

Μη χειρουργική αντιμετώπιση λιθίασης χοληδόχου κύστης και χοληδόχου πόρου

ΧΡΥΣΟΣΤΟΜΟΣ Ν. ΚΑΛΑΝΤΖΗΣ¹, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Κ. ΤΣΙΜΠΟΥΡΗΣ²

¹Γαστρεντερολόγος, Νοσοκομείο ΝΙΜΤΣ, ²Επιμελητής Γαστρεντερολογικής Κλινικής ΝΙΜΤΣ

Περίληψη: Η χοληλιθίαση είναι νόσος παγκόσμια διαδεδομένη. Μόνο η συμπτωματική νόσος και οι επιπλοκές της χρήζουν θεραπείας. Η συντηρητική θεραπεία της χοληλιθίασης απευθύνεται σε μη δυνάμενους ή μη επιθυμούντες τη χειρουργική θεραπεία ασθενείς, αλλά και σε αυτούς με χαλαρές ενδείξεις. Στη χοληδοχολιθίαση, η επεμβατική ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) αποτελεί μέθοδο εκλογής. Η θεραπεία των χοληλίων περιλαμβάνει: α) θεραπείες διάλυσης των χοληλίων με φάρμακα (αρκτοδεσοξυχολικό), αλλά και άμεση εφαρμογή διαλυτών (MTBA) ή LASER και β) εξωσωματική λιθοτριψία, μόνη ή σε συνδυασμό με αρκτοδεσοξυχολικό. Κυριότερα προβλήματα είναι η χαμηλή ανταπόκριση, η μεγάλη διάρκεια θεραπείας και το υψηλό ποσοστό υποτροπών. Στις φαρμακευτικές θεραπείες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες, όχι όμως και στη λιθοτριψία. Η ERCP είναι αποτελεσματική σε ποσοστό 80-90%, έχει χαμηλό ποσοστό επιπλοκών, αλλά δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με κακή κατάσταση υγείας. Η συσχέτιση των χοληλίων με σαπροφυτικά ελικοβακτηρίδια υπόσχεται πιθανώς την πρόληψη των υποτροπών.

Λέξεις κλειδιά: συντηρητική θεραπεία χοληλιθίασης, ουρσοδεσοξυχολικό οξύ, εξωσωματική λιθοτριψία, ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία.

Η χοληλιθίαση είναι νόσος παγκόσμια διαδεδομένη με σημαντικές διαφορές συχνότητας από χώρα σε χώρα. Οι χολόλιθοι στην πλειονότητά τους (75%) είναι χοληστερινικοί λίθοι, αποτελούμενοι από μονοϋδρική χοληστερόλη πάνω σε ένα σκελετό από γλυκοπρωτεΐνες. Σχηματίζονται στη χοληδόχο κύστη, με τη βοήθεια πυρήνων κρυστάλλωσης, από το διαχωρισμό φάσης των μονοϋδρικών κρυστάλλων σε μια υπερκορεσμένη σε χοληστερόλη χολή. Ποικίλοι παράγοντες κινδύνου, περιλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, της παρουσίας παχυσαρκίας, διαιτητικών και φαρμακευτικών παραμέτρων αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης χοληλιθίασης.

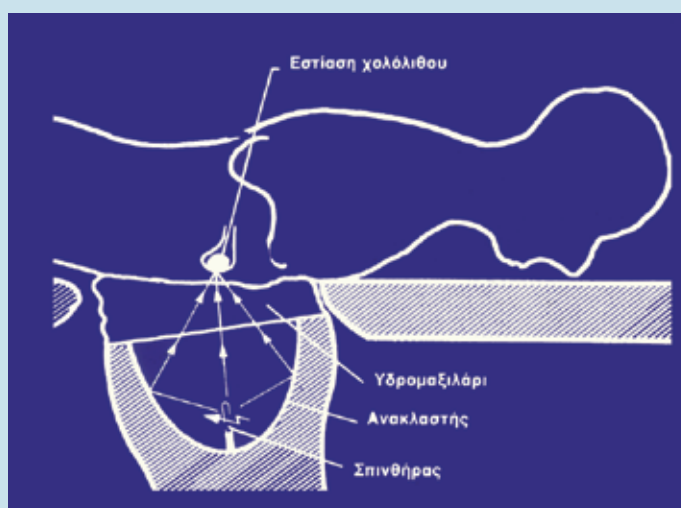
Οι ίδιοι αυτοί λίθοι με την είσοδό τους στο χοληδόχο πόρο μετατρέπονται σε χοληδοχόλιθους (95%), αν και λίθοι μπορούν να σχηματιστούν στο χοληδόχο πόρο από το μεταβολισμό των χολοχρωστικών από βακτήρια (5%)¹.

