

Энтеропатия, индуцированная приёмом клопидогреля. Клинический случай

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова

Clopidogrel-induced enteropathy. Clinical case

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.V. Maksimova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Ключевые слова: клопидогрел, энтеропатия, капсульная эндоскопия

Резюме

Энтеропатия, индуцированная приёмом клопидогреля. Клинический случай

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова

В настоящее время хорошо известно, что клопидогрел может вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. Хотя в различных исследованиях сообщается о связи между приемом препарата и побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, роль клопидогреля в развитии кровотечений из тонкой кишки еще предстоит выяснить.

Желудочно-кишечные кровотечения могут быть опасны для жизни, особенно у пациентов с острыми коронарными синдромами. Хотя использование клопидогреля повышает риск желудочно-кишечного кровотечения, считается, что его применение не связано с увеличением краткосрочной смертности после госпитализации по поводу желудочно-кишечного кровотечения. В более поздних исследованиях сообщалось о значительном повышении риска желудочно-кишечного кровотечения во время лечения клопидогрелем. Важно отметить, что риск кровотечения увеличивается при сочетании клопидогреля с аспирином.

Хотя кровотечение из желудочно-кишечного тракта, является наиболее частым осложнением терапии клопидогрелем, данные о безопасности применения клопидогреля, немногочисленны. Клопидогрел остается вторым наиболее назначаемым препаратом во всем мире, и исследование патологии ЖКТ, связанной с клопидогрелем, имеет важное значение.

Одним из перспективных методов исследования тонкой кишки является капсульная эндоскопия. Считается, что диагностическая эффективность капсульной эндоскопии выше, чем при классической рентгенографии с заполнением барием тонкой кишки, КТ тонкой кишки с барием, ангиографии и пуш-энтероскопии.

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Мошко Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: crimtj@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

Clopidogrel-induced enteropathy. Clinical case

I.L. Kliaritskaia, YA. Moshko, E.V. Maksimova

NSAIDs are widely prescribed for most clinical conditions; however, it is well known that these drugs can cause gastrointestinal complications. Although various studies have reported an association between NSAID use and gastrointestinal side effects, the role of clopidogrel in the development of small bowel bleeding remains to be elucidated.

Gastrointestinal bleeding can be life-threatening, especially in patients with acute coronary syndromes. Although the use of clopidogrel increases the risk of gastrointestinal bleeding, it is believed that its use is not associated with an increase in short-term mortality after hospitalization for gastrointestinal bleeding. Later studies reported a significant increase in the risk of gastrointestinal bleeding during clopidogrel treatment. It is important to note that the risk of bleeding is increased when clopidogrel is combined with aspirin.

Although gastrointestinal bleeding is the most common complication of clopidogrel therapy, there are few data on the safety of clopidogrel. Clopidogrel remains the second most prescribed drug worldwide, and research into clopidogrel-related GI tract pathology is essential.

Capsular endoscopy is one of the most promising methods for examining the small intestine. It is believed that the diagnostic efficiency of capsule endoscopy is higher than with classical radiography with barium filling of the small intestine, CT of the small intestine with barium, angiography and push enteroscopy.

Согласно современным рекомендациям, с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) показано применение антитромбоцитарных препаратов (аспирин, клопидогрел, тиклопидин) [1].

Учитывая повсеместное назначение антитромбоцитарных препаратов для продолжительного приема, вопросы безопасности данной терапии становятся весьма актуальными. Использование антитромбоцитарных препаратов и НПВС ассоциируется с повреждением слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая эрозивно-язвенные поражения, желудочно-кишечные кровотечения и перфорацию [2, 3].

Частота крупных желудочно-кишечных кровотечений при применении аспирина составляет от 1,8 до 3,7%, а при приеме двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрел) от 3,0 до 4,9% в зависимости от дозы аспирина (75-325 мг) [6]. Развитие кровотечений верхних отделов ЖКТ на фоне малых доз аспирина составляет 0,5% в год (относительный риск (ОР) по сравнению с плацебо составляет 2,07; 95% ДИ 2,61-2,66) [7]. В семь раз увеличивается риск развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне комбинации клопидогрела и аспирина (отношение шансов (ОШ): 7,4; 95% ДИ 3,5-15) по сравнению с монотерапией аспирином [8].

