارزش درمانی ندارد.

ماده Ioglycamide که از راه وریدی برای پرتونگاری مجاری صفراوی بکار میرود، دارای اثر کلر تیک بوده و بطور مشخص بازده کلسترل و فسفولیپیدهای صفراوی را پائین میآورد و بی آنکه تغییری در ترشح ملح صفرا بدهد آنرا ترک میکند.

Bell و Doran (۱۱) ۲۷ بیمار مبتلا به سنگ صفرا را با یک فرآورده 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 ردوکتاز را کم کرده و همچنین اشباع کلسترل در صفرا و ترشح کلسترل صفراوی را هم کاهش میدهد.

#### رژیم درمانی:

بعید بنظر میرسد که رژیم غذایی به تنهایی برای کم کردن اشباع کلسترل صفرا و در نتیجه انحلال سنگ کافی باشد. یک رژیم غذایی پائین آورنده کلسترل سرشار از اسیدهای چرب غیر اشباع است که با ازدیاد بیماری سنگ صفرا همراه شده است. کاهش وزن در افراد چاق ممکن است با افزایش اشباع کلسترل صفراوی همراه باشد. اضافه کردن رشته‌های 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 روده‌ای - کبدی تنظیم میشود و همچنین نظر داده‌اند که صفراوی غیر اشباع ممکن است توسط تغذیه با سبوس انجام شود. مطالعات جدید تأیید نکرده است که داکسی کولیک اسید هم یک اثر اختصاصی روی سنتز CDCA و یا بهبود حلالیت کلسترل داشته باشد (۲۰) و کارهای بیشتری برای اثر رژیم با سبوس روی لیپیدهای صفراوی لازم است.

#### سنگهای مجرای عمومی صفرا:

میتوان با عمل جراحی مجدد، بیرون آوردن مکانیکی سنگ از راه رویت دوازده و اسفنکتر وستومی و یا با دادن دارو، سنگهای باقیمانده یا تازه تشکیل شده را درمان کرد. متداولترین کار عبارت از عمل جراحی مجدد، باز کردن کولدوک بخارج (کولدوستومی) و در ناژ با لوله T است. با روش آندوسکوپیک از راه پاپیلوستومی، آپول و اتراقادرند سنگهای مجرای صفرا را بیرون بیاورند.

اگر در موقع آزمایش پرتونگاری مجاری صفرا بعد از عمل جراحی

نظیر قولنج صفراوی، ورم مجاری صفرا، پریتونیت صفراوی، تشدید فیستول صفراوی و افزایش مقدار سدیم خون مواجه شده‌اند (۱۱). اگر جنس اولیه سنگها کلسترل نباشد، اگر سنگها خیلی بزرگی و در بالای لوله T قرار داشته باشند یا لوله T خیلی دراز باشد، انفوزیون درمانی ممکن است موثر نباشد. معذک ارزنده است که سعی شود در دوره بعد از عمل جراحی قبل از معاینه مجدد مجرای عمومی صفرا، انفوزیون موضعی انجام شود.

#### درمان خوراکی نمک صفراوی:

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

تصمیم‌گیری برای باقیماندن سنگ در مجرای عمومی صفرا: بنا بر عقیده عده‌ای از دست اندرکاران، تصمیم‌گیری مبنی بر باقیماندن سنگ در مجرا، بستگی به موقیعت 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 Burhenne سنگها را بیرون آورد. بطور متناوب از انفوزیون موضعی کولات سدیم و یا هپارین میتوان استفاده کرد. در صورت عدم موقیعت میتوان آندوسکوپیک پاپیلوتومی را امتحان کرد. ولی آندوسکوپست ماهر ممکن است دقیقاً توجه کند، چنانچه بزودی به پاپیلانزدیک شود بر انفوزیون طولانی و بستری شدن بیمار در بیمارستان مزیت دارد. عمل جراحی همیشه بعنوان یک انتخاب موثر باقی میماند (۱۱).

