

Lek. Agnieszka Sieczkowska

**Wpływ terapii inhibitorami pompy protonowej na rozwój  
bakteryjnego przerostu flory jelita cienkiego**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych  
w zakresie medycyny

Promotor: prof. dr hab. n. med. Barbara Kamińska  
Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii,  
Hepatologii i Żywienia Dzieci  
Gdański Uniwersytet Medyczny

GDAŃSK 2018

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

IPP / PPI - inhibitory pompy protonowej / proton pump inhibitors

SBBO / SIBO - small bowel bacterial overgrowth / small intestinal bacterial overgrowth

WTO - wodorowe testy oddechowe

GHBT - a glucose hydrogen breath test

GHMBT - a glucose hydrogen / methane breath test

ppm - parts per million

H<sub>2</sub> - wodór

CH<sub>4</sub> - metan

# STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

## 1. WSTĘP

Inhibitory pompy protonowej (IPP) to grupa leków, których działanie polega na hamowaniu produkcji kwasu solnego w komórkach okładzinowych żołądka. Są one stosowane od 30 lat w terapii schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego zależnych od nadmiernego wydzielania kwasu solnego takich jak wrzód trawienny żołądka / dwunastnicy, refluksowe zapalenie przełyku czy zespół Zollingera-Ellisona. Uważa się, że IPP to leki selektywne i skuteczne, o wysokim profilu bezpieczeństwa i nielicznych działaniach niepożądanych (<5%) [1]. Dlatego stosowane są bardzo powszechnie, bardzo często niezgodnie z obowiązującymi wytycznymi i bez wyraźnych wskazań lekarskich, niejednokrotnie w terapii długotrwałej [2-5]. Wśród najczęstszych pozarejestacyjnych zastosowań wymienia się terapię nieswoistych dolegliwości gastroenterologicznych, leczenie “gastroprotekcyjne” oraz profilaktykę wrzodu stresowego u pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia krwawienia [6-8].

W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost użycia IPP. Należą one do 10 najczęściej przepisywanych i kupowanych leków na świecie [9-11]. Omeprazol był najczęściej przyjmowanym lekiem w Hiszpanii w 2010 r. oraz piątym najczęściej przepisywanym w Holandii w 2013 roku [9,10]. Esomeprazol był czwartym najczęściej przepisywanym lekiem w USA w latach 2014-2015 [11]. W Australii w latach 1995-2006 częstość stosowania IPP zwiększyła się aż o 1318% [12]. Podobny trend obserwuje się w innych częściach świata [13,14]. Nadużywanie IPP oraz innych preparatów hamujących wydzielanie kwasu solnego dotyczy również populacji dziecięcej [15-17]. W USA w latach 2002-2006 częstość przyjmowania tych leków wśród dzieci poniżej 4 roku życia zwiększyła się o 56%. Ocenia się, że aż 3% dzieci w tej grupie wiekowej przyjmuje leki hamujące wydzielanie kwasu solnego. Brak jest danych na temat częstości stosowania IPP w populacji dziecięcej w Polsce, jednakże obserwacje z naszego ośrodka pokazują, że IPP są coraz częściej stosowane u dzieci, również w terapii długotrwałej i poza wskazaniami rejestracyjnymi.

W związku z ogromną skalą nadużywania IPP, w piśmiennictwie pojawia się coraz więcej doniesień na temat szkodliwości stosowania tych leków. Wykazano, że długotrwałe przyjmowanie IPP może prowadzić do zwiększonej podatności na zakażenia przewodu pokarmowego (*Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. czy *Clostridium difficile*) i dróg oddechowych, rozwoju osteoporozy, interakcji z innymi środkami farmaceutycznymi, a także do rozwoju różnych objawów ze strony przewodu pokarmowego takich jak bóle brzucha, wzdęcia oraz przewlekła biegunka [18-24]. Wymienione objawy gastroenterologiczne są najczęściej skutkiem rozwoju bakteryjnego przerostu flory jelita cienkiego (ang. small bowel / intestinal bacterial overgrowth, SBBO / SIBO), który definiowany jest jako wzrost liczby niepatogennych bakterii w początkowym odcinku jelita cienkiego (powyżej  $10^5$  komórek bakteryjnych w mililitrze treści jelitowej) zwykle bytujących w jelicie grubym [25]. W warunkach fizjologicznych, obecność kwasu solnego w żołądku uniemożliwia namnażanie się większości bakterii (wyjątek stanowi *Helicobacter pylori*). Długotrwałe stosowanie IPP które powoduje stan hipochlorhydrii lub nawet achlorhydrii może prowadzić do nadmiernej proliferacji bakterii w żołądku oraz jelicie cienkim i prawdopodobnie jest jednym z ważniejszych czynników ryzyka rozwoju SBBO [25]. Przegląd piśmiennictwa na temat szkodliwości stosowania IPP oraz obserwowany w naszym ośrodku wzrost częstości używania tych leków zainspirował mnie do zaplanowania badania oceniającego związek pomiędzy przyjmowaniem IPP a rozwojem SBBO.