Η πλειονότητα των περιστατικών χοληλιθίασεως δεν παρουσιάζει ποτέ συμπτώματα και δε χρειάζεται καμιά αντιμετώπιση. Η προληπτική διάλυση όλων των χολόλιθων δεν είναι αποτελεσματική από άποψη κόστους². Η ασυμπτωματική χοληδοχολιθίαση είναι σπάνια (2%) και δεν είναι σαφές αν και πότε χρειάζεται θεραπεία³.

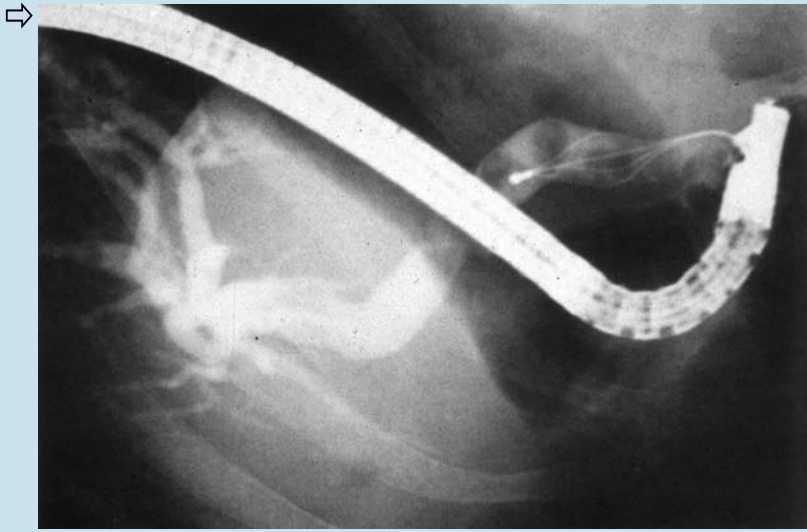
Προφυλακτική αγωγή έναντι ανάπτυξης

χολόλιθων με αρκτοδεσοξυχολικό σε δόση 10 mg/kgr βάρους δικαιολογείται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη χολόλιθων, όπως παχύσαρκους που χάνουν απότομα βάρος με ολιγοθερμιδική διαίτα^{4,5}.

Η συχνότερη επιπλοκή των χολόλιθων είναι η χολοκυστίτιδα από ενσφήνωση λίθου στον αυχένα της χοληδόχου και στη συνέχεια η χολαγγειίτιδα και η παγκρε-



Εικόνα 1. Εξωσωματική λιθοτριψία με κρουστικά κύματα λίθου της χοληδόχου κύστης. Ο ασθενής είναι σε πρηνή θέση και τα κύματα εισέρχονται από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Η εντόπιση και παρακολούθηση του λίθου κατά τη διάρκεια της λιθοτριψίας γίνεται υπερηχοτομογραφικώς.



Εικόνα 2. Σύλληψη χοληδοχόλιθου με καλάθι (basket) στη διάρκεια ERCP.

τη και η χολεστυραμίνη²³. Το ποσοστό των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια είναι συνήθως μικρότερο του 10%, ενώ το ποσοστό της επιτυχίας μετά από 1-2 χρόνια συνεχούς θεραπείας κυμαίνεται από 45-80% (το μεγαλύτερο ποσοστό αφορά σε λίθους κάτω από 5 mm και το μικρότερο σε λίθους 10-15 mm)²⁴.