#### امیدهای آینده:

در حال حاضر موضوع انحلال سنگهای کلسترلی صفرا بطور سالم و بی‌خطر و از راه درمانهای خوراکی بخشی از فعالیتهای روزمره پزشکی است. متأسفانه همه بیماران مبتلا به سنگهای شفاف و قابل نفوذ باشع بدرمان جواب نمیدهند و مبتلایان به سنگهای از جنس کلسیم یا مواد رنگی هم بی‌جواب باقی میمانند. این مسئله مورد نیاز است که قبل از درمان دارویی سنگها، بطور حتم مشخص شود که کدامیک از بیماران بدرمان جواب میدهند. روشهای عملی

سنگها پیدا شدند و در حالیکه 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 صفرا را با محلولهای گوناگون مشروب ساخت. اولتراسونوگرافی را نیز جهت تکه تکه کردن سنگهای مجرای عمومی صفرا بکار برده‌اند (۱۴).

#### انفوزیون اسید کولیک:

در سال ۱۹۷۲، Way و همکارانش (۳۰) پراکنندگی موقیعت آمیز سنگهای باقیمانده مجرای عمومی صفرا را توسط انفوزیون کولات سدیم از راه لوله T شرح دادند. یک محلول نمکی استریل حاوی ۱۰۰ میلی‌مول کولات سدیم و  $\text{pH} = 7.5$ ، بمیزان ۳۰ سانتیمتر مکعب/ساعت بمدت ده روز قطره قطره وارد مجرای صفراوی گردید. فشار صفرای داخل مجرا ثبت و توجه شد که فشار از ۲۵ - ۳۰ سانتیمتر مکعب محلول بالاتر نرود.

جواب بدارو توسط پرتونگاری مکرر مجاری صفراوی همراه با لوله T بعد از ۵ روز و مجدداً در روز دهم انفوزیون ارزیابی گردید. این مشاهدات توسط دیگران نیز تأیید شد (۱۱).

#### انفوزیون هپارین:

بعلمت پتانسیل الکتروکینتیک منفی بسیار قوی هپارین پیشنهاد شده است که این ماده ممکن است در انحلال سنگهای صفرا مفید باشد. مطالعات *In vitro* که متأسفانه قابل مقایسه هم نبود نتایج متناقضی بیار آورده است. با انفوزیون ۲۵۰۰۰ واحد هپارین هر ۸ ساعت از راه لوله T نتایج موقیعت آمیزی گزارش شده است (۱۵).

تجویز کولات سدیم (۱۵-۲۰ گرم) در یک لیتر محلول نمکی بطور متناوب یا همراه با ۲۰۰۰۰ واحد هپارین در یک لیتر محلول نمکی در عرض ۲۴ ساعت در ۱۹ بیمار از ۲۶ بیمار موقیعت 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 یک ۱۰۰۰۰ واحد هپارین دریافت داشته و یک تن از ۲ بیمار یک با سرم فیزیولوژیک انفوزیون شده بودند، انحلال سنگ رضایتبخش بوده است (۱۱، ۱۳).

دیگر موادی که از راه انفوزیون مصرف شده‌اند عبارتند از: لسیتین، آمینهای چهارتایی، ترپن-د-لیمونن (Terpene d-Limonene). همچنین معلوم شده است که انفوزیون محلولهای مونوگلیسرید باعث اسهال میشود.

اثرات جانبی کولات سدیم شایع است که اسهال آن از همه مزاحم‌تر است. بهمین جهت معمولاً در طول انفوزیون ملح صفرا لازم است از تجویز کلسیرامین خوراکی استفاده شود. که البته همیشه موثر نیست.

همچنین عده‌ای دیگر از محققان با عوارض دیگری از ایندارو

پیدا کرد که رشد بلورهارا در صفرای اشباع شده مهار کند. این مسئله اساسی است که باید از عود مجدد سنگ صفرا جلوگیری بعمل آورد و اکنون توجه به رژیم غذایی نظریات را بیشتر جلب کرده است و داروهائی با قدرت کافی لازم است، تا بتواند سنگهای صفراوی حاوی کلسیم و مواد رنگی را نیز حل کند .

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

## REFERENCES :

- 1- Admirand, W. H., Small, D. M. : The physical-chemical basis of 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 chenotherapy 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: Experience 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 chenodeoxycholic 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., Bille, 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 cholelithiasis. *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.