Obraz kliniczny SBBO charakteryzuje się dużą zmiennością i nasileniem objawów. Najczęściej obserwuje się łagodne, niespecyficzne objawy ze strony przewodu pokarmowego takie jak ból brzucha, biegunka czy wzdęcia. U niektórych pacjentów mogą wystąpić objawy niedoboru witaminy B12 i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a u dzieci zmniejszenie masy ciała, niedożywienie oraz upośledzenie wzrostu [26-29].

Diagnostyka SBBO opiera się na metodach bezpośrednich oraz pośrednich [30-33]. Metodą bezpośrednią jest badanie mikrobiologiczne treści jelita cienkiego pobranej podczas gastroskopii, jednakże ze względu na inwazyjność i wysoki koszt jest ona rzadko stosowana w codziennej praktyce klinicznej [32,33]. Alternatywną i nieinwazyjną metodą diagnostyki SBBO są wodorowe testy oddechowe (WTO). Zasada działania WTO oparta jest na fakcie, iż w warunkach fizjologicznych człowiek nie wydziela wodoru ( $H_2$ ) na czczo czy w spoczynku, a jego jedynym źródłem w wydychanym powietrzu jest fermentacja węglowodanów w świetle jelita z udziałem bakterii beztlenowych [30,31,34]. Bakterie metabolizują węglowodany wytwarzając przy tym  $H_2$ , który szybko dyfunduje do naczyń krwionośnych zaopatrujących ścianę jelita, stąd dostaje się do krążenia ogólnego, a następnie do pęcherzyków płucnych,

skąd wydostaje się na zewnątrz organizmu z powietrzem wydychanym. W związku z tym stężenie  $H_2$  w powietrzu wydychanym koreluje z natężeniem powstawania  $H_2$  w jelicie. Pomiar  $H_2$  w powietrzu wydychanym przeprowadzany jest przy użyciu chromatografu gazowego (Quintron Microlyzer model SC, Quintron Instrument Company, Milwaukee, WI, USA) a wynik jest wyrażony jako liczba cząsteczek  $H_2$  na milion cząsteczek powietrza (parts per million, ppm). Dodatkowy pomiar stężenia metanu ( $CH_4$ ) w powietrzu wydychanym podczas WTO jest wysoce zalecany, gdyż zwiększa czułość testu oddechowego. Obecność  $CH_4$  w powietrzu wydychanym rzadko stwierdza się u małych dzieci, jednakże obserwuje się go aż u 30-62% młodzieży i dorosłych [35-38]. Za jego produkcję w świetle jelita i dalszy transport do płuc odpowiedzialne są szczepy *Methanobrevibacter smithii*, które zużywają  $H_2$  do produkcji  $CH_4$  zmniejszając przy tym zawartość  $H_2$  w powietrzu wydychanym co często prowadzi do fałszywie ujemnych wyników WTO w przypadku braku pomiaru  $CH_4$ .

