درمـــان طبـی سنگهـای صفـراوی

مجلـه نظام پزشکـی
سال هشتم ، شماره ۲ ، صفحه ۱۰۰ ، ۱۳۶۰

دکتر عبـاس پوستـی*

مقـدمـه :

سنگهای صفراوی خود بخود ناپدید نمیشوند و بهمین جهت در پزشکی تحقیقات وسیعی برای پیدا کردن داروهای مؤثر و بی‌خطر برای حل کردن این سنگها بعمل آمده‌است. بعداز ادعاهای متعدد و امیدواریهای کاذب دراین زمینه، بالاخره اکنون یك روش قابل اعتماد جهت انحلال و تجزیه سنگهای صفراوی پیدا شده است . البته این درمان برای تمام انواع سنگهـای صفراوی قابل پیاده کردن نیست وتحت شرائطی انجام‌پذیراست ودرحقیقت یك تناوب معقولی با اعمـال جراحی است کـه برای درمان این سنگهـا بکار میرود .

درحال حاضر درمان طبی سنگهای صفراوی تنها برای آن دسته از بیماران مبتلا مناسب است ، که سنگهای آنها تمـاماً یاقسمت عمده آن از کلسترل درست شده باشد . ناگفته نمانـد که بخش عظیمی از سنگهای صفراوی مردم دنیای غرب‌از این نوع‌است . درمان‌داروئی برمحورماده Chenodeoxycholic acid (CDCA) دور میزند . دراین مقاله سعی شده است راجع به اینکه چطور کلسترل بطورمحلول درصفرا نگهداری میشود ، پاتوژنز سنگهای از جنس کلسترل ، تجربیات درباره ماده CDCA و دیگر مواد مورد استعمال در درمان سنگهـای صفـراوی و بالاخره درمان غیرجراحی سنگهای مجرای عمومی صفرا بحث گردد،

حل شدن کلسترل درصفرا :

مایع صفرا از ۸۵–۹۵٪ آب تشکیل شده است. کلسترل در آب نامحلول است ولی در صفرا بحالت محلول یافت میشود ، زیـرا بصورت مخلوطی‌ازذرات‌بسیارریزی درمی‌آید که‌حاوی کلسترل، فسفولیپید و املاح صفراوی میباشد.

در برنامه عملی Admirand و Small (۱) نشان داده شده است که بیماران مبتلا به سنگهای صفراوی حاوی کلسترل را میتوان توسط ترکیب چربیهای صفرای آنها ازافرادی که سنگ ندارند، تمیز داد . ترکیب اصلی صفرای حاوی سنگهای کلسترلی دارای کلسترل زیادتری نسبت به املاح صفراوی و فسفولیپیدها است . چنین‌صفرائی قادر به نگهداری کلسترل بصورت ذرات بسیارریز محلول‌نیست. درحقیقت بسیاری ازمطالعات مربوط به‌جدا کردن صفرای حاوی سنگهای کلسترلی از صفرای بدون سنگ برمبنای خاصیت فیزیکوشیمیائی صفرا ناموفق مانده است. ولی‌فهم اساسی این نکته را که برای تشکیل سنگهـای صفراوی یك محیط فوق اشباع از کلسترل لازم است نفی نمیکند.

حد فوق اشباع کلسترل، ازشرائط اساسی‌تشکیل‌سنگهای صفراوی است ولی تنها عامل نیست. صفرای فوق اشباع نیزخودش از کبد سرچشمه میگیرد. اگرچه کیسه صفرا درتولید سنگ مؤثر است ولی‌مبنای بیماری سنگ صفرای کلسترلی ، عیب متابولیك در کبد

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران.

است . حد فوق اشباع کلسترل میتواند معلول افزایش کلسترل صفرا یا عدم تناسب بین املاح صفراوی و یا هردو باشد . بنظر میرسد در بیماران چاق افزایش سنتز وترشح کلسترل تفوق‌داشته باشد. ولی در بیشتر بیماران مبتلا بسنگهای صفراوی ، عیب‌اصلی درکاهش میزان ترشح کبدی املاح صفراوی است و این میتواند مربوط به نقصان کلی ذخیره بدنی املاح صفراوی باشد .

نارسائی اولیه در لسیتین صفرای کبدی هرگز ثابت نشده است ، کاهش اندازه مخزن صفرا غیرقابل توجیه است . همچنین وضع پایدار سنتزصفرا هم تغییری نمیکند و جذب املاح صفراوی نیز اشکالی ندارد. ولی آنچه مورد قبول است ، افزایش فرکانس دوره‌ای این املاح در داخل گردش روده‌ای ـ کبدی است که درنتیجه‌آن سنتزمتوقف میشود ویابطور متناوب در رابطه بامهار فیدبك سنتز ملح صفرا عمل میکند.

نقص متابولیك کلسترل دربیماری سنگ صفرا :

عده‌ای معتقدند که بیماران مبتلا بسنگ صفرای کلسترلی دارای عیبی‌درسنتز کلسترل در رابطه بااملاح صفراوی میباشند وبموجب آن تولید کلسترل صفرا زیاد میشود. درمبتلایان بسنگ صفرا ، درمقایسه باافراد بی‌سنگ ، فعالیتهای آنزیم HMG ـ COA ردوکتازکبد بیشتر وآنزیم کلسترل۷ آلفا ـ هیدروکسیلاز کمتر میشود. بعلاوه درکسانیکه سنگ میسازند،فعالیت‌آنزیم۱۲ آلفا ـ هیدروکسیلاز نسبت به‌اشخاص طبیعی کمتراست واگر این کاهش خیلی بیشترازآنزیم کلسترل ۷ آلفا ـ هیدروکسیلاز باشد، ممکن است آنرا بحساب پیدایش افزایش تولید دی هیدروکسی املاح صفراوی درصفرای بیماران مبتلا بسنگ گذاشت(۱۶).

کنوداکسی کولیك اسید (Chenodeoxycholic acid, CDCA). درسال۱۹۷۱،دوتن باسامی Thistle و Schoenfield (۲۷،۲۶) گزارش دادند، که تجویز CDCA باعث کاهش اشباع کلسترل صفرا در افراد مبتلا به سنگ صفرا یا بی‌سنگ میگردد . این مشاهدات راه را برای مصرف CDCA جهت حل کردن سنگهای صفراوی هموار کرد .

