

**Dorota Waśko-Czopnik**

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

# Zaburzenia trawienia na tle dyskinezy dróg żółciowych – czy i jak możemy je leczyć?

## Digestive disorders due to dyskinesia of bile tract – can we treat them?

### Streszczenie

Duży odsetek populacji uskarża się na zaburzenia trawienia, które mogą powodować szeroki wachlarz dolegliwości uciążliwych dla pacjenta. Zazwyczaj są one związane z zaburzeniami czynności dróg żółciowych, w tym zwieracza Oddiego (typu żółciowego lub trzustkowego) oraz pęcherzyka żółciowego. Rozpoznanie jest wynikiem diagnostyki ukierunkowanej na wykluczenie zmian organicznych. Ogromną rolę w utrzymaniu i regulacji wielu przemian w organizmie mają kwasy żółciowe, podlegające stałemu krążeniu wątrobowo-jelitowemu. Utrzymują odpowiedni stan mikroflory jelitowej, integralność bariery jelitowej, działają przeciwzapalnie oraz regulują czynność motoryczną jelit. Nie ma dobrych schematów leczenia dyskinez. W zależności od etiologii sprawdzają się różne grupy leków, najlepiej leki rozkurczowe, w tym himekromon – najskuteczniejszy w relaksacji zwieracza Oddiego, a tym samym regulacji czynności dróg żółciowych.

### Słowa kluczowe

dyskineza dróg żółciowych, dyskineza pęcherzyka żółciowego, himekromon

### Abstract

A large percentage of the population complains of digestive disorders, which can cause a wide range of troublesome ailments for the patient. They are usually associated with disorders of the biliary tract, including the biliary or pancreatic sphincter of Oddi and the gallbladder. The diagnosis is the result of diagnostics aimed at excluding organic lesions. Bile acids, which are subject to constant hepatic-intestinal circulation, play a huge role in maintaining and regulating many metabolisms in the body. They maintain the appropriate condition of the intestinal microbiota, the integrity of the intestinal barrier, have anti-inflammatory properties and regulate intestinal motor activity. There are no good treatment regimens for dyskinesia, depending on the etiology, different groups of drugs are effective, preferably antispasmodics, including himecromone, which is most effective in relaxing the sphincter of Oddi and thus regulating the activity of the bile ducts.

### Key words

dyskinesia of bile tract, dyskinesia of gallbladder, himecromone

## Wprowadzenie

Bardzo często do gabinetów zarówno specjalistycznych, jak i lekarza pierwszego kontaktu trafiają pacjenci uskarżający się na zaburzenia trawienia. Jest to zespół dolegliwości o zmiennym nasileniu i charakterze oraz licznych objawach, takich jak uczucie braku trawienia, niestrawność, zgaga, wzdęcia, nudności, gazy, ucisk w żołądku, uczucie pełności, brak łaknienia, nudności oraz zaburzenia rytmu wypróżnień, najczęściej zaparcia. Podłożem tych dolegliwości bywa najczęściej dyskineza dróg żółciowych, czyli zespół niecharakterystycznych objawów ze strony dróg żółciowych, uwarunkowanych zaburzeniami ich motoryki oraz funkcji pęcherzyka żółciowego, stwierdzany po wykluczeniu zmian organicznych. Najczęściej dotyczy ona pacjentów z wszelkimi zaburzeniami czynności dróg żółciowych i pęcherzyka wynikającymi z nadmiernego lub niedostatecznego ich obkurczania, pacjentów z chorobami zapalnymi dróg żółciowych czy po cholecystektomii. Przyczyny powstawania zaburzeń są liczne, m.in. otyłość, cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, mikrolitiazja pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych (tzw. błotko żółciowe w badaniu ultrasonograficznym), choroby mięśni, zaburzenia gospodarki hormonalnej czy przyjmowane leki. Rzeczywista częstość występowania tych schorzeń nie jest jednak dokładnie oszacowana. W badaniach amerykańskich podaje się, że ok. 8–27% pacjentów po cholecystektomii cierpi na zaburzenia czynności dróg żółciowych, w praktyce obserwujemy, że odsetek pacjentów z zaburzeniami trawienia jest znacznie wyższy [1].