Οι ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί για διάλυση των χολόλιθων είναι το αρκτοδεοξυχολικό οξύ (UrsoDeoxyCholic Acid) και το χηνοδεοξυχολικό οξύ (ChenoDeoxyCholic Acid), τα οποία χρησιμοποιούνται μόνο τους ή σε συνδυασμό. Το αρκτοδεοξυχολικό υπερέχει του χηνοδεοξυχολικού οξέος στις συνιστώμενες δόσεις 8-12 mg/kg και 12-15 mg/kg ημερησίως αντίστοιχα²⁵⁻³⁵. Ο συνδυασμός σε ισομοριακό διάλυμα και δόση 10 mg/kg ημερησίως είναι εφάμιλλος ίσης δόσης αρκτοδεοξυχολικού (ή και καλύτερος για χολόλιθους κάτω από 5 mm) και σαφώς υπέρτερος ίσης δόσης χηνοδεοξυχολικού, ενώ το κόστος του είναι χαμηλότερο^{23,25-35}. Παρόλα αυτά, επειδή συνδυάζεται με διαταραχή της ηπατικής βιολογίας και απαιτεί παρακολούθηση τρανσαμινασών ανά τρίμηνο, η χρήση του έχει υποχωρήσει³⁶. Το αρκτοδεοξυχολικό είναι γενικά καλά ανεκτό. Εμφάνιση αιμολυτικής αναιμίας έχει περιγραφεί μόνο σε θεραπεία πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης και αντιπροσωπεύει τη σημαντικότερη επιπλοκή³⁷. Διάρροια εμφανίζεται στο 2-9%. Φουσκάματα και ήπιο κοιλιακό άλγος στο 6-10%, ενώ ναυτία και έμετος σε ποσοστά μικρότερα του 3%. Σε αντίθεση με το χηνοδεοξυχολικό, δεν εμφανίζει ηπατοτοξικότητα. Επηρεάζει το μεταβολισμό των φαρμάκων στο κυτόχρωμα P-450 σε προ- και μεταμεταγραφικό επίπεδο μεταβάλλοντας τα επίπεδα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων όπως καρβαμαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης και φαινοϋτοΐνης, τα επίπεδα της νιτρενδιπίνης και της δαψόνης. Αλληλεπιδρά με τη χολεστυραμίνη και τα αντιόξινα, που περιορίζουν την απορρόφσή του. Αυξάνει την απορρόφηση της κυκλοσπορίνης, ενώ περιορίζει αυτή της βιταμίνης E και της σιπροφλοξασίνης³⁶.

Η διάρκεια της θεραπείας διάλυσης εξαρτάται από τον τύπο, το μέγεθος και τον αριθμό των χολόλιθων και συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 3 μηνών μέχρι και 2 χρόνων. Το εξάμηνο θεωρείται το πιο λογικό διάστημα²³. Η δόση του αρκτοδεοξυχολικού οξέος είναι 2-3 φορές/24ωρο για τον περιορισμό της πιθανότητας ανάπτυξης διάρροιας³⁶. Στους έξι μήνες νέο υπερηχογράφημα θα επιβεβαιώσει την επιτυχία

ατίτιδα από μετακίνηση λίθων διαμέσου του κυστικού πόρου προς το χοληφόρο δέντρο².

Η θεραπεία εκλογής για τη συμπτωματική χοληλιθίαση είναι η χειρουργική, όμως υπάρχουν ασθενείς υψηλού κινδύνου για χειρουργική θεραπεία, ασθενείς με ασαφείς ενδείξεις (άλγος ή φόρτος δεξιού υποχονδρίου χωρίς σαφείς χαρακτήρες κοιλικού) και, τέλος, ασθενείς που επιθυμούν να αναβάλουν για ποικίλους λόγους τη χειρουργική θεραπεία. Σε όλους αυτούς είναι δυνατόν να δοκιμαστεί η συντηρητική αγωγή.

Η διάλυση των χολόλιθων με χολικά άλατα έχει περιορισμένες εφαρμογές για 3 λόγους:

- στην επιφάνεια των χολόλιθων που δημιουργούν επεισόδια απόφραξης εναποτίθενται μη χοληστερινικές ουσίες, που δημιουργούν μη διαλυτό κάλυμμα,
- η πλήρης διάλυση χρειάζεται μήνες, αν και με τη χρήση εξωσωματικής λιθοτριψίας μπορεί η διαδικασία να επιταχυνθεί και στο διάστημα αυτό ο κίνδυνος επιπλοκών παραμένει υψηλός και
- οι λίθοι τείνουν να υποτροπιάσουν σε αρκετούς από τους ασθενείς². Αντίθετα η αφαίρεση λίθων με ενδοσκοπική παλινδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) στο χοληδόχο πόρο, αποτελεί μέθοδο εκλογής⁶.