محققان دیگر نیز دراین‌زمینه گزارشهائی دادند که‌ادعای فوق را تأیید میکرد (۲۸،۱۹،۱۰).

اثرات فارماکولوژی CDCA :

CDCA ، مانند یك‌اسید صفراوی کنژوگه‌تجویز میشودوبصورت فرآورده‌های گوناگون و بادرجه خلوص بالائی دردسترس قرار دارد ولی‌شکل بلورهای‌آن مختلف است. این دارو بامقدار بیش از ۴۰۰ میلی گرم همراه با غذا یا درحالت ناشتا مصرف شده و بسرعت در روده‌ها تجزیه و بطور کامل جذب میشود . این نمك صفرا بطور مؤثری توسط هپاتوسیت استخراج و اولین مرحله کلیرنس‌آن حدود ۶۲٪ است . استخراج کبدی‌آن بامقادیر بیش از ۴۰۰ میلیگرم ثابت است ومیزان املاح صفراوی غیر کنژوگه درخون محیطی پائین می‌آید. بنابه‌گزارش عده‌ای ، بعضی‌املاح صفراوی بعدازمتابولیزه شدن به‌متابولیتهای قطبی تبدیل میشوند (۲۹).

CDCA درکبدکنژوگه و بصورت گلیسین و تورین درآمده سپس بداخل صفرا ترشح میشود . شکل کنژوگه CDCA ممکن است در روده‌ها بدون تغییرمجدداً جذب شده ودرکبد حتی‌خیلی بیشتر ازملح صفرای غیر کنژوگه تصفیه گردد. درخون محیطی تنها مقدارکمی ازگلیسین یا تورین کنژوگه بالا میرودکه قابل بررسی است .

قسمتی‌از CDCA داخل‌روده که جذب مجدد نشده ازراه مدفوع دفع میشود و قسمتی از آن نیز بصورت ۷ ـ بتا ـ هیدروکسی اپی‌مر، Ursodeoxycholic acid (UDCA) تغییرشکل‌مییابد. ولی بخش‌اعظم جذب نشده این ماده از راه ۷ آلفا ـ دهیدرو ـ کسیلاسیون بصورت لیتوکولیك اسید درمی‌آیدکه این نیز بنوبه خود مثل CDCA تحت تأثیر جریان روده‌ای ـ کبدی قرار میگیرد. وقتی CDCA از راه خوراکی تجویزشود، مهمترین متابولیت‌آن‌لیتوکولیك‌اسید میباشدکه بالقوه هپاتوتوکسیك‌است ومتابولیسم‌آن نیز وابسته به‌آنست .

درشخص سالم حدود $\frac{1}{5}$ از لیتوکولات تشکیل شده در انتهای ایلئوم وکولون جذب و بقیه درمدفوع ازبین میرود. رویدادمهم متابولیسم لیتوکولیك‌اسید درانسان ، سولفاسیون املاح کنژوگه آنست . عمل سولفاسیون در کبد انجام میشود و در کلیه هم میتواند اتفاق افتد .

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

ترکیبات کنژوگه سولفاته درآب محلول‌هستند بنابراین برعکس دیگر املاح صفراوی خیلی کم از روده جذب و بلکه بیشترازراه مدفوع دفع میشوند. عمل سولفاسیون موجب‌کاهش جذب غیرفعال در ژژونوم وجذب فعال درایلئوم میگردد. تنها ۲۵٪ ازترکیبات سولفات کنژوگه نگهداری میشود ، درحالیکه ۴۰٪ ملح غیر سولفاته لیتوکولیك اسید شبیه خود CDCA متحمل جریان روده‌ای ـ کبدی شده و ۶۰٪ آن نیز ذخیره میگردد. بنابراین اثر سولفاسیون باعث جلوگیری از تجمع لیتوکولیك اسید در داخل جریان روده‌ای ـ کبدی میشود.

مقدار دارو :

CDCA بصورت کپسول ژلاتینی حاوی ۱۲۵ میلیگرم از ملح صفرای‌آزاد همراه باغذا بکارمیرود. سابقاً این‌دارو را برمبنای

تجربی بامقادیر مختلف ۷۵٪ ـ ۴ر۵ گرم تجویز میکردند ولی بعداً اکثر محققان مقدار آنرا متناسب با وزن، یعنی ۱۲ـ۱۵ میلی گرم / کیلو / روز توصیه کردند. تجویز مقدار کافی این نمك صفرا جهت کاهش اشباع کلسترل در صفرا صورت میگیرد، درحالیکه درهمین زمان اجتناب از عارضه اصلی دارو که اسهال است، کارمشکلی میباشد. Barbara و همکارانش(۷) حداقل مقدار مؤثر دارو را ۷ر۸ میلیگرم / کیلو / روز پیشنهاد کردند ولی عده زیادی از محققان دیگر ۱۴ـ۱۵ میلیگرم / کیلو / روز را مقدار مؤثر ومناسبی دانستند(۲۸،۱۹).

بهرحال تجویز مقدار ثابت ۱۰۰۰ میلیگرم در روز یعنی ۱۴ـ۱۵ میلیگرم / کیلو / روز بیشتر توصیه میشود. متوسط طول مدت درمان بامقدار ۷۵۰ میلیگرم (۱ر۲۷ سال) خیلی زیادتر ازمقدار ۱۰۰۰ میلیگرم (۵۶ / ۰ سال) در روز میباشد و هیچ بیماری با دریافت ۵۰۰ میلیگرم CDCA در روز سنگهای صفراویش بطور کامل حل نشده است.

بالاخره گزارشهای دیگری برمبنای تجزیه اسیدهای صفراوی، مقادیر ۵۰۰ـ۷۵۰ میلیگرم CDCA در روز را کافی وبی خطر تأیید کرده که البته جواب بیماران سرپائی به آن مقادیر متفاوت بوده است وسرانجام مقدار ۱۵ میلی گرم / کیلو / روز CDCA را برای بیشتر بیماران غیرچاق کافی دانستند ولی هنوزهم حداقل مقدار مطلوب دارو بطوردقیق مشخص نشده است.