Zaburzenia czynnościowe mogą dotyczyć pęcherzyka żółciowego oraz zwieracza Oddiego (zaburzenia typu żółciowego i trzustkowego). W zaburzeniach pęcherzyka podstawową nieprawidłowością jest upośledzenie kurczliwości, co skutkuje zmniejszoną frakcją wyrzutową – tzw. dyskineza atoniczna, często występująca u pacjentów po 40. roku życia, labilnych emocjonalnie. Możemy mieć również do czynienia z dyskinezą hiperkinetyczną (nadpobudliwą) związaną z nadmierną aktywnością skurczową dróg żółciowych, co najczęściej spotykamy u osób młodych, emocjonalnych. W przypadku czynnościowych zaburzeń pęcherzyka żółciowego stwierdzenie prawidłowej aktywności enzymów wątrobowych i trzustkowych w Kryteriach rzymskich IV zaliczono do kryteriów uzupełniających [2, 3]. Dodano do nich także niską frakcję wyrzutową pęcherzyka żółciowego w scyntygrafii, która w naszych warunkach jest badaniem o utrudnionej dostęp-

ności. Zaburzenia czynności żółciowej zwieracza Oddiego występują przede wszystkim u chorych po cholecystektomii, choć zgodnie z Kryteriami rzymskimi IV możemy je również rozpoznać u pacjentów z zachowanymi pęcherzykiem. W tym przypadku przyczyną może być trwała zmiana czynności zwieracza w zakresie ciśnienia podstawowego i reakcji na cholecystokininę oraz pozapalne uwrażliwienie na ból trzewny. Z zaburzeniem czynności trzustkowej zwieracza Oddiego spotykamy się u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki na różnym tle. Już tylko zwiększenie ciśnienia w zwieracu Oddiego może prowadzić do ostrego zapalenia trzustki. Zaburzenia czynnościowe zwieracza Oddiego typu trzustkowego według najnowszej klasyfikacji spełniają 4 główne kryteria: udokumentowane, nawracające epizody zapalenia trzustki (typowy ból z ponad trzykrotnym wzrostem aktywności amylazy i lipazy i/lub zmiany obrazowe odpowiadające ostremu zapaleniu trzustki); wykluczenie innych przyczyn zapalenia trzustki; ujemny wynik endoskopowej ultrasonografii (EUS) oraz nieprawidłowy wynik manometrii zwieracza Oddiego [1–3]. Choczy z zaburzeniami i jednoczesnym poszerzeniem przewodu żółciowego oraz wzrostem aktywności enzymów wątrobowych, co odpowiada stenozie, powinni być poddani sfinkterotomii, natomiast pacjenci bez uchwytnych nieprawidłowości (bez poszerzenia przewodu żółciowego i bez wzrostu aktywności enzymów wątrobowych) kwalifikują się do leczenia objawowego i nie mają wskazań do dodatkowych badań diagnostycznych [2–4].

### Objawy kliniczne dyskinezy dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego

Charakterystycznym objawem nasuwającym na myśl rozpoznanie chorób czynnościowych dróg żółciowych i pęcherzyka jest ból żółciowy, który został zdefiniowany w Kryteriach rzymskich IV jako ból umiejscowiony w nadbrzuszu i/lub prawym górnym kwadrancie brzucha, spełniający poniższe kryteria: osiąga stałe natężenie i trwa > 30 minut, nie występuje codziennie, jest na tyle silny, że powoduje zaburzenia codziennej aktywności i skłania do wizyt na SOR-ze, nie wykazuje związku z defekacją, a zmiana pozycji ciała nie wpływa na jego złagodzenie, podobnie jak leki hamujące wydzielanie żołądkowe i zobojętniające. Bólowi mogą towarzyszyć nudności, wymioty, promieniowanie do pleców i/lub prawej okolicy podłopatkowej i bóle nocne, wybudzające ze snu. Jeśli ból stwierdzany jest u pa-

cja z pęcherzykiem żółciowym ukierunkowuje to na zaburzenia czynnościowe pęcherzyka, oczywiście po wykluczeniu tła organicznego. U pacjentów po cholecystektomii można rozpoznać zaburzenia czynności żółciowej zwieracza Oddiego, natomiast w sytuacji nawracającego idiopatycznego ostrego zapalenia trzustki prawdopodobnie mamy do czynienia z dysfunkcją trzustkową zwieracza Oddiego. W każdym z opisywanych przypadków ból reaguje na leki rozkurczowe, a tłusty posiłek, alkohol czy szeroko pojęty błąd dietetyczny może być mechanizmem spustowym każdego typu dolegliwości [1, 3].