Более того, большинство пожилых пациентов вынуждено длительно принимать аспирин, клопидогрел, двойную, а иногда и тройную антитромбоцитарную терапию (аспирин, клопидогрел, варфарин). Не редкость и параллельный прием НПВС.

Очевидно, что необходимо проводить профилактику НПВС-гастропатии и желудочно-кишечных кровотечений на фоне антитромбоцитарной тера-

пии. Действенным способом снижения высокого риска желудочно-кишечных осложнений, обусловленного антитромбоцитарными препаратами, может служить дополнительное назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Так, риск язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированного приемом НПВС, снижается на фоне применения ИПП (ОР 0,37; 95% ДИ 0,27-0,51) [9].

У пациентов с ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелом, профилактическое назначение ИПП приводит к уменьшению частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Такие результаты были получены в ходе крупного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования COGENT с участием больных в количестве 3761 человека, нуждающихся в длительной двойной антитромбоцитарной терапии (перенесших острый коронарный синдром или коронарное стентирование) [10]. Добавление омега-3 в дозе 20 мг в сутки к комбинации аспирина и клопидогрела сопровождалось достоверным уменьшением риска желудочнокишечных кровотечений на 45%. В группе больных, получавших ИПП, реже отмечались как любые желудочно-кишечные нарушения (ОР=0,34; 95% ДИ 0,18-0,63; $p<0,001$), так и явные кровотечения из верхних отделов ЖКТ (ОР=0,13; 95% ДИ 0,18-0,63; $p<0,001$), по сравнению с группой, получавших плацебо.

НПВП-энтеропатия – вызывает все более серьезную озабоченность [4], в первую очередь из-за появления доказательств более высокой, чем ранее предполагалось, частоты данного побочного эффекта, благодаря появившейся возможности визуализации слизистой оболочки ЖКТ (капсульная и баллонная эндоскопия) [5] и из-за отсутствия эф-

фективных мер ее профилактики. Стратегия профилактики и лечения НПВП-энтеропатии до сих пор не разработана, необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов, лежащих в основе этого повреждения.

Мы хотим представить клинический случай диагностики энтеропатии, вызванной приёмом клопидогреля.

Больной М., 58 лет

Жалобы: слабость, быстрая утомляемость, общее недомогание, нарушения сна и аппетита, снижение толерантности к физической нагрузке, снижение аппетита, снижение работоспособности, внимания, обучаемости, бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, тахикардия

Анамнез болезни: Больной постоянно принимает клопидогрел по поводу ишемической болезни сердца. Длительность приёма – 9 месяцев. Обратился к семейному врачу, по совету которого сдал общий анализ крови, где была выявлена анемия. Позднее больной сдал анализ кала на скрытую кровь, который был положительным. Направлен на консультацию к гастроэнтерологу для выявления возможных источников кровотечения в желудочно-кишечном тракте.

Осмотр:

Телосложение нормостеническое, ИМТ 21,5. Кожные покровы бледные. При аускультации тоны сердца ритмичные, отмечается систолический шум на верхушке, не проводится в подмышечную область. В лёгких дыхание везикулярное. При пальпации живот мягкий, безболезненный, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень у края рёберной дуги, селезёнка не пальпируется. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Симптом Пастернацкого отрицателен. периферических отёков нет.

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению железодефицитной анемии, больным с впервые выявленной ЖДА рекомендуется проведение следующих инструментальных исследований для поиска возможного источника кровотечения и выявления сопутствующей патологии [3, 4, 10, 12, 13]: рентгенография или КТ органов грудной клетки; – УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; – УЗИ щитовидной железы; – ЭКГ (электрокардиография), эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии и интестиноскопии в указанном порядке, до момента обнаружения достоверного источника кровопотери в ЖКТ, либо его исключения.

В соответствии с этими рекомендациями больному было проведено следующее обследование

Кровь на RW – отрицательная.

АТ к ВИЧ – не обнаружены.