Zgodnie z konsensusem dotyczącym WTO opublikowanym w 2009 roku w Rzymie przez grupę ekspertów (Gasbarrini et al.), wodorowy test oddechowy po obciążeniu glukozą (glucose hydrogen breath test, GHBT) jest obecnie najbardziej rekomendowaną metodą diagnostyki SBBO ze względu na wysoką czułość i swoistość testu, niski koszt, nieinwazyjność oraz prostotę wykonania badania [30]. Glukoza jest szybko i całkowicie wchłaniana w jelicie cienkim, dlatego w warunkach fizjologicznych podczas GHBT stężenie  $H_2$  w powietrzu wydychanym pozostaje na poziomie podobnym jak na czczo. Jednakże u chorych z SBBO, podczas GHBT obserwuje się wzrost zawartości  $H_2$  w powietrzu wydychanym wkrótce po podaniu glukozy. Zgodnie z włoskim konsensusem dotyczącym WTO z 2009 roku, dodatni wynik GHBT stwierdza się wówczas, gdy wystąpi wzrost zawartości  $H_2$  powyżej 10-12 ppm ponad poziom wyjściowy. W 2017 roku ustalono nowy amerykański konsensus dotyczący wodorowo-metanowych testów oddechowych zmieniając nieco kryteria dodatniego wyniku GHBT [39]. Autorzy konsensusu podają, że wzrost stężenia  $H_2$  powyżej 20 ppm ponad poziom wyjściowy wskazuje na SBBO. Wciąż brak jest oficjalnych rekomendacji dotyczących interpretacji metanowych testów oddechowych, jednakże większość badaczy, w tym również autorzy amerykańskiego konsensusu, za dodatni wynik przyjmują  $CH_4 \geq 10$  ppm lub wzrost zawartości  $CH_4 \geq 10$  ppm powyżej wartości wyjściowej [39-41].

Problem występowania SBBO podczas stosowania inhibitorów pompy protonowej wśród pacjentów dorosłych był przedmiotem kilkunastu badań naukowych, a szczególne zainteresowanie tym tematem obserwuje się w ostatnich 8 latach [40,42-56]. Pierwsza metaanaliza z 2012 roku obejmująca 11 badań do których włączono 3134 dorosłych,

wykazała że istnieje związek między leczeniem IPP a rozwojem SBBO, ale tylko w przypadku użycia badania mikrobiologicznego treści jelitowej jako narzędzia badawczego [57]. Natomiast wyniki ostatnio opublikowanej metaanalizy obejmującej 19 badań oraz 7055 pacjentów pokazują, że przyjmowanie IPP w sposób umiarkowany zwiększa ryzyko rozwoju SBBO zarówno w przypadku użycia metod bezpośrednich jak i pośrednich diagnostyki SBBO [58]. Sprzeczne wyniki badań są prawdopodobnie związane z różnicami w metodologii badań, w tym zastosowania różnych narzędzi diagnostycznych oraz różnych kryteriów dla rozpoznania SBBO, jak również w części przypadków z niewielkimi i / lub niejednorodnymi grupami badawczymi. Ponadto znaczna większość badań oceniających związek pomiędzy leczeniem IPP z rozwojem SBBO za pomocą testów oddechowych, uwzględnia jedynie pomiar  $H_2$  w powietrzu wydychanym. Powstaje zatem pytanie, czy dodatkowy pomiar  $CH_4$  podczas testu oddechowego ma wpływ na ocenę częstości występowania SBBO podczas stosowania IPP?

W trakcie planowania i podczas trwania badania, brak było publikacji oceniających wpływ stosowania IPP na częstość występowania SBBO w populacji pediatrycznej. Pierwsze doniesienie na ten temat ukazało się w 2013 roku. Hegar i wsp. przeprowadzili GHBT wśród 70 dzieci z Indonezji, które przez miesiąc przyjmowały IPP wykazując że aż 30% z nich rozwinęło w tym czasie SBBO [59]. Autorzy nie oceniali stężenia  $CH_4$  podczas GHBT. Kolejna publikacja dotycząca wpływu IPP na rozwój SBBO u dzieci ukazała się w 2014 roku. Rosen i wsp. również wykazali, jednakże za pomocą bezpośrednich posiewów treści jelitowych, związek między przyjmowaniem IPP a rozwojem SBBO [60].

Na podstawie powyższych przesłanek zaplanowano 2 badania oryginalne (1 u dzieci i 1 wśród dorosłych), aby odpowiedzieć na pytanie: czy stosowanie IPP ma wpływ na rozwój SBBO u dzieci i dorosłych jeśli oceny dokonujemy za pomocą pomiarów stężenia  $H_2$  i  $CH_4$  w powietrzu wydychanym?

## **2. CELE PRACY**

Pierwszym celem pracy była ocena wpływu terapii inhibitorami pompy protonowej na rozwój bakteryjnego przerostu flory jelita cienkiego u dzieci za pomocą pomiarów stężenia  $H_2$  i  $CH_4$  w powietrzu wydychanym. Dodatkowym celem badania była ocena częstości występowania poszczególnych objawów klinicznych w przebiegu SBBO w tej grupie pacjentów.