### Rola żółci

Żółć jest produkowana w hepatocytach, a następnie wydzielana do dróg żółciowych coraz większego kalibru i ostatecznie do pęcherzyka żółciowego, stanowiącego swoisty rezerwuuar na potrzeby trawienia. Bodziec pokarmowy powoduje opróżnianie pęcherzyka poprzez jego obkurczenie i wyrzut pod wpływem hormonów jelitowych. Codziennie produkowane jest ok. 250–1100 ml żółci zależnie od ilości kwasów żółciowych i ich krążenia wątrobowego, unerwienia autonomicznego oraz aktywności hormonów jelitowych (sekretyna, glukagon, VIP, gastryna, cholecystokinina, histamina). W czasie pomiędzy posiłkami zwieracz Oddiego jest zamknięty, a żółć zalegająca w pęcherzyku jest zagęszczana (nawet 20 razy). Około 30 minut po posiłku następuje opróżnianie pęcherzyka pod wpływem nerwów błędnych i cholecystokininy [1]. Żółć, a przede wszystkim zawarte w niej kwasy żółciowe stanowiące główny jej składnik odpowiadają za prawidłowe trawienie i wchłanianie lipidów oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Istotnym elementem ich działania jest aktywność cząsteczek sygnałowych regulujących czynność szlaków metabolicznych lipidów i glukozy [5]. Wykazują także silny wpływ na funkcje motoryczne, sensoryczne i sekrecyjne jelit, a także na regulację odpowiedzi zapalnej oraz skład mikrobioty jelitowej mającej ogromne znaczenie w regulacji osi mózgowo-jelitowej [6]. Co więcej, okazuje się, że kwasy żółciowe są również ligandami czynników transkrypcyjnych modulujących ekspresję genów zaangażowanych w ich przemiany. Tak więc sole kwasów żółciowych pełnią szerokie i ważne funkcje nie tylko trawienne – mogą także odgrywać istotną rolę w patogenezie chorób układu pokarmowego i regulacji procesów metabolicznych. Dane literaturowe sugerują ważną rolę kwasów żółciowych w patogenezie zespołu je-

lita nadwrażliwego (zwłaszcza w kontekście zaparć i zaburzonej motoryki jelita grubego), nieswoistych zapaleń jelit oraz raka jelita grubego [1–3].

### Krążenie wątrobowo-jelitowe kwasów żółciowych

Kwasy żółciowe są syntetyzowane w wątrobie z cholesterolu endogennego, a następnie w kolejnych etapach trawienia pokarmu podlegają krążeniu wątrobowo-jelitowemu do 4 cykli w trakcie posiłku, do 5–25 cykli w ciągu doby. Po przejściu do jelita krętego kwasy żółciowe są wchłaniane w 95% i z krwią transportowane ponownie do wątroby, gdzie kolejny raz trafiają do żółci, a następnie do jelita. Niewchłonięte kwasy żółciowe wydalone są z kałem [7], co może mieć wpływ na motorykę jelit. U pacjentów z postacią biegunkową zespołu jelita nadwrażliwego wykazano wzrost stężenia pierwotnych kwasów żółciowych w kale w porównaniu z osobami zdrowymi, co wpływa na częstość wypróżnień i konsystencję stolca [8]. Stwierdzano także dysbiozę jelitową z przewagą *Escherichia coli* i redukcją *Clostridium leptum* i *Bifidobacterium*, co prawdopodobnie upośledza proces koniugacji kwasów żółciowych [8]. U chorych z postacią zaparciową zespołu jelita nadwrażliwego stwierdzano w kale więcej *Bacteroides* i *Bifidobacterium* przy tej samej ilości bakterii jak w grupie osób zdrowych. Wyniki badań wskazują na potencjalnie korzystny wpływ regulacji mikrobioty jelitowej w łagodzeniu dolegliwości związanych z zespołem jelita nadwrażliwego, jak również regulujący wpływ kwasów żółciowych *stricto* na skład prawidłowej mikrobioty i dalej na oś mózgowo-jelitową [3, 9].