مدت درمان و میزان جواب بدارو :

جواب بدارودرمانی(انحلال کامل یا نسبی سنگ) تنها برای سنگهای قابل نفوذ باشعه ثبت شده است واستثنائاً ممکن است یك سنگ حاجب باشعه ناپدید شود. گرچه بعضی از مواد خارج از قابلیت نفوذ باشعه نیز ممکن است حل شوند.

میزان جواب سنگهای قابل نفوذ باشعه بین ۴۷ـ۶۴٪ تغییر میکند ولی این نمودارها ممکن است اشتباه باشد. زیرا آنها شامل انحلال نسبی یا کامل سنگها درطول مدت ۶ ماه تا ۲ سال میباشد وهنوز بیمارانی را شامل میشود که تحت شرائط انحلال سنگ میباشند ودرصد جواب ممکن است بوضوح بیشترشود.

تجویز مقدار مناسب CDCA در عرض سه هفته، صفرا را غیر اشباع میسازد. پس از دادن دارو سنگها معمولا بعداز ۶ ماه از نظر رادیولوژی اندازه شان کوچکتر شده واغلب آنها درطول مدت ۱۸ ماه حل میشوند. سنگهای شفافی که به درمان مقاومند، نادراً پس از ۲۴ ماه ناپدید میشوند.

تغییرات درترکیب صفرا :

اثر اصلی CDCA کاهش اشباع کلسترل درصفرا است. مجاورت سنگهای صفراوی باصفرای غیراشباع به کلسترل، احتمالا موجب جدا شدن کلسترل از سنگ میشود. درمان با CDCA ذخیره صفرای بدن را زیاد میکند که این افزایش مسلماً بامقدارجذب شده رابطه دارد. بهمین نحو افزایش مقدار CDCA در صفرا نسبت مستقیم با مقدار مصرف آن دارد و این مقدار تاحدود ۹۰ـ۹۵٪ اسیدهای صفراوی مجاری صفرا میرسد. مثل اینکه CDCA مهمترین نمك صفرا میشود. نسبت کولات وداکسی 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 نمك 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 لیتوکولیك اسید در صفرا میشود. تازگی دریافته اند که ۱۰ـ۳۰٪ املاح صفراوی صفرا ازمونوهیدرو 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 لیتوکولات صفرا نمیگردد(۸).

قسمت اعظم ترکیب لیتوکولات ازشکل سولفاته آن درست شده و باوجودیکه تولید و جذب لیتوکولیك 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 معمولا میتوان ۱٪ کل اسیدهای صفراوی موجود در صفرا بحساب آورد واین مقدارمیتواند باتجویز CDCA به حدود ۱۰٪ افزایش وحتی بمرز ۳۷٪ هم برسد. چرا UDCA زیادتر تشکیل میشود، هنوز معلوم نیست. شاید مربوط به تغییر وتبدیل باکتریال روده ها در اثر CDCA باشد یا اینکه دارو مستقیماً از راه کبد عمل کند.

بیشتر بیمارانی(البته نه همه بیماران) که CDCA دریافت میکنند، عمل غیراشباع شدن صفرا در آنها انجام میگیرد. بدین ترتیب چربی صفرای آنها بصورت ذرات خیلی ریز درمیآید که اگر بطور دسته جمعی (نه بصورت فردی) مقایسه شود باارزش میباشد. عموماً وقتی مقدار CDCA به حدود ۷۰٪ اسیدهای صفراوی یا بیشتر برسد صفرا بصورت غیراشباع باکلسترل درمی آید.

Northfield و همکارانش (۲۴) بازده و ترکیب چربی صفرای ۲۴ ساعته را بادرمان روزانه ۱ـ۲ر۵ گرم CDCA اندازه گیری کردند و نشان دادند که غیراشباع شدن صفرا نتیجه کاهش بازده کلسترل صفرا است که نمیتوان آنرا هم به افزایش ملح صفرا و

یا فسفولیپید نسبت داد . درمطالعه دیگری در افراد بی سنگ صفرا که روزانه ۵۰۰ میلی گرم CDCA دریافت میکردند، ترشح کلسترل صفرای آنها که غیرطبیعی هم نبود، کاهش یافت که آنرا به‌نقصان 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 ردوکتاز را حدود ۴۰٪ کم میکند واین تقریباً بمیزانی است که در افراد بی‌سنگ دیده شده است . فعالیت آنزیم کلسترل ۷ـآلفاهیدروکسیلاز نیز گاهی اوقات تقلیل مییابد . بنظرمیرسد که CDCA همچنین ازراه یك اثرمستقیم روی‌آنزیم‌های بامیزان محدود برای بیوسنتز کلسترل عمل میکند .

عوامل مؤثر درجواب بیماران بدارو :

گزارش شده‌است که سنگهای باقطر کمتراز ۵ میلیمتر بزودی در اثرداروحل‌میشوند. درحالیکه سنگهائی که قطرشان از ۱۵ میلیمتر بیشتراست، بطور محسوس دیرتر حل میشوند. بعد از تجربیاتی چند اظهارنظر شده است که پیشگوئی سرعت حل شدن سنگهای صفراوی نسبت به‌اندازه‌آنها مشکل‌است. تنها بیمارانی که سنگ کلسترلی دارند بااین دارو مورد درمان قرارمیگیرند. سنگهای باجنس‌کلسیم یا مواد رنگی نسبت باین درمان مقاومند.

روشن نیست چرا بعضی بیماران مبتلا به سنگهای شفاف و قابل نفوذ باشعه بامقادیر کافی CDCA ظاهراً جواب مساعد نمیدهند. درچند مورد احتمالا سنگها بطوراولیه ازنوع کلسترلی‌نبوده‌اند. سنگهای بزرگ باکناره‌های‌صاف غالباً ازکلسترل درست شده‌اند ولی سنگهای کوچکترشفاف که کناره‌های غیرمنظم دارند ، اغلب کلسترل ندارند. تقریباً ۲۰٪ از سنگهای قابل نفوذ باشعه ممکن است ازجنس غیر کلسترل باشند .