Celem drugiego badania była ocena częstości występowania SBBO u pacjentów dorosłych przewlekle leczonych IPP w porównaniu do grupy kontrolnej za pomocą pomiarów stężenia  $H_2$  i  $CH_4$  w powietrzu wydychanym oraz próba identyfikacji czynników ryzyka rozwoju SBBO.

Zaplanowano również szczegółowy przegląd piśmiennictwa celem aktualizacji stanu wiedzy na temat SBBO oraz zastosowania testów oddechowych w populacji dziecięcej.

### 3. WYKAZ PUBLIKACJI BĘDĄCYCH PRZEDMIOTEM ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Cele pracy zostały zrealizowane w cyklu 5 spójnych tematycznie doniesień opublikowanych w latach 2015-2018, w tym 2 prac oryginalnych [Publikacja 1 i 5], 2 poglądowych [Publikacja 2 i 3] oraz 1 listu do redakcji [Publikacja 4]:

1. Sieczkowska A, Landowski P, Zagodzón P, Kamińska B, Lifschitz C. Small Bowel Bacterial Overgrowth Associated with Persistence of Abdominal Symptoms in Children Treated with a Proton Pump Inhibitor. *J Pediatr.* 2015; 166:1310-1312.e1.  
IF = 3.890
2. Sieczkowska A, Landowski P, Kamińska B, Lifschitz C. Small Bowel Bacterial Overgrowth in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62:196-207.  
IF = 2.799
3. Sieczkowska A, Landowski P, Kamińska B, Lifschitz C. Testy oddechowe w diagnostyce gastroenterologicznej u dzieci. *Standardy Med Pediatría.* 2017; 14:100-110.  
IF = 0
4. Sieczkowska A, Landowski P, Zagodzón P, Kamińska B, Lifschitz C. The association of proton pump inhibitor therapy and small bowel bacterial overgrowth in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 29:1190-1191.  
IF = 1.968
5. Sieczkowska A, Landowski P, Gibas A, Kamińska B, Lifschitz C. Long-term proton pump inhibitor therapy leads to small bowel bacterial overgrowth as determined by breath hydrogen and methane excretion. *J Breath Res.* 2018; 12:036006.  
IF = 4.318

Łączna wartość IF za publikacje będące przedmiotem rozprawy doktorskiej: 12.975.



## **Założenia i najważniejsze spostrzeżenia z poszczególnych publikacji:**

1. Znaczny wzrost użycia IPP u dzieci, sprzeczne wyniki dotyczące ryzyka rozwoju SBBO podczas stosowania IPP wśród dorosłych oraz brak badań dotyczących tego problemu w populacji dziecięcej stały się podstawą do zaplanowania badania, którego celem była ocena wpływu 3-miesięcznej terapii IPP na rozwój SBBO u dzieci. Badanie miało charakter prospektywny, kohortowy. Do badania włączono grupę 40 dzieci z refluksem zapaleniem przełyku rozpoznany na podstawie endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego, u których zaplanowano leczenie IPP. Wodorowy-metanowy test oddechowy po spożyciu glukozy (a glucose hydrogen / methane breath test, GHMBT) przeprowadzono przed i po 3-miesiącach leczenia IPP. Wykazano, że częstość występowania SBBO była istotnie statystycznie wyższa po terapii IPP (22.5%) niż przed leczeniem (2.5%), ( $p=0.001$ ). Przyjmowanie IPP nie miało natomiast wpływu na częstość występowania podwyższonego stężenia  $CH_4$  w powietrzu wydychanym (12.5% przed leczeniem vs. 10% po leczeniu IPP). Porównano również częstość występowania 9 objawów klinicznych (ból brzucha, wymioty, nudności, biegunka, zaparcie, zgaga, uczucie pełności w jamie brzusznej, wzdęcie oraz odbijanie) w 4-stopniowej skali (0: prawie nigdy, 1: 1-2 razy w tygodniu, 2: 2-3 razy w tygodniu, 3: 3 lub więcej razy w tygodniu) u dzieci z dodatnim i negatywnym wynikiem testu oddechowego w kierunku SBBO. Wykazano, że dzieci z SBBO, w porównaniu do dzieci które nie rozwinęły SBBO, miały wyższy całkowity wynik (sumę punktów) dla bólów brzucha ( $p=0.002$ ), uczucia pełności w jamie brzusznej ( $p=0.003$ ) oraz odbijania ( $p=0.001$ ). Podsumowując, wyniki badania wykazały, że 3-miesięczna terapia IPP w sposób istotny zwiększa ryzyko rozwoju SBBO u dzieci.