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον για τη συντηρητική αγωγή αναζωπυρώνεται καθώς υπάρχουν ενδείξεις από τα πειραματόζωα ότι το *Helicobacter billis* και άλλα σαπροφυτικά ελικοβακτηρίδια είναι δυνατόν να αποτελούν τον πρώτο κρίκο για το σχηματισμό χολόλιθων και ότι η παρουσία τους πιθανόν συντηρεί τη χρόνια φλεγμονή του τοιχώματος της χοληδόχου⁷⁻¹². Το 50-60% των ασθενών με χοληλιθίαση εμφανίζει θετική PCR για τα ελικοβακτηρίδια αυτά, παρότι υπάρχουν

και μελέτες στις οποίες τα βακτήρια αυτά δε συσχετίζονται με ανάπτυξη χολόλιθων^{8,10,13}. Πιο ισχυρή είναι η συσχέτιση των σαπροφυτικών ελικοβακτηριδίων με την παρουσία λιθίασης στο χοληδόχο πόρο¹⁴. Παρά τη συχνή ανεύρεση υπολειμμάτων βακτηρίων στους χολόλιθους, τα αντιβιοτικά είναι αποτελεσματικά μόνο έναντι των λευκών χολόλιθων, καθώς η χολή -παρά τη φλεγμονή στη χρόνια χολοκυτίτιδα- είναι συνήθως στείρα βακτηρίων επειδή τα χολικά άλατα, η αυξημένη έκκριση ανοσοσφαιρίνης και ντιφενσινών, η απορρόφηση της γλυκόζης από τα χολαγγειοκύτταρα και η βακτηριοστατική δράση της βλέννας εμποδίζουν την ανάπτυξη βακτηρίων¹⁵⁻¹⁹. Το μέλλον θα δείξει αν η θεραπεία έναντι των ελικοβακτηριδίων αυτών μπορεί να προλάβει την υποτροπή των χολόλιθων και να καταστήσει ξανά τις θεραπείες διάλυσης θεραπείες πρώτης γραμμής ή θα ξεθυμάνει όπως παλιότερα ο ενθουσιασμός με άλλα σαπρόφυτα (*Escherichia coli* και *Pseudomonas spp*), που τελικά αποδείχθηκε ότι σε περίπτωση στάσης επιμοιούνουν τη χολή²⁰⁻²².

Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει:

1. Από του στόματος χορήγηση ουσιών που διαλύουν τους χολόλιθους

Εφαρμόζεται σε ακτινοδιαφανείς χολόλιθους μικρότερους των 15 mm στη χολοκυστογραφία, με την προϋπόθεση ότι η χοληδόχος κύστη έχει επαρκή συστατικότητα και τα χοληφόρα δεν αποφράσσονται από χολόλιθους. Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρούνται σε χολόλιθους μικρότερους των 5 mm²³, με πυκνότητα στην αξονική τομογραφία που δεν ξεπερνά τις 100 μονάδες Hounsfield²⁴. Στη διάρκεια της θεραπείας αποφεύγονται λιθογόνα φάρμακα, όπως η χλωροφιμπρά-

της αγωγής^{23,38}. Η πιθανότητα υποτροπής είναι 10% ανά έτος και συνολικά 25-50%. Αν ο ασθενής ξεπεράσει την ζετία χωρίς υποτροπή γενικά θεωρείται σπάνιο να υποτροπιάσει. Για την πρόληψη των υποτροπών θεωρείται ασφαλής η χορήγηση αρκτοδεσοξυχολικού σε συνολική δόση 200-300 mg/ημερησίως και εξάμηνη παρακολούθηση με υπερηχογράφημα. Με τον τρόπο αυτό, η πιθανότητα υποτροπής στην ζετία περιορίζεται στο 12,5%³⁸.

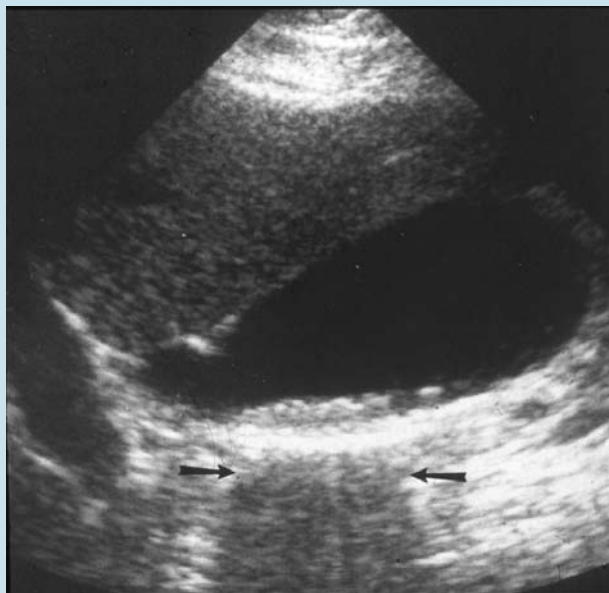
Στη χοληδοχολιθίαση η διάλυση με αρκτοδεσοξυχολικό μπορεί να δοκιμαστεί σε ασυμπτωματικά περιστατικά ή σε συνδυασμό με την τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου³⁹. Η αγωγή στην περίπτωση αυτή σκοπό έχει να περιορίσει τα υψηλά ποσοστά υποτροπής της χολαγγειίτιδας που φτάνουν στο 33,7%⁴⁰.