همچنین بیمارانی دیده میشوند که بنظر نمیرسد عمل غیراشباع شدن کلسترل در صفرا را انجام دهند . درعده‌ای ازاین بیماران احتمالا بعلت چاقی زیاد است که نسبت به CDCA مقاومت نشان میدهند. معذلك ممکن است عمل غیراشباع شدن صفرا با مقادیر بیش‌از ۱۸٫۵ میلی گرم/ کیلو/روز دارو انجام پذیرد. برعکس بسیاری ازبیماران مبتلا به‌سنگ صفرا ، اگر CDCA به‌بیماران بی‌سنگ داده شود، غیراشباع شدن کلسترل درصفرای آنهابآسانی تولید میشود.

تجویز این دارو در بیمارانی که فونکسیون کیسه صفرای آنها بخوبی‌انجام‌نمیگیرد، توصیه‌نشده‌است. زیرا در کیسه صفرائی که فونکسیونش‌تغییریافته‌است، احتمالا ازجریان‌صفرا باطراف‌سنگ جلوگیری میشود والبته برای دنبال کردن پیشرفت درمان، بکار بردن پرتونگاری کیسه صفرا بعنوان راهنما غیرممکن‌خواهدبود. اولتراسونوگرافی‌ممکن‌است روزی برای تشخیص‌حضوروراندازه سنگ صفرا دراین موارد بکار رود . دربیماران مبتلا به عدم فونکسیون کیسه صفرا ، درمان با CDCA منجر به بازگشت فونکسیون این عضو نخواهد شد . اگر توسط پرتونگاری کیسه صفرا ازراه خوراکی، عدم‌فونکسیون کیسه صفرا معلوم‌شود، عمل جراحی مورد خواهد داشت.

پیش‌بینی جواب بیماران بدرمان : ادعا شده است که جواب بداروی CDCA را میتوان توسط قابلیت نفوذ سنگها باشعه و مقدار کلسترل موجود در صفرا پیش‌بینی کرد . ولی این ادعا توسط بسیاری از محققان دیگر تجربه نشده است . درحال‌حاضر بهترین‌نشانه جواب بیماربدارو کوله سیستوگرام ازراه‌خوراکی است .

لازم است دراین‌بیماران‌بطورمنظم هر۶ـ۱۲ـ۲۴ماه‌پرتونگاری کیسه صفرا انجام‌گیرد . اگر یك مرتبه معلوم شدکه‌کیسه صفرا عاری ازسنگ است کوله سیستوگرام را باید ۲ـ۳ماه بعدتکرار کرد واگرهنوز طبیعی است بنابراین‌سنگها حل‌شده است .

درگزارش دیگری به تجزیه چربیهای صفرا در حالت ناشتا و پیش‌بینی جواب فردی به CDCA اشاره شده‌است. که البته این روش مورد آزمایش همه محققان قرارنگرفته است . بهبوداشباع کلسترل درصفرا همراه با افزایش نسبت CDCA صفراوی‌است ولی این ازدیاد واضح CDCA در صفرا از نظر تشخیص ارزش زیادی ندارد .

امتحان صفرای‌کیسه صفرا یاکبد بوسیله درناژ دوازدهه مزایای تشخیصی کمی‌دارد .

اثر سینرژیسم CDCA : مرجح‌است که‌باافزودن‌به‌اثرCDCA ، موجب کاهش طول مدت درمان و روشن شدن وضع سنگهای بی‌جواب بدرمان شد .

درانسان رژیم کم‌کلسترل (۱۰۰ میلی‌گرم درروز) باعث افزایش اثر CDCA میگردد (۲۲).

فنوباربیتال فعالیت‌آنزیمهای HMG. COA ردوکتاز و۷ آلفا هیدروکسیلاز واندازه مخزن‌صفرا را زیاد میکند ولی‌وقتی‌همراه با CDCA تجویزشود ، هیچگونه مزیت درمانی بآن تعلق نمیگیرد (۱۳).

کاهش وزن بیمارممکن است بمصلحت او باشد زیرا همانطوریکه ذکرشد، افراد چاق به CDCA مقاومند . دراین‌زمینه مطالعات کافی‌انجام نشده ولی‌مشاهدات نشان میدهد که درحال ناشتا صفرا بیشتر باکلسترل اشباع میشود و بدین‌ترتیب پیشنهاد شده‌است که تجویز دارو همراه با محدودیت‌کالری همیشه خوش‌آیند نیست .

از نظر تئوری انحلال سنگ در قبال یك جریان سریع صفرا 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 ومشکل بتوان آنرا از اثرات پلاسبو (ماده بی‌اثر) جدا کرد. مهمترین مسئله درطول 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 بعدی‌را تحمل میکنند .

این اسهال بدرد سر فقط عده معدودی از بیماران‌را از دریافت دارو محروم میکند که دراین مورد UDCA مفید است . اسهال نتیجه تجریك آدنیل 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 ترشحی صفرا ویا افزایش قابل ملاحظه غلظت املاح صفراوی سرم نیست.

بعد از سپری شدن یك ماه از شروع درمان ، غلظت آسپارتات ترانس آمیناز سرم (SGOT) حدود ۱۵٪ بالا میرود که ممکن است بیمارتا مدت ۲ سال آنرا تحمل کند . قند خون نیز بلافاصله حدود ۱۵٪ نسبت به‌طبیعی بالاترمیرود که تاکنون غیرقابل‌توجیه است (۸، ۲۸).

مطالعات روی حیوانات نشان میدهد که CDCA ممکن است سم کبدی باشد که آنرا بعلت تشکیل اسیدلیتوکولیك میدانند. ولی با وجود افزایش ترانس آمینازسرم ، مطالعات بافت‌شناسی کبدانسان هیچگونه تغییر مهمی‌را نشان نداده است .

بعضی نمونه برداریهای (بوپسی) کبد تغییرات خفیفی از نوع افزایش چربی و فونکسیون بافت چربی‌را ارائه داده است . در آزمایش با میکروسکپ الکترونیك بعضی تغییرات بصورت افزایش واضح لیپوسیتهای سینوزوئیدال‌دیده شده است. بهرصورت در طول درمان طولانی با این دارو ازآزمایش و امتحان کبد نباید غافل بود .