2. Celem drugiej pracy było przeprowadzenie szczegółowego przeglądu piśmiennictwa oraz aktualizacja stanu wiedzy na temat częstości występowania oraz czynników ryzyka rozwoju SBBO, patogenezы, dostępnej diagnostyki, częstości występowania objawów klinicznych i powikłań oraz sposobów leczenia SBBO w populacji dziecięcej. Do marca 2015 r. przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, PubMed and Web of Science. Wszystkie dostępne publikacje dotyczące SBBO u dzieci opublikowane w języku angielskim zostały uwzględnione w pracy. Na podstawie zgromadzonego piśmiennictwa wykazano, że SBBO u dzieci

współwystępuje często z innymi chorobami, głównie gastroenterologicznymi (takimi jak zespół jelita drażliwego, zespół krótkiego jelita, nietrzymanie stolca itd.), ale również w przebiegu jednostek chorobowych takich jak mukowiscydoza czy zaburzenia odporności. Uwzględniając najnowsze doniesienia, na SBBO narażone są również dzieci przyjmujące leki hamujące wydzielanie kwasu solnego oraz żyjące w złych warunkach socjalno-bytowych. W pracy opisano również trudności diagnostyczne związane z rozpoznaniem SBBO, a także brak wytycznych dotyczących leczenia tej jednostki chorobowej w populacji dziecięcej.

3. Celem kolejnej pracy była aktualizacja stanu wiedzy na temat testów oddechowych w diagnostyce gastroenterologicznej u dzieci. Omówiono wskazania do wykonania poszczególnych testów oddechowych oraz szczegółowo opisano metodologię poszczególnych testów, w tym GHMBT. Przedstawiono również aktualne wytyczne oraz trudności dotyczące interpretacji testów oddechowych w populacji dziecięcej.

4. Kolejna publikacja była listem do redakcji czasopisma *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* dotycząca pracy „Risk of small intestinal bacterial overgrowth with chronic use of proton pump inhibitors in children” (Cares i wsp.) opublikowanej w 2017 r., w której wykazano potencjalny związek między przyjmowaniem IPP a rozwojem SBBO u dzieci [61]. Autorzy uznali jednocześnie, że ich doniesienie jest drugą publikacją i pierwszą w języku angielskim oceniającą ryzyko rozwoju SBBO podczas stosowania IPP u dzieci. W odpowiedzi napisano, że jest to czwarta praca dotycząca tego tematu oraz podano, że istnieją jeszcze 2 wcześniejsze publikacje, w tym nasza [Publikacja 1], w których wykazano zwiększone ryzyko rozwoju SBBO podczas terapii IPP u dzieci.

5. Znaczne zainteresowanie tematem rozwoju SBBO podczas leczenia IPP w ostatnich latach, spójne wyniki w populacji pediatrycznej oraz bardzo sprzeczne w populacji dorosłych stały się podstawą do zaplanowania kolejnego badania, którego celem była ocena związku pomiędzy przewlekłym leczeniem IPP a występowaniem SBBO. Zaplanowano ponadto próbę identyfikacji czynników ryzyka rozwoju SBBO oraz szczegółową ocenę oraz porównanie poziomów H<sub>2</sub> i CH<sub>4</sub> pomiędzy pacjentami przyjmującymi IPP a grupą kontrolną. Narzędziem badawczym był GHMBT. Do