АЛТ – 0,36, **АСТ** – 0,47 ммоль/л.

Билирубин: 11,0-2,0-9,0 мкмоль/л.

Глюкоза крови – 4,4 ммоль/л.

Общий белок крови – 87 г/л.

Ферритин сыворотки – 9 нг/мл

MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита – 67 фл

МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците – 22 пг

Трансферрин сыворотки крови – 5,1 г/л

Сывороточное железо – 7,7 мкмоль/л

ОЖСС – железосвязывающая способность сыворотки – 127 мкмоль/л

НТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом – 13,4%

Витамин В-12 (цианокобаламин) – 293 пг/мл

Антитела IgG к тканевой транскламиназе – 0,06 – отр., Антитела IgA к тканевой транскламиназе – 0,15 – отр., Антитела IgG к дезаминированным пептидам глиаина – 0,09 – отр., Антитела IgA к дезаминированным пептидам глиаина – 0,15 – отр.

Амилаза крови – 42,5 г-ч/л.

Общий анализ мочи: цвет – с/ж, отн. плотн. – 1030, прозр. – не полная, реакция – кислая, белок, глюк. – отр., эпителий плоский: 2-4 в п/з., Лейкоциты: 1-3 в п/з, слизь (++)

Кал на я/г – отрицательный; реакция на скрытую кровь – отрицательная.

ЭКГ: Ритм синусовый, регулярный. ЧСС – 68 в мин. ЭОС вертикальная. Синдром ранней реполяризации желудочков.

Флюорография ОГК №8 от 16.02.21 г: Без патологии.

УЗИ органов брюшной полости от 02.09.21 г. Отмечается повышенная пневматизация кишечника. Поджелудочная железа: передне – задний размер головки 28 мм, тела 15 мм, хвоста 26 мм. Контуры ровные, структура диффузно неоднородна, эхогенность незначительно повышена, вирсунгов проток не расширен. Печень не увеличена: вертикальный размер по срединной линии – 80 мм, по правой средне-ключичной – 126 мм, по правой передне-подмышечной – 130 мм. Контуры ровные. Паренхима без явных очаговых образований, средней эхогенности, звукопроводимость не изменена. Внутривенные желчные протоки не расширены. Портальная вена диаметром 12-13 мм. Холедох диаметром 4,5 мм, просвет его свободен. Желчный пузырь продолговатой формы с изгибом в теле, контуры ровные, размерами: длина 73 мм, макс. диаметр 26 мм, стенка его не утолщена, содержимое однородное. Правая почка размерами 105x52 мм, левая почка 108x52 мм, контуры их ровные, объем и структура почечного вещества нормальные, ЧЛС не расширены, справа частично удвоена, конкременты не выявлены, мочеточник не расширен. В положении стоя правая почка опущена на 8 см. Местоположение левой почки типичное. В области локализации надпочечников патологических образований не выявлено. Селезенка не увеличена: макс. размер 115 мм, структура однородна, эхоген-

Табл. 1

Общий анализ крови пациента М. до лечения

Дата	Hb	Ретикулоциты	Ht	Эритроциты	ЦП	Тромбоциты	Лейкоциты	СОЭ	П	С	Э	Л	М
12.08.2021	106 г/л	0,5%	30	$3,72 \times 10^{12}$ /л	0,9	1600×10^9 /л	$3,0 \times 10^9$ /л	12 мм/ час	3%	61%	1%	39%	1%
26.09.2021	97 г/л	0,9%	28	$3,33 \times 10^{12}$ /л	0,9	150×10^9 /л	$4,1 \times 10^9$ /л	6 мм/ час	2%	64%	4%	28%	4%
02.09.2021	86 г/л	1,3%	27	$3,21 \times 10^{12}$ /л	0,8	120×10^9 /л	$3,9 \times 10^9$ /л	15 мм/ час	1%	66%	4%	29%	3%
15.09.2021	67 г/л	1,8%	27	$2,84 \times 10^{12}$ /л	0,8	110×10^9 /л	$3,8 \times 10^9$ /л	22 мм/ час	1%	60%	4%	25%	4%