Γενικά οι θεραπείες διάλυσης χρησιμοποιούνται σήμερα μόνο σε μικρό αριθμό περιστατικών, που πληρούν τις σχετικές ενδείξεις, κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για επέμβαση ή ERCP.

2. Εξωσωματική λιθοτριψία

Με τη μέθοδο αυτή δεν επιτυγχάνεται πλήρης διάλυση των χοληλίων της χοληδόχου κύστης, αλλά διάσπασή τους σε μικρότερα τεμαχίδια (ως 8 mm) ή άμμο (2-3 mm), τα οποία στη συνέχεια αποβάλλονται από τη χοληδόχο κύστη ή διαλύονται με την από του στόματος χορήγηση διαλυτικών ουσιών, όπως ήδη αναφέρθηκε. Η μέθοδος εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1985 στη Δυτική Γερμανία⁴¹. Η θεραπεία βασίζεται σε κρουστικά κύματα που παράγονται έξω από το σώμα του ασθενή, εστιαζόμενα στο χολόλιθο τον οποίο διασπούν ανεξάρτητα από τη χημική του σύσταση. Η θεραπεία διαρκεί περίπου 20-60 λεπτά, ενώ ανάλογα με το μέγεθος, τον τύπο και τον αριθμό των λίθων μπορεί να χρειαστούν παραπάνω από μία θεραπευτικές συνεδρίες.

Η εξωσωματική λιθοτριψία συνήθως είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με 2-3 το πολύ λίθους της χοληδόχου κύστης, διαμέτρου έως 3 cm. Απαιτεί καλή λειτουργικότητα της χοληδόχου και συνεργασία του ασθενούς, ενώ αντενδείκνυται σε εγκύους, σε ασθενείς με υποψία χολοκυστίτιδας και σε ασθενείς με διαταραχές της ηλεκτρικής δραστηριότητας⁴¹⁻⁴⁴. Μόνο το 20-25% των ασθενών πληροί τα παραπάνω κριτήρια. Ένα 15-60% περίπου των ασθενών παρουσιάζει κοιλικό κατά τη θεραπεία, ενώ τα ποσοστά χολαγγειίτιδας ή παγκρεατίτιδας είναι γύρω στο 2%. Ανάπτυξη αιματώματος στην περιοχή ή συνοδού αιματουρίας είναι πιθανή. Η εν-



Εικόνα 3. Πολλαπλοί χοληλιθοί εντός της χοληδόχου κύστης. Υπερηχογραφική εικόνα.

δοσκοπική σφιγκτηροτομή του σφιγκτήρα του Oddi σε προβλήματα αποβολής των διασπασθέντων χολόλιθων από το χοληδόχο πόρο θεωρείται αναγκαία, αλλά δε δικαιολογείται προληπτικά.

Η θεραπεία με αρκτοδεσοξυχολικό ξεκινά 2 εβδομάδες πριν τη λιθοτριψία και συνεχίζεται έως και ένα χρόνο μετά. Η αποτελεσματικότητά της κυμαίνεται από 35-60% για ασθενείς με ακτινοδιαυγείς λίθους έως κάτω από 20% για τους αποτιτανωμένους⁴³⁻⁴⁴. Το συνολικό ποσοστό ασθενών που παραμένει ελεύθερο νόσου στην 5ετία δεν ξεπερνά το 30%⁴³.

Η λιθοτριψία σπανιότατα χρησιμοποιείται σήμερα και κυρίως σε ασθενείς με δύσκολους στην αντιμετώπισή τους χοληδοχολίθους.

3. Άμεση διάλυση χολόλιθων

Με τη βοήθεια καθετήρα που εισέρχεται διαδερμικά στη χοληδόχο κύστη κάτω από υπερηχογραφικό έλεγχο είναι δυνατό να εγχυθεί στη χοληδόχο κύστη και γύρω από το χολόλιθο μέσω αντλίας MTBA (μεθυλτετραβουτυλαιθέρας), που διαλύει σε μικρό χρονικό διάστημα το χολόλιθο (4-16 ώρες). Συνολικά, απαιτούνται 3-7ml διαλύτη. Ο καθετήρας αφαιρείται 2-3 ημέρες αργότερα και το κανάλι κλείνεται με gelfoam. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ναυτία, ο πόνος από τον ερεθισμό του βλεννογόνου της χοληδόχου, ήπια αναιμία, υπνηλία και χαρακτηριστική απόπνοια⁴⁵. Η μέθοδος μπορεί να συνδυαστεί και με εξωσωματική λιθοτριψία και σπανιότατα εφαρμόζεται σήμερα.