badania zakwalifikowano 67 pacjentów przewlekle leczonych IPP (PPI treated patients, PPIT) oraz 62 nieprzyjmujących IPP (comparison, C). Wykazano znamienne częstsze występowanie SBBO u pacjentów z grupy PPIT w stosunku do C (44.8% vs. 21%,  $p=0.005$ , OR = 3.06, 95% CI 1.40-6.66). Stwierdzono także, że wszystkie wartości  $H_2$  (wartość na czczo, wartość maksymalna oraz średnie stężenie) były wyższe u pacjentów leczonych IPP w porównaniu do grupy kontrolnej, nawet jeśli brano pod uwagę wyłącznie PPIT oraz C z prawidłowym wynikiem testu oddechowego. Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w wartościach  $CH_4$  pomiędzy obydwoimi grupami, jednakże wykazano, że aż 19.4% z PPIT oraz 12,9% z C miałyby wyniki fałszywie ujemne testu oddechowego gdyby nie przeprowadzono pomiaru  $CH_4$ . Nie znaleziono związku między występowaniem SBBO a płcią, wiekiem, BMI, paleniem papierosów, otyłością, innymi współistniejącymi chorobami oraz przyjmowanymi lekami. Nie wykazano również korelacji pomiędzy SBBO a czasem leczenia IPP, przyjmowaną dawką i rodzajem stosowanego preparatu.

## 4. PODSUMOWANIE

Praca przedstawia badania mające na celu ocenę wpływu leczenia IPP na rozwój SBBO, zarówno u dzieci jak i dorosłych. Pierwsza publikacja [Publikacja 1] jest jednym z 3 pierwszych doniesień dotyczących zwiększonego ryzyka rozwoju SBBO podczas leczenia IPP u dzieci oraz pierwszą uwzględniającą dodatkowo pomiary CH<sub>4</sub> w tej grupie pacjentów. Wyniki tego badania wydają się szczególnie istotne w związku z obserwowanym wzrostem przyjmowania IPP w populacji dziecięcej.

Wyniki drugiego badania oryginalnego [Publikacja 5] przeprowadzonego wśród pacjentów dorosłych również wykazały, że istnieje związek pomiędzy przyjmowaniem IPP a występowaniem SBBO. Jest to pierwsza publikacja która zawiera tak szczegółową analizę stężeń gazów wydychanych podczas testu oddechowego u pacjentów dorosłych leczonych IPP w porównaniu do grupy kontrolnej. Istotnym i nowym odkryciem w naszej pracy było wykazanie, że pacjenci przyjmujący leki z tej grupy mają wyższe wszystkie stężenia H<sub>2</sub> (poziom na czczo, maksymalny i średnie stężenie) w porównaniu do pacjentów nieprzyjmujących IPP, zarówno porównując pacjentów z dodatnim (IPP+ SBBO+ vs. IPP- SBBO+) jak i z ujemnym wynikiem testu oddechowego w kierunku SBBO (IPP+ SBBO- vs. IPP- SBBO-).

Wnikliwy przegląd piśmiennictwa wykazał, że dane dotyczące SBBO u dzieci oraz zastosowania testów oddechowych w tej populacji są dosyć ograniczone i istnieje potrzeba dalszych badań oceniających znaczenie kliniczne SBBO oraz celem ustalenia wytycznych dotyczących diagnostyki, w tym interpretacji testów oddechowych, i leczenia tej jednostki chorobowej w populacji dziecięcej.

## 5. WNIOSKI

1. 3-miesięczna terapia IPP u dzieci w sposób istotny zwiększa ryzyko rozwoju SBBO. Wydaje się zatem, że dzieci przyjmujące IPP, szczególnie w terapii długotrwałej, powinny mieć rutynowo wykonywane testy oddechowego w kierunku SBBO przed leczeniem oraz / lub w trakcie terapii zwłaszcza w przypadku utrzymywania się lub wystąpienia nowych, innych objawów ze strony przewodu pokarmowego.

2. Częstość występowania SBBO jest znamienne wyższa u dorosłych długotrwanie leczonych IPP w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto pacjenci przyjmujący leki z tej grupy mają wyższe wszystkie pomiary H<sub>2</sub> w porównaniu do pacjentów nieprzyjmujących IPP, zarówno porównując pacjentów z dodatnim jak i z ujemnym wynikiem testu oddechowego w kierunku SBBO. Można zatem przypuszczać, że część pacjentów przyjmujących IPP z ujemnym wynikiem testu oddechowego (IPP+ SBBO-) może mieć “podprogowe” SBBO i w przyszłości rozwinąć SBBO. Prawdopodobnie ta grupa pacjentów powinna być dalej monitorowana w przypadku kontynuowania leczenia IPP.

3. Dodatkowy pomiar CH<sub>4</sub> podczas GHMBT zmniejsza ilość wyników fałszywie ujemnych u dorosłych. Wydaje się zatem, że warto zawsze podczas testu oddechowego mierzyć również stężenie CH<sub>4</sub>.