### Profil pacjenta z zaburzeniami trawienia

Kiedy możemy się spodziewać, że u pacjenta występuje właśnie któryś z typów zaburzeń czynności pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych? Zazwyczaj jest to chory, który przychodzi po pomoc w związku z dolegliwościami opisywanymi najczęściej jako zaburzenia trawienia o szerokim spektrum objawów, takich jak uczucie zalegania treści pokarmowej, nietrawienia, pełności poposiłkowej, wzdęcia czy nudności. Często występują napadowe lub przewlekłe bóle brzucha ze wzdęciami, bólami kolkowymi, odbijaniem, zaburzeniem rytmu wypróżnień, dyskomfortem i rozpieraniem w jamie brzusznej. Bóle mogą być wywołane posiłkiem, zazwyczaj tłustym, obfitym, często z alkoholem. Ale to również pacjent po cholecystektomii, u którego nie

doszło do pełnej adaptacji dróg żółciowych i zwieracza Oddiego do nowej sytuacji anatomicznej i pojawiają się różnego typu dolegliwości. Stwierdzenie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (transaminazy, enzymy cholestatyczne, CRP, lipaza, amylaza, leukocytoza) może wymagać pogłębienia diagnostyki specjalistycznej i interwencji zabiegowej, np. w postaci sfinkterotomii.

### Leczenie

Postępowanie zabiegowe jest zarezerwowane dla określonej grupy pacjentów, ale u wielu chorych zasadne jest leczenie farmakologiczne. U pacjentów z zaburzeniami czynności pęcherzyka żółciowego sugeruje się stosowanie leków rozkurczowych (drotaweryna, hioscyna), uspokajających, neuromodulatorów (amitryptylina). W sytuacjach nawracających i dokuczliwych dolegliwości można wykonać cholecystektomię, która może przynieść ulgę, ale niesie ryzyko refluksu dwunastniczo-żołądkowego. Przyjmowanie kwasu ursodeoksycholowego może stanowić profilaktykę kamicy pęcherzyka, ale jego skuteczność w odniesieniu do dysfunkcji czynnościowej nie została potwierdzona [1].

Podobne postępowanie jest zalecane przy dysfunkcji żółciowej zwieracza Oddiego. W takiej sytuacji można dodatkowo wprowadzić leki obniżające jego ciśnienie (nifedypina, oktretotyd, azotany). W każdej postaci dysfunkcji żółciowej mogą się sprawdzić leki prokinetyczne, zależnie od profilu dolegliwości pacjenta.

W czynnościowej dysfunkcji zwieracza Oddiego typu trzustkowego sytuacja jest najtrudniejsza – brakuje oceny skuteczności wspomnianych wyżej leków, indywidualnie można rozważyć jego sfinkterotomię, choć w opinii ekspertów nie przynosi to wymiernej korzyści pacjentowi [1, 3, 4].

Czy w tej sytuacji możemy dodatkowo wpływać na skuteczność postępowania u pacjentów z dyskinezami? Według danych literaturowych najwyższą skuteczność w leczeniu dyskinez mają leki rozkurczowe, jednak siła ich działania jest różna. Lekiem rozkurczowym stosowanym w leczeniu od lat 70. jest himekromon, pochodna kumaryny o silnym działaniu rozkurczowym, wpływie żółciopędnym i żółciotwórczym. To właśnie działanie rozkurczowe było punktem zainteresowań naukowców. Pojawiało się wiele prac oceniających skuteczność himekromonu w kontekście obniżenia ciśnienia w zwieracu Oddiego, a tym samym wpływu na łagodzenie dolegliwości związanych z jego dyskinezą. Wykazano, że himekromon nie tylko obniża