4. Ενδοσκοπική αφαίρεση χοληλίων από το χοληδόχο πόρο

Η μέθοδος αποτελεί μια ακόμη πρόοδο στη μη χειρουργική θεραπεία της χοληλι-

θίασης. Η εκτέλεση της μεθόδου απαιτεί ενδοσκόπιο πηλαγίας όρασης διαμέσου του οποίου γίνεται καθετηριασμός του φύματος του Vater, σφιγκτηροτομή και εν συνεχεία αφαίρεση των λίθων του χοληδόχου πόρου με τη χρησιμοποίηση ειδικών καθετήρων basket δια του φύματος μετά τη σφιγκτηροτομή, ενώ οι μεγάλοι λίθοι (>2,5 cm) υποβάλλονται προηγουμένως σε λιθοτριψία. Αν υπάρξει η παραμικρή αμφιβολία για αυτόματη έξοδο, τότε άμεσα μετά τη σφιγκτηροτομή εισάγεται ο καθετήρας-μπαλόνι στο χοληδόχο πόρο και παρασύρει τις πέτρες, τη λάσπη ή τα συγκρίματα από το στόμιο της τομής. Όταν οι λίθοι είναι μεγέθους 15-20 mm τότε επιχειρείται η εξαγωγή τους με λαβίδα-καλάθι. Οι περισσότεροι συγγραφείς αναφέρουν ποσοστά επιτυχίας αφαίρεσης λίθων μετά σφιγκτηροτομή 85-90%. Οι επιπλοκές της σφιγκτηροτομής είναι σπάνιες και χαρακτηρίζονται ως πρώιμες ή όψιμες και περιλαμβάνουν αιμορραγία, διάτρηση, παγκρεατίτιδα, χολαγγειίτιδα και ενσφήνωση λίθου. Επείγουσα χειρουργική επέμβαση χρειάζεται στο 2-3% και κυρίως για αιμορραγία. Η θνητότητα είναι <1%⁴⁶. Κατά την ERCP, είναι δυνατό να αφαιρεθούν υπολειμματικοί λίθοι από τον κυστικό πόρο μετά λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή⁴⁷.

5. Άλλες επεμβατικές μέθοδοι

Η ενίσχυση φωτός από εκπομπή ακτινοβολίας που έχει υποστεί διέγερση, το γνωστό LASER, έχει εφαρμοστεί πειραματικά για λιθοτριψία. Σε λίθους της χοληδόχου κύστης, τοποθετείται διαδερμικός καθετήρας-βραχίονας LASER ο οποίος έρχεται σε επαφή με το λίθο και το θρυμματίζει. Σε λίθους του χοληδόχου πόρου ο καθετήρας LASER εισάγεται στον πόρο ⇨

⇒ διαμέσου του ενδοσκοπίου και, αφού έρθει σε επαφή με το λίθο, προκαλεί το θρυμματισμό του⁴⁸. Η θεραπεία είναι πειραματική και εφαρμόζεται μόνο στα πλάγια σχετικού πρωτοκόλλου.

Μετά τη θεραπεία της χοληλιθίασης (χειρουργική ή συντηρητική), χρειάζεται ελάττωση του σωματικού βάρους (σε υπέρβαρους ασθενείς), μείωση της χοληστερόλης με σωστή δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες (π.χ. άφθονα λαχανικά) και χαμηλή σε λιπαρά, έτσι ώστε να εμποδιστεί η δημιουργία νέων χοληλιθίων. Συνιστώνται, επίσης, μικρά γεύματα κατά τη διάρκεια της ημέρας με τα οποία επιτυγχάνεται συχνή σύσπαση της χοληδόχου κύστης².