عدم سمیت کبدی CDCA درانسان میتواند مربوط به‌سولفاسیون متابولیت با کتریال اصلی آن یعنی لیتوکولیك اسیدباشد. افزایش لیتوکولات صفراوی درانسان درطول درمان حدود ۱-۳٪ است. این داروتغییرمهمی در متابولیسم کلسترل یا چربی‌نمیدهد(۱۸). معذلك کاهش تری‌گلیسرید سرم توسط بعضی گروهها گزارش شده است (۱۹).

حادثه دیگری که درطول روزهای اول درمان با دارو ممکن‌است اتفاق‌افتد، قولنج‌صفراوی ویرقان‌است که بعلت بحرکت درآمدن قسمتی از سنگهای حل شده وقرارگرفتن درمجاری‌عمومی صفرا است که البته شایع نیست . گاهی اوقات بیمار درجریان درمان دچار ورم حاد کیسه صفرا میشود که ممکن‌است تصادفی باشد.

موارد استعمال و عدم استعمال دارو :

تجویز CDCA در درمان بیماران مبتلا به سنگ صفراوی میرود که استقرار یابد و در بیشتر مطالعات ، موضوع اینکه‌چرا دارو درمانی را برعمل‌جراحی برداشتن کیسه‌صفرا، ترجیح‌میدهند وتوصیه میکنند، هنوز توجیه روشنی ارائه نشده است . عده‌ای دیگری ازمحققان (۱۱) پیشنهاد میکنند که بطورمتناوب‌ازدرمان طبی‌ویا جراحی‌برای‌بیماران مبتلا به سنگهای‌شفاف که‌فونکسیون کیسه صفرای آنهاطبیعی‌است،استفاده شود. مصرف‌متناوب CDCA ممکن است برای آن دسته از بیماران که عمل جراحی را قبول نمیکنند یا جراح عمل جراحی‌را برای آنها مناسب‌نمیداند‌ذخیره شود .

درزنانیکه درسن بارداری هستند و از روشهای‌مناسب‌ضدحاملگی استفاده میکنند،این‌دارو را میتوان تجویز کرد. همچنین‌ایندارو در زنانیکه از قرصهای ضد حاملگی خوراکی استفاده میکنند بی اشکال مصرف شده است .

بی‌خطر 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 سنگهای‌صفراوی، یرقان و یا آنهائیکه اختلال فونکسیون کیسه صفرا دارند نباید تجویز کرد .

درمان داروئی را باید آنقدر ادامه داد تا سنگ حل‌شود. برای بیمارانیکه بعد از ۲٫۵-۳ سال ، به مقادیر مناسب دارو جواب نمیدهندوسنگ‌حل‌نمیشود، درمان بایدقطع گردد. دیگرمواردیکه لازم است درمان را متوقف کرد عبارتند از : توسعه علائم شدید ناراحتیهای‌صفراوی، یرقان ، اختلال فونکسیون کیسه صفرا ویا اسهال غیرقابل تحمل .

عود سنگهای صفراوی :

مدارك موجود نشان میدهد ، چنانچه یك مرتبه درمان با ملح صفرا قطع گردد، سنگهای‌صفرا ممکن‌است عود کنند، زیرا صفرا بحالت فوق اشباع بازگشت میکند . بعد از انحلال موفقیت آمیز سنگ ، سرگذشت بیماریهای سنگ صفرا مشخص میشود .

Thistle و همکارانش (۲۸) گزارش‌دادند که درعرض ۴۸ ماه در ۳ مورد از۱۵ مورد عود سنگ مشاهده شده است وهمچنین Iser وهمکارانش(۱۹) خاطرنشان ساختند که درمدت ۲۴ ماه در۲مورد

از ۱۰ بیمار تشکیل مجدد سنگ وجود داشته است که باتجویز مجدد CDCA این سنگها بسرعت حل‌شده است . بسیاری عقیده دارند که ممکن‌است یك‌مرتبه سنگ صفرا عود کندو برای‌مشخص کردن چاره مناسب این‌موقعیت مخصوص، مطالعات بیشتری لازم است. پزشك‌میتواندبرداشتن کیسه‌صفرا را که موجب‌کاهش‌مختصر ولی مشخص ناخوشی و مرگ و میر میگردد و یا مصرف طولانی CDCA را که خطراتش‌نامشخص‌است توصیه کند . درمان‌متناوب با ملح صفرا ممکن است قابل‌ملاحظه باشد ولی بنظر میرسدبطور حتم موفقیت‌آمیز نباشد .

قبل ازاینکه درمان طولانی با CDCA بطور وسیعی‌توصیه شود، لازم است حداقل مقدار لازم دارو جهت نگهداری صفرای غیر اشباع دربیمارانی که سنگ‌آنها حل شده است معین گردد. بعضی از اشکال رژیم درمانی قابل توجه است وکارهای بیشتری‌درزمینه اثرات رژیم با کلسترل کم و رشته‌های غیرقابل هضم (سبزیجات و میوجات) لازم است که انجام‌گیرد .

CDCA و چربیهای خون :

Bell و همکارانش درسال ۱۹۷۳ (۹) گزارش‌دادند که‌دربیماران مبتلا به سنگ صفرا که میزان تری گلیسرید سرم آنها بالا است، اگر تحت درمان با CDCA قرارگیرند و مقدار کلسترل سرم آنها تغییری نیابد ، این تری‌گلیسرید بالای‌سرم آنها به میزان طبیعی‌برگشت پیدا میکند . Miller وهمکارانش (۲۳) این‌سقوط تری گلیسریدرا تا ۴۰٪ وکاهش کلسترول‌را تا ۱۰٪ تخمین‌زدند. درمطالعات دیگری‌نشان‌داده شدکه CDCA تری‌گلیسریدبالای سرم‌را تا ۱۰٪ پائین میآورد وغلظت کلسترل سرم را بطورخفیف کاهش‌میدهد(۱۱). وبرعکس، همه‌این‌محققان موافقند که‌CDCA میزان تری‌گلیسرید طبیعی سرم را کم نمیکند (۷، ۹).