Табл. 2

Общий анализ крови пациента М. после лечения

Hb	Ht	Эритроциты	Ретикулоциты	ЦП	Тромбоциты	Лейкоциты	СОЭ	П	С	Э	Л	М
106 г/л	35	$3,72 \times 10^{12}$ /л	2%	0,9	1600×10^9 /л	$3,0 \times 10^9$ /л	10 мм/ час	4%	60%	2%	38%	1%



Рис. 1. Двенадцатиперстная кишка. Эрозия

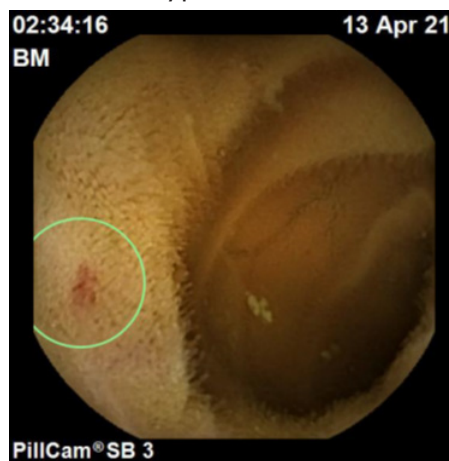


Рис. 2. Эрозия подвздошной кишки

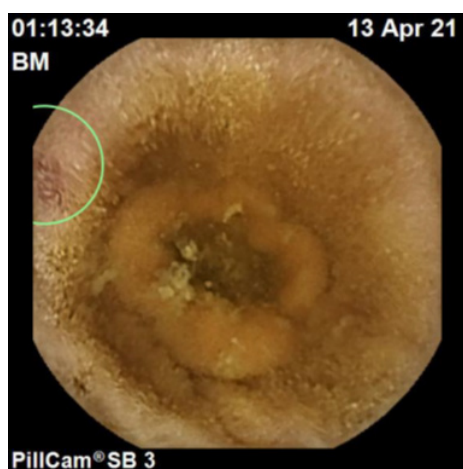


Рис. 3. Эрозия подвздошной кишки



Рис. 4. Мелкая язва подвздошной кишки и участки петехиальных геморрагий

ность обычная. Селезеночная вена не расширена.

ЭГДС от 16.10.12 г. Заключение: Гастропатия. Дуоденогастральный рефлюкс. Уреазный тест – отрицательный.

Биопсия: Атрофический гастрит.

Водородный дыхательный тест (H₂) с лактулозой. Заключение: Отрицательный тест на синдром избыточного бактериального роста.

Фруктозный водородный дыхательный тест. Заключение: Отрицательный тест на синдром избыточного бактериального роста. Отрицательный тест на непереносимость фруктозы.

Определение Clostridium difficile: оптическая плотность: 0,08 – отрицательный.

Проктолог: – Per rectum, RRS тубус введен на 20 см. Патологии не выявлено. Рекомендовано: ирригоскопия.

Ирригоскопия: Органических изменений не выявлено.

Видеоколоноскопия. Заключение: Патологических изменений со стороны толстой кишки не выявлено.

Поскольку источник кровотечения выявить не

удалось после проведенных исследований, было принято решение о выполнении пациенту видеокапсульной эндоскопии.

Видеокапсульная эндоскопия выполнялась при помощи капсулы Pillcam® (SB3, Given Imaging Ltd., Yoqneam, Israel).

Критериями постановки диагноза энтеропатии, вызванной приёмом НПВП являются [33,38,39]:

- анамнез использования НПВП в течение предшествующего 1 месяца
- эндоскопические данные, включая язвы, эрозии, рубцовые изменения или стеноз просвета
- улучшение клинического течения и / или результатов эндоскопии после прекращения приема НПВП
- исключение другой этиологии, включая инфекцию, воспалительное заболевание кишечника или злокачественное новообразование

Видеокапсульная эндоскопия

Время прохождения видеокапсулы по пищеводу – 5 сек (норма). Слизистая пищевода не изменена.