Abstract

Gallstones have a high prevalence worldwide. Only symptomatic disease and its complications mandate treatment. Non-surgical treatment of cholelithiasis is indicated in patients not fit or not willing to undergo an operation, as well as in those with loose indications. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is the first choice to treat choledocholithiasis. The main non-surgical treatments of gallstone disease are: a) stone dissolution by either per oral medical treatment (ursodesoxycholic acid) or direct stone dissolution by organic solvents (MTBE) or LASER and b) extracorporeal shock-wave lithotripsy with or without per oral adjuvant treatment with ursodesoxycholic acid. The main problems in non-surgical treatment are poor response rate, long treatment duration and high rate of stone recurrence. Medical treatment is well tolerated, but shock-wave lithotripsy has quite many side effects. ERCP is highly effective (80-90%) while adverse events are rather infrequent. Nevertheless, it cannot be applied in patients in poor condition. Lately an association between gallstone disease and saprophytic helicobacters is promising a prospective in the prevention of gallstone recurrence.

Key words: *non-surgical treatment of gallstone disease, ursodesoxycholic acid, extracorporeal shock-wave lithotripsy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.*

Βιβλιογραφία

- Carey MC. Pathogenesis of gallstones. *Am J Surg* 1993; 165:410-419.
- Anonymous. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy. *Am J Surg* 1993; 165:387-548.
- Stojanović D, Stojanović M, Caparević Z, Lalošević D, Balošević D, Milojević P. Role of intravenous cholangiography in the diagnosis of asymptomatic choledocholithiasis. *Med Pregl* 2003; 56:178-82.
- Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, Vickers FF. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann Intern Med* 1995; 122:899-905.
- Sugerman HJ, Brewer WH, Shiffman ML et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am J Surg* 1995; 169:91-6.
- Chijiwa K, Kozaki N, Naito T, Kameoka N, Tanaka M. Treatment of choice for choledocholithiasis in patients with acute obstructive suppurative cholangitis and liver cirrhosis. *Am J Surg* 1995; 170:356-60.
- Matsukura N, Yokomuro S, Yamada S et al. Association between *Helicobacter bilis* in bile and biliary tract malignancies: *H. bilis* in bile from Japanese and Thai patients with benign and malignant diseases in the biliary tract. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93:842-847.
- Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998; 114:755-763.
- Chen W, Li D, Cannan RJ, Stubbs RS. Common presence of *Helicobacter* DNA in the gallbladder of patients with gallstone diseases and controls. *Dig Liver Dis* 2003; 35:237-243.
- Fallone CA, Tran S, Semret M, Discepolo F, Behr M, Barkun AN. *Helicobacter* DNA in bile: correlation with hepato-biliary diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:453-458.
- Mendez-Sanchez N, Pichardo R, Gonzalez J et al. Lack of association between *Helicobacter* sp. colonization and gallstone disease. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32:138-141.
- Rudi J, Rudy A, Maiwald M, Stremmel W. *Helicobacter* sp. Are not detectable in bile from German patients with biliary disease. *Gastroenterology* 1999; 116:1016-1017.
- Figura N, Cetta P, Angelico M et al. Most *Helicobacter pylori* infected patients have specific antibodies and some also have *Helicobacter pylori* antigens and genomic material in bile. *Dig Dis Sci* 1998; 43:854-62.
- Stewart L, Oesterle AL, Erdau I, Griffiss JM, Way LW. Pathogenesis of pigment gallstones in Western societies: the central role of bacteria. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:891-903.
- Berr F, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, Munzing W, Hylemon PB. 7 alpha-dehydroxylating bacteria enhance deoxycholic acid input and cholesterol saturation of bile in patients with gallstones. *Gastroenterology* 1996; 111:1611-1620.
- Lorenzo-Zuniga V, Bartoli R, Planas R et al. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology* 2003; 37:551-557.
- Harada K, Ohba K, Ozaki S et al. Peptide antibiotic human beta-defensin-1 and -2 contribute to antimicrobial defense of the intrahepatic biliary tree. *Hepatology* 2004; 40:925-932.
- Lira M, Schteingart CD, Steinbach JH, Lambert K, McRoberts JA, Hofmann AF. Absorption of sugars by the biliary ductular epithelium of the rat: evidence for two transport systems. *Gastroenterology* 1992; 102:563-571.
- Sung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Dig Dis Sci* 1992; 37:689-696.
- Matin MA, Kunitomo K, Yada S, Miyoshi Y, Matsumura T, Komi N. Biliary stones and bacteria in bile study in 211 consecutive cases. *Tokushima J Exp Med* 1989; 36:11-16.