میدانیم که کلوفیبرات بطور وسیعی در درمان هیپرلیپیدمی مصرف دارد ولی ایندارو موجب میشود کـه صفرا بحالت فوق اشباع با کلسترل درآید . دراینصورت خطر بروز فرکانس سنگهای صفرا دراین بیماران افزایش مییابد (۴). این‌مشاهدات منجر به‌معرفی توام‌کردن CDCA (۷۵۰ میلیگرم) با کلوفیبرات در درمان هیپرلیپیدمی شده است . تجویز توام این دو دارو باعث معکوس شدن اشباع کلسترل‌صفراوی‌حاصل از کلوفیبرات گشته‌وچربیهای صفراوی‌را بیشتر بحالت طبیعی برمیگرداند (۵).

Ursodeoxycholic acid (UDCA) ;

نخستین‌بار در ژاپن گزارش شد که این ملح صفرا دارای اثرحل کننده سنگ میبـاشد و آنرا بعنوان یك داروی کولاگوك مصرف کردند.

طریقه تـأثیر UDCA روی صفرا شبیه CDCA است ، بآسانی از روده‌ها جذب وبارد جریان روده‌ای ـ کبدی شده بصورت یك ملح مهم صفرا درمیآید. اگر UDCA بغذای میمون‌اضافه شود، فعالیت‌آنزیم HMG. COA ردوکتازرا حدود ۳۰٪کاهش‌میدهد کـه معادل اثر CDCA دراینمورد است و در انسان نیز چنین کاهش واضحی گزارش شده است . اثرات اضافی دیگر این دارو نقصان اشباع کلسترول در صفرا میباشد . در واقع داکسی‌کولیك اسید و مهمتر از آن لیتوکولیك اسید از صفرا ناپدید میشود.در یك مطالعه مقایسه‌ای که با تغذیه CDCA و UDCA درمیمون انجام شد هیچگونه عارضه سمی‌کبدی با UDCA مشاهده نشد .

آنزیمهای سرم که مبدء کبدی داشتند درحدود طبیعی بودند و از ضایعات بافت شناسی کـه بطور مشخص در مسمومیت با CDCA مشاهده میشود (مثل‌التهاب محیطی ، پرولیفراسیون‌مجرای‌صفرا ونکروز کبدی) خبری‌نبود. چرا UDCA نمیتواند لیتوکولات را افزایش‌دهد معلوم نیست. پیشنهاد شده است که این‌ماده موجب وقفه فعالیت باکتریهای روده میشود .

راجع به اینکه این ملح صفرا در انسان مثل یك ماده حل کننده سنگ صفرا عمل میکند، مطالعات کمی انجام شده ودریك گزارش آمده است که در ۶ بیمار از ۱۶ بیمارکه روزانه ۱۵۰میلی‌گرم و در ۲ مورد از ۱۵ بیماریکه روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم UDCA دریافت داشته‌اند، اندازه سنگهای صفرای‌آنها کوچك شده‌است. در کلیه بیمارانی که روزانه۱۵۰ میلی‌گرم از این‌داروراومصرف کرده‌اند صفرای آنها بصورت غیر اشباع درآمده است (۲۵) . در یك مطالعه دیگر از ۷۴ بیماری‌که روزانه ۴۵۰ میلی‌گرم از UDCA دریافت داشتند درجمع ۴۳٪ آنها بدارو جواب دادند. سنگهای کوچك‌آسانتر ازسنگهای بزرگ (بزرگتراز ۱۰میلیمتر) حل‌میشوند . قابل تعجب‌آنکه در۲ بیماراز۲۲ بیماریکه سنگهای کالسیفیه داشتند، سنگهای آنها نیز حل شده‌بود ودر۶ بیماردیگر بعضی‌جوابها مشاهده‌گردید . اگرتنها بیمارانیکه مبتلابه‌سنگهای شفاف‌هستندموردارزیابی‌قرارگیرند جواب‌آنها بداروحدود۵۲٪ است که‌قابل‌مقایسه با UDCA میباشد.

Maton وهمکارانش(۲۱) یك رابطه مشخصی بین‌مقدارUDCA وکاهش‌اشباع کلسترل‌صفرا پیدا کردند. مقدارمتوسط‌داروی‌مورد نیازی‌که عمل غیراشباع شدن را انجام میدهد، ۹٫۷ میلی‌گرم/ کیلو/ روزمیباشد وبدین‌ترتیب پیشنهاد میشود که مقدارUDCA ممکن است در حدود $\frac{۲}{۳}$ مقدار CDCA مؤثر باشد ولی‌محققان برای بدست آوردن امکان بالاترین جواب ، مقادیر بیشتردارورا توصیه میکنند . درموقع دریافت UDCA بیماران ازبهبود علائم

سوء هاضمه حکایت میکردند و از مقادیر روزانه ۲۵۰ میلی گرم و ۵۰۰ میلی گرم دارو بطورمساوی اظهار رضایت شده‌است(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 بین‌مقدار وجواب دارو وامتحانات درمانی‌مورد نیاز است . این اسید صفراوی گران است وهنوز بطور وافر در دسترس نیست.

اسید کولیك (Cholic acid) :

مطالعات اولیه Thistle وهمکارانش(۲۶-۲۷) شامل‌تجویز اسید کولیك بمقادیر ۵۰۰ ـ ۱۰۰۰ میلی گرم در روز است . همه گزارش‌ها حاکی از آنست که تجویز خوراکی اسید کولیك‌موجب انحلال سنگهای صفراوی نشده وجائی در درمان سنگ ندارد . عقاید جاری براینستکه جائیکه CDCA فعالیت HMG. COA ردوکتاز را مهارمیکند، احتمالا اسید کولیك هردوآنزیم را بیك اندازه متوقف میسازد . این دارو جذب کلسترل را بطور قابل ملاحظه‌ای تسریع مینماید . اثر تغذیه‌ای این ملح صفرا روی متابولیسم کلسترل کاملا پیچیده وضد ونقیض است ولی اینکه اسید کولیك خوراکی نمیتواند سنگهای صفراوی را حل کند غیرقابل بحث است .

مواد دیگر :

۱ـ فسفولیپیدها : پیشنهاد اینکه تغذیه با فسفولیپیدها ممکن است منجر به‌انحلال سنگهای صفراوی بشود وسوسه انگیزاست. زیرا اهمیت لسیتین‌درنگهداری کلسترل‌صفرا بصورت ذرات ریزمحلول باید مد نظر قرارگیرد. یك گزارش‌تازه پیشنهاد میکند که تغذیه با ۱۰ گرم لسیتین موجب افزایش مشخص فسفولیپید موجود در صفرای کبدی میشود. تجویز خوراکی بتا ـ گلیسروفسفات ، مقدار فسفولیپید صفرای انسان را زیاد میکند .