Слизистая оболочка желудка бледно-розовая. Толщина складок достаточная – 0,5-0,8 см. Сосудистый рисунок отсутствует. В просвете желудка незначительное количество жидкости, в теле небольшое количество слизи. Время эвакуации капсулы из желудка – 33 мин. (норма). Слизистая тела и антрального отдела желудка обычной окраски, патологических изменений не выявлено.

Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки бледно-розового цвета, умеренно блестящая, бахромчатая. В луковице двенадцатиперстной кишки слизистая оболочка бледно-розовая, гладкая, блестящая, со слабо контурируемыми продольными складками, располагавшимися по задней стенке и малой кривизне. Складки извиты во всех отделах, рельеф их четко выражен. БДС скрыт в складках слизистой на медиальной стенке нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки и в поле зрения объектива не попадает. В просвете двенадцатиперстной кишки отмечается небольшое количество золотистой желчи.

Слизистая оболочка тощей кишки бледно-розового цвета с четким сосудистым рисунком, определяющимся на всем протяжении, покрыта множеством ворсинок, придающим ей бархатный характер. В просвете кишки, определяется умеренное количество прозрачной, местами – слегка окрашенной желчью слизи. Отмечены небольшие эрозии, участки геморрагий, особенно на 1 ч 07 мин.

На протяжении всей подвздошной кишки можно заметить сосудистый рисунок с делением сосудов до второго и третьего порядка. С приближением к Баугиниевой заслонке на поверхности слизистой оболочки появляются сначала единичные, а затем множественные лимфоидные фолликулы. По ходу подвздошной кишки на слизистой оболочке видны единичные эрозии, местами наблюдаются геморрагии, как визуально, так при использовании программного индикатора крови Suspected Blood Indicator (SBI). В терминальных отделах подвздошной кишки на 3 ч 45 мин от начала исследования наблюдается неглубокая язва до 2 мм в диаметре, окружённая участками геморрагий.

В средних и дистальных отделах тощей кишки наблюдается множество булавовидно утолщённых ворсинок по типу лимфангиэктазии.

Переход видеокапсулы в толстую кишку произошёл на 5 час. 43 мин. с момента начала исследования (норма).

Просвет толстой кишки недоступен полноценному осмотру из-за наличия большого количества каловых масс в просвете толстой кишки.

Заключение видеокапсульной эндоскопии: энтеропатия тощей и подвздошной кишки с развитием эрозий и язвы, а также геморрагиями. Микрогеморрагии тонкой кишки. Лимфангиэктазия ворсинок тонкой кишки. Время продвижения видеокапсулы по желудку и тонкой кишке соответствует норме

Пациенту был выставлен **клинический диагноз:**

Энтеропатия, индуцированная приёмом клопидогреля, эрозии и язвы тонкой кишки, осложнённые кровотечением.

ИБС, атеросклероз коронарных артерий. Стенокардия напряжения, функциональный класс II, постинфарктный кардиосклероз (2016), нарушение внутрисердечной проводимости: атриовентрикулярная блокада I степени. Недостаточность кровообращения I стадии

Анемия железодефицитная, средней степени тяжести, гипохромная, регенераторная, микроцитарная.

Для коррекции железодефицитной анемии больному было проведено переливание эритроцитарной массы и назначен тардиферон по 1 табл. в день, в течение месяца. После переливания эритроцитарной массы гемоглобин увеличился до 90 г/л.

Пациенту были даны следующие рекомендации: ребагит по 1 таблетке 3 раза/сут, альфа-нормикс по 200 мг (1 таб. или 10 мл суспензии) 4 раза в день, контроль скрытой крови в кале 1 раз в неделю.