- Swidsinski A, Ludwig W, Pahlig H, Priem F. Molecular genetic evidence of bacterial colonization of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1995; 108:860-864.
- Lee DK, Tarr PI, Haigh WG, Lee SP. Bacterial DNA in mixed cholesterol gallstones. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3502-3506.
- Petroni ML, Jazrawi RP, Pazzi P et al. Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:123-8.
- Walters JR, Hood KA, Gleeson D et al. Combination therapy with oral ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids: pretreatment computed tomography of the gall bladder improves gall stone dissolution efficacy. *Gut* 1992 Mar; 33(3):375-80.
- Bachrach WH, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. *Dig Dis Sci* 1982; 27:737-61.
- Jazrawi RP, Pigozzi MG, Galatola G, Lanzini A, Northfield TC. Optimum bile acid therapy for rapid gallstone dissolution. *Gut* 1992; 33:381-6.
- Podda M, Zuin M, Dioguardi ML, Fistorazzi S, Dioguardi N. A combination of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid is more effective than either alone in reducing biliary cholesterol saturation. *Hepatology* 1982; 2:334-9.
- Chadwick VS, Gaginella TS, Carlson GL, Debonnie JC, Phillips SF, Hofmann AF. Effect of molecular structure on bile acid-induced alterations in absorptive function, permeability, and morphology in the perfused rabbit colon. *J Lab Clin Med* 1979; 94:661-74.
- Galle PR, Theilmann L, Raedsch R, Otto G, Stiehl A. Ursodeoxycholate reduces hepatotoxicity of bile salts in primary human hepatocytes. *Hepatology* 1990; 12:486-91.
- Lim AG, Ahmed HA, Jazrawi RP, Levy JH, Northfield TC. Effects of bile acids on human hepatic mitochondria. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6:1157-63.
- Raedsch R, Stiehl A, Czigan P. Ursodeoxycholic acid and gallstone calcification. *Lancet* 1981; 2:1296.
- Bateson MC. Calcification of radiolucent gallstones during treatment with ursodeoxycholic acid. *Br Med J* 1981; 283:645-6.
- Meredith TJ, Williams GV, Murphy GM, Dowling RH. Retrospective comparison of cheno andurso in the medical treatment of gallstones. *Gut* 1982; 23:382-9.
- Podda M, Zuin M, Battezzati PM, Ghezzi C, De Fazio C, Dioguardi ML. Efficacy and safety of a combination of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acid for gallstone dissolution: a comparison with ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterology* 1989; 96:222-9.
- Roehrkasse R, Fromm H, Malavolti M, Tunuguntla AK, Ceriak S. Gallstone dissolution treatment with a combination of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acid. Studies of safety, efficacy and effects on bile lithogenicity, bile acid pool and serum lipids. *Dig Dis Sci* 1986; 31:1032-40.
- Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: Ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:963-972.
- Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD000551.
- Hood KA, Gleeson D, Rupp DC, Dowling RH. Gallstone recurrence and its prevention: the British/Belgian Gall Stone Study Group's post-dissolution trial. *Gut* 1993; 34:1277-88.
- Johnson GK, Geenen JE, Venu RP, Schmalz MJ, Hogan WJ. Treatment of non-extractable common bile duct stones with combination ursodeoxycholic acid plus endoprosthesis. *Gastrointest Endosc* 1993; 39:528-31.
- Ang TL, Fock KM, Teo EK, Chua TS, Tan J. An audit of the outcome of long-term biliary stenting in the treatment of common bile duct stones in a general hospital. *J Gastroenterol* 2006; 41:765-71.
- Greiner L, Munks C, Heil W, Jakobit C. Gallbladder stone fragments in feces after biliary extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Gastroenterology* 1990; 98:1620-4.
- Pelletier G, Delmont J, Capdeville R et al. Treatment of gallstones with piezoelectric lithotripsy and oral bile acids. A multicenter study. *J Hepatol* 1991; 12:327-31.
- Sackmann M, Pauletzki J, Aydemir U et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid for dissolution of gallstone fragments: comparison with the combination of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid. *Hepatology* 1991; 14:1136-41.
- Schoenfield LJ, Berci G, Carnovale RL, et al. The effect of ursodiol on the efficacy and safety of extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones. The Dornier National Biliary Lithotripsy Study. *N Engl J Med* 1990; 323:1239-45.
- Thistle JL, May GR, Bender CE, et al. Dissolution of cholesterol gallbladder stones by methyl tert-butyl ether administered by percutaneous transhepatic catheter. *N Engl J Med* 1989; 320:633-9.
- Cotton PB. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1993; 165:474-8.
- Beyer KL, Marshall JB, Metzler MH, Elwing TJ. Endoscopic management of retained cystic duct stones. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:232-4.
- Ell C, Lux G, Hochberger J, Muller D, Demling L. Laserlithotripsy of common bile duct stones. *Gut* 1988; 29:746-51.