برای مولکولهای دست‌نخورده لسیتین یك جریان روده‌ای ـ کبد وجود ندارد، معذلك مصرف لسیتین از راه دهان به‌ذخیره‌لسیتین صفراوی کمك میکند اصولا ترشح لسیتین صفراوی‌برمبنای‌میزان سنتز لسیتین معین شده و با مقدار رژیم باکولین تنظیم میگردد . کولین اثر درمانی CDCA را زیاد نمیکند .

فنوباربیتال :

تجویزخوراکی فنوباربیتال درمیمون باعث افزایش‌اندازه‌مخزن ملح صفرا گشته و ترشح کلسترل صفراوی راکاهش میدهد. بدین ترتیب‌پیشنهاد میشود که‌این‌امرممکن‌است دربیمارانی که سنگهای کلسترلی دارند، مفید افتد . ولی مطالعات بااین دارو در روی انسان‌تعهد نشده است (۱۷). تجویز خوراکی فنوباربیتال‌همراه با CDCA سودمند نبوده ودرحال حاضر استعمال فنوباربیتال‌چه به تنهائی وچه توام با املاح صفراوی ارزش درمانی ندارد .

ماده Ioglycamide که از راه وریدی برای پرتونگاری‌مجاری صفراوی بکار میرود، دارای اثر کلرتیك‌بوده وبطورمشخص‌بازده کلسترل و فسفولیپیدهای صفراوی را پائین میآورد و بی‌آنکه تغییری درترشح ملح صفرا بدهد آنرا ترك میکند .

Bell و Doran (۱۱) ۲۷ بیمار مبتلا به سنگ صفرا را با یك فرآورده روغنی‌اختصاصی(Rowachol) تغذیه کردندوگزارش دادند که در عرض ۶ ماه ۷ تن ازآنها بدارو جواب دادند و در سه تن آنان سنگ بکلی حل شد. گفته شده است که Rowachol از راه مهار اختصاصی، فعالیت‌آنزیم HMG. COA ردوکتازرا کم کرده وهمچنین‌اشباع کلسترل درصفرا وترشح کلسترل‌صفراوی راهم‌کاهش میدهد.

رژیم درمانی :

بعید بنظر میرسد که رژیم غذائی به تنهائی برای کم کردن اشباع کلسترل صفرا ودرنتیجه انحلال سنگ کافی‌باشد . یك‌رژیم‌غذائی پائین آورنده کلسترل سرشار از اسیدهای چرب غیراشباع است که با ازدیاد بیماری سنگ صفرا همراه شده‌است .کاهش وزن در افراد چاق ممکن است با افزایش اشباع کلسترل صفراوی همراه باشد . اضافه کردن رشته‌های غیر قابل جذب بشکل سبوس گندم موجب‌کاهش ثانویه ملح صفرا و داکسی کولات درصفرا میگردد. در همین زمان CDCA صفرا زیاد میشود . این‌مشاهدات منجر به این‌پیشنهادشده که اندازه مخزن CDCA بتوسط‌مقدارداکسی کولیك اسید موجود در جریان روده‌ای ـ کبدی تنظیم میشود و همچنین نظر داده‌اند که صفرای غیر اشباع ممکن است توسط تغذیه با سبوس انجام شود . مطالعات جدید تائید نکرده است که داکسی کولیك اسیدهم یك اثر اختصاصی روی سنتز CDCA و یا بهبود حلالیت کلسترل‌داشته باشد(۲۰) وکارهای بیشتری‌برای 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 دوازدهه و اسفنکتروستومی ویا با دادن‌دارو، سنگهای باقیمانده یا تازه تشکیل‌شده‌را درمان کرد. متداولترین‌کارعبارت ازعمل‌جراحی‌مجدد، باز کردن کولدوك بخارج (کولدوستومی) و در تاژ با لوله T است . با روش آندوسکوپیك از راه پاپیلوستومی، آمپول واترقادرند سنگهای مجرای صفرارا بیرون بیاورند .

اگردرموقع‌آزمایش پرتونگاری مجاری‌صفرا بعدازعمل‌جراحی

سنگها پیدا شدندودرحالیکه لوله T هنوزسرجای‌خود باقی‌است، میتوان تحت‌کنترل رادیولوژی سنگها را خارج کرد و یا ممکن است بمنظورحل کردن‌سنگ، مجرای عمومی‌صفرا را بامحلولهای گوناگون مشروب ساخت. اولتراسونوگرافی‌را نیزجهت‌تکه‌تکه کردن سنگهای مجرای عمومی صفرا بکاربرده‌اند (۱۴).

انفوزیون اسیدکولیك :

درسال۱۹۷۲ ، Way وهمکارانش (۳۰) پراکندگی‌موفقیت‌آمیز سنگهای‌باقیمانده مجرای عمومی‌صفرا را توسط انفوزیون کولات سدیم ازراه لوله T شرح دادند . یك محلول نمکی استریل‌حاوی ۱۰۰ میلی‌مول کولات سدیم‌و۵ر۷ = pH ، بمیزان ۳۰ سانتیمتر مکعب/ساعت بمدت ده‌روزقطره‌قطره‌وارد مجرای‌صفراوی گردید. فشار صفرای داخل مجرا ثبت و توجه شدکه فشار از ۲۵ – ۳۰ سانتیمتر مکعب محلول بالاتر نرود.

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

انفوزیون هپارین :

بعلت پتانسیل الکتروکینتیك منفی بسیار قوی هپارین‌پیشنهاد شده است‌که این ماده ممکن‌است درانحلال‌سنگهای صفرا مفید باشد. مطالعات In vitro که متأسفانه قابل‌مقایسه‌هم نبودنتایج‌متناقضی بیارآورده است . با انفوزیون ۲۵۰۰۰ واحد هپارین‌هر۸ساعت از راه لوله T نتایج موفقیت‌آمیزی گزارش شده است (۱۵).