Через 1 месяц после начала лечения состояние больного улучшилось. Отмечались следующие показатели крови

Ферритин сыворотки увеличился до 27 нг/мл

Литература

1. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеросклероза (подготовлены Е.П. Панченко с участием Е.С. Кропачевой). *Атеротромбоз* 2009; 1 (2): 38-54.
2. Cryer B., Feldman M. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on endogenous gastrointestinal prostaglandins and therapeutic strategies for prevention and treatment of nonsteroidal, anti-inflammatory drug-induced damage. *Archives Intern Med* 1992; 152: 1145-1155.
3. Soll A.H., Weinstein W.M., Kurata J., McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 307-319.
4. Montalto M, Gallo A, Gasbarrini A, Landolfi R. NSAID enteropathy: could probiotics prevent it? *J Gastroenterol.* 2013;48:689-97. doi: 10.1007/s00535-012-0648-2
5. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol.* 2009;19:64-71. doi: 10.1007/s00535-008-2248-8.
6. Peters R., Mehta S., Fox K., Zhao F., Lewis B.S., Kopecky S.L., Diaz R., Commerford P.J., Valentin V., Yusuf S. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108 (14): 1682-1687.
7. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin — what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 897-908.
8. Hallas J., Dall M., Andries A., Andersen B.S., Aalykke C., Hansen J.M. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case control study. *BMJ* 2006; 333: 726.
9. Rostom A., Wells G., Tugwell P., Welch V., Dube C., McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000; 27: 2203-2214.
10. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F., Cohen M., Lanos A., Schnitzer T.J., Shook T.L., Lapuerta P., Goldsmith M.A., Laine L., Scirica B.M., Murphy S.A., Cannon C.P. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-1917.
11. КОРНЕЕВА О.Н., ДРАПКИНА О.М. Профилактика желудочно-кишечных осложнений при приеме антитромбоцитарных препаратов. *ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ*, 2, 2012, с.77-82.
12. Карева Е.Н. Энтеропатия, ассоциированная с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-энтеропатия). *ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ* 2, 2020, С.85-92.

13. Клинические рекомендации – Железододефицитная анемия – 2021-2022-2023 (09.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ.
14. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005;352(3):238-244. doi: 10.1056/NEJMoa042087.
15. Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(2):235-242. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02759.x.
16. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 2006;333(7571):726. doi: 10.1136/bmj.38947.697558.AE.
17. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011;123(10):1108-1115. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973008.
18. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(24):2051-2066. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.010.
19. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854-1864. doi: 10.1093/eurheartj/ehr204.
20. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909-1917. doi: 10.1056/NEJMoa1007964.
21. IMS. Global Prescription Sales Information. Top 20 Global Products, 2010. (http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Top-line%20Market%20Data/2010%20Top-line%20Market%20Data/Top_20_Global_Products.pdf). Accessed 22 July, 2012.
22. Leighton JA, Goldstein J, Hirota W, et al. Obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:650-5.
23. Singh A, Baptista V, Stoicov C, et al. Evaluation of small bowel bleeding. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:119-24.
24. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1265-87 quiz 1288.
25. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology*. 2004;126:643-53.
26. Raju GS, Gerson L, Das A, et al. American Gastroenterological Association (AGA) institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2007;133:1697-717.
27. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, et al. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. 2000;405:417.
28. Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, et al. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy*. 2003;35:576-84.
29. Ell C, Remke S, May A, et al. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 2002;34:685-9.
30. Yamamoto H, Kita H, Sanada K, et al. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1010-6.
31. Niikura R, Yamada A, Nagata N, et al. New predictive model of rebleeding during follow-up of patients with obscure gastrointestinal bleeding: a multicenter cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:752-60.
32. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 3):-S3.
33. Shin SJ, Nob CK, Lim SG, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intest Res*. 2017;15:446-55.
34. Lim YJ, Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin Endosc*. 2012;45:138-44.
35. Beg S, Parra-Blanco A, Ragnnath K. Optimising the performance and interpretation of small bowel capsule endoscopy. *Frontline Gastroenterol*. 2018 Oct;9(4):300-308.
36. Nakajima F, Furumatsu Y, Yurugi T, Amari Y, Iida T, Fukui T, Kuramoto T. Investigation of small intestinal lesions in dialysis patients using capsule endoscopy. *Hemodial Int*. 2019 Jan;23(1):77-80.
37. Trigo Salado C, Leo Carnerero E, de la Cruz Ramirez MD. Crohn's disease and cystic fibrosis: there is still a lot to learn. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018 Dec;110(12):835-836.
38. Hayashi Y, Yamamoto H, Kita H, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injuries identified by double-balloon endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2005;11:4861-4.
39. Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:490-6.