ciśnienie w zwieracu Oddiego [10], lecz także jest skuteczny w leczeniu przewężeń czynnościowych brodawki Vatera w połączeniu z metoklopramidem [11]. W badaniu przy użyciu obiektywnych pomiarów elektromanometrycznych oceniono wpływ himekromonu na czynność zwieracza Oddiego u 138 pacjentów. Himekromon powodował znaczny spadek ciśnienia poprzez wydłużenie czasu otwarcia ( $p < 0,001$ ). Ponadto w doświadczeniach klinicznych wykazano, że himekromon może w krótkim czasie wyrównać wzrost ciśnienia wywołany morfiną w przewodzie żółciowym wspólnym. W zależności od dawki uzyskano identyczne wyniki po podaniu dożylnym i doprzewodowym himekromonu ( $p < 0,01$ ), nie zaobserwowano zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych [12]. Himekromon zgodnie ze wskazaniami jest skuteczny u pacjentów z dyskinezą pęcherzyka i dróg żółciowych, z dolegliwościami bólowymi, niestrawnościami, objawami pełności w jamie brzusznej, wzdęciami, zaparciami i całym wachlarzem dolegliwości wynikających z zaburzeń czynności dróg żółciowych i zwieracza Oddiego. Może być również stosowany u pacjentów po cholecystektomii w okresie adaptacji dróg żółciowych do nowych warunków anatomicznych. We wszystkich tych wskazaniach może być stosowany w monoterapii, ale również w terapii łącznej z innymi lekami.

### Podsumowanie

Dyskinezy pęcherzyka i dróg żółciowych są częstym schorzeniem, choć rzeczywista częstość ich występowania jest trudna do określenia ze względu na brak dobrych badań epidemiologicznych. Podłoże chorób jest złożone i wieloczynnikowe, zależne w dużym stopniu od prawidłowego wydzielania i krążenia kwasów żółciowych odgrywających decydującą rolę w wielu procesach w organizmie. Są one odpowiedzialne nie tylko za trawienie tłuszczów, lecz także w zasadniczy sposób wpływają na czynność motoryczną przewodu pokarmowego, sensoryczną, sekrecyjną, przepuszczalność bariery jelitowej, regulację odpowiedzi zapalnej oraz skład mikrobioty jelitowej.

Leczenie dyskinez jest trudne, podobnie jak ich diagnostyka, wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta oraz ustalenia potencjalnych przyczyn choroby. Poza sfinkterotomią, wykonywaną ze ściśle określonych wskazań, obejmuje farmakoterapię z wykorzystaniem szeregu leków, w tym himekromonu, który charakteryzuje się silnym działaniem rozkurczowym na zwieracz Oddiego i drogi żół-

ciowe. Hymekromon jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa zarówno podczas stosowania w monoterapii, jak i w terapii dodanej.

#### Piśmiennictwo

1. Daniel P, Małeczka-Wojcieszko E, Gąsiorowska A i wsp. Choroby pęcherzyka i dróg żółciowych. W: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2022; 1176-1178.
2. Cotton PB, Elta GH, Carter CR i wsp. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1420-1429.
3. Mulak A, Smereka A, Paradowski L. Nowości i modyfikacje w Kryteriach Rzymskich IV. *Gastroenterol Klin* 2016; 8: 52-61.
4. Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J i wsp. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2101-2109.
5. Ferrebee CB, Dawson PA. Metabolic effects of intestinal absorption and enterohepatic cycling of bile acids. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5: 129-134.
6. Appleby RN, Walters JR. The role of bile acids in functional GI disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1057-1069.
7. Pavlidis P, Powell N, Vincent RP i wsp. Systematic review: bile acids and intestinal inflammation – luminal aggressors or regulators of mucosal defence? *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 802-817.
8. Duboc H, Rainteau D, Rajca S i wsp. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 513-520.
9. Dior M, Delagrèverie H, Duboc H i wsp. Interplay between bile acid metabolism and microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 1330-1340.
10. Starlitz M. Pharmacology of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 1988; 20 (Suppl. 1): 171-174.
11. Dufek V. Stenosis of the papilla of Vater – clinical picture and possibilities of therapy. *Vnitr Lek* 1994; 40: 382-385.
12. Drease K, Hirche H. Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. Postoperative electrometric measurement of the bile ducts. *Fortschr Med* 1980; 98: 1529-1533.

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Dorota Waśko-Czopnik  
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
ul. Borowska 213  
50-556 Wrocław  
e-mail: dorota.wasko-czopnik@umw.edu.pl