تجویز کولات‌سدیم (۱۵–۲۰ گرم) دریك لیترمحلول‌نمکی‌بطور متناوب یا همراه با ۲۰۰۰۰ واحد هپارین در یك لیتر محلول نمکی در عرض ۲۴ ساعت در۱۹ بیمار از ۲۶ بیمار موفقیت‌آمیز بوده است (۱۲). در ۵ بیمار از ۱۵ بیماریکه مقدار ۱۰۰ میلی مول کولات سدیم دریافت کرده بودند و ۲ تن از ۵ بیماریکه ۱۰۰۰۰۰ واحد هپارین دریافت داشته ویك‌تن از۲ بیماریکه با سرم فیزیولوژیك انفوزیون شده‌بودند، انحلال سنگ رضایتبخش بوده است (۱۱،۳).

دیگرموادیکه‌ازراه‌انفوزیون مصرف شده‌اند عبارتند از: لسیتین، آمینهای‌چهارتائی، ترپن‌د–لیمونن (Terpene d-Limonene). همچنین معلوم شده است که انفوزیون محلولهای مونوگلیسرید باعث اسهال میشود .

اثرات جانبی کولات سدیم‌شایع‌است که اسهال آن ازهمه‌مزاحم‌تر است. بهمین جهت معمولا درطول انفوزیون ملح صفرا لازم است از تجویز کلستیرامین خوراکی استفاده شود . کـه البته همیشه موثر نیست .

همچنین عده‌ای دیگر ازمحققان بـا عوارض دیگری از ایندارو نظیر قولنـج صفراوی، ورم مجاری صفرا ، پریتونیت صفراوی. تشدیـد فیستول صفراوی و افـزایش مقـدار سدیم خون مواجه شده‌اند (۱۱). اگرجنس اولیه سنگها کلسترل نباشد ، اگرسنگها خیلی‌بزرگ ودربالای‌لوله T قرارداشته باشند ویا لوله T خیلی دراز باشد ، انفوزیون درمانی ممکن است موثر نباشد . معذلك ارزنده است‌که سعی شود دردوره بعد از عمل‌جراحی‌قبل‌ازمعاینه مجدد مجرای عمومی صفرا ، انفوزیون موضعی انجام شود .

درمان خوراکی نمك صفراوی :

دراینکه انفوزیون CDCA از راه لوله T انجـام شود نکته‌ای نیست. ولی‌بنظرمیرسد موثرتر از اسیدکولیك نباشد وباید حتماً از راه خوراکی تجویز شود . تعدادی ازگزارش‌ها حاکی‌است که سنگهای مجرای عمومی‌صفرا نیز با تجویزخوراکی CDCA درمان شده است . درست است‌که موفقیتهائی دراین زمینه بدست آمده است ولی‌عوارض‌متعددی مثل یرقان ، قولنج وورم مجرای صفراوی‌که احتیاج به عمل‌جراحی پیدا میکنند گزارش‌شده است (۸–۲۸). چنین‌شکلی ازدرمان توصیه نمیشود مگراینکه‌موقعیت غیرعادی درکارباشد .

تصمیم‌گیری برای باقیماندن سنگ درمجرای عمومی صفرا :

بنابرعقیده عده‌ای‌ازدست اندرکاران، تصمیم گیری‌مبنی‌برباقیماندن سنگ درمجرا ، بستگی‌به موقعیت بالینی‌بیماروروش‌های موجود دارد.

اگر وقتی‌که لوله T هنوز باقی‌است، سنگها تشخیص‌داده‌شودباید سعی نمودکه بطور مکانیکی ازراه ایجاد فیستول درلوله T وبکار بردن‌کاتتر Burhenne سنگهارا بیرون آورد . بطورمتناوب از انفوزیون موضعی کولات سدیم ویا هپارین میتوان استفاده کرد . درصورت‌عدم موفقیت میتوان‌آندوسکوپیك پاپیلوتومی‌را امتحان کرد . ولی آندوسکوپیست ماهر ممکن است دقیقاً توجـه کند ، چنانچه بزودی به‌پاپیلانزدیك شود برانفوزیون طولانی وبستری شدن بیمار در بیمارستان مزیت دارد. عمل‌جراحی همیشه بعنوان یك انتخاب موثر باقی میماند (۱۱).

امیدهای آینده :

درحال حاضر موضوع انحلال سنگهای‌کلسترلی‌صفرا بطورسالم و بی‌خطر وازراه درمانهای‌خوراکی بخشی ازفعالیتهای‌روزمره پزشکی‌است . متأسفانه همه بیماران مبتلا به سنگهای‌شفاف وقابل نفوذ باشعه بدرمان‌جواب نمیدهند و مبتلایان به سنگهای ازجنس کلسیم یا مواد رنگی‌هم بی‌جواب باقی میمانند . این‌مسئله مورد نیازاست‌که قبل از درمان داروئی سنگها ، بطورحتم مشخص شود که کدامیك از بیماران بدرمـان جواب میدهند . روشهای عملی

بیشتری نسبت به پرتونگاری کیسه صفرا از راه خوراکی برای مطالعه و پیشرفت انحلال‌سنگهای صفراوی لازم است.

تقریباً بطور حتم CDCA و UDCA روشهای درمانی واحدی درانحلال‌سنگها نیستندو کوشش‌ها باید درجهت بدست‌آوردن‌مواد خوراکی‌با اثرسریع وبا صرفه هدایت‌شود . شایدبتوان‌داروهائی پیدا کرد که رشد بلورهارا در صفرای اشباع شده مهارکند. این مسئله اساسی است که باید از عود مجدد سنگ صفرا جلوگیری بعمل آورد واکنون توجه به رژیم غذائی نظریات‌را بیشتر جلب کرده است وداروهائی با قدرت‌کافی‌لازم‌است، تا بتواند سنگهای صفراوی حاوی‌کلسیم ومواد رنگی‌را نیز حل‌کند .

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 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: 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 che_ nodeoxycholic 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 - eoxycholic 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.: Trea - ment 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 meta_ bolism 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 meta_bolism and biliary lipid secretion in normal subjects. Gastroenerology. 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 ursodeo-xycholic 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 cho_lelithiasis. 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. Abso-roption 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.