



# Tinjauan atas *Pantoprazole - a Proton Pump Inhibitor*

**Martinova Sari Panggabean**

Medical Department PT Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Penghambat pompa proton (PPI=*proton pump inhibitors*) merupakan pilihan terbaik untuk kasus gangguan gastrointestinal yang berhubungan dengan asam lambung (direkomendasikan oleh banyak *guidelines* internasional). Salah satu pilihan PPI adalah *pantoprazole*. *Pantoprazole* mengurangi sekresi asam lambung dengan cara menghambat sistem enzim (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase (pompa proton) sel parietal lambung. *Pantoprazole* injeksi dapat dijadikan pilihan untuk pasien yang tidak dapat menggunakan obat oral, misalnya saat rawat inap. Efikasi *pantoprazole* oral dan injeksi sebanding dalam menurunkan sekresi asam lambung.

**Kata kunci:** *Pantoprazole*, penghambat pompa proton, PPI

## ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) drugs are one of the most commonly prescribed and recommended in many guidelines for acid-related gastrointestinal diseases. One of the PPIs is pantoprazole. Pantoprazole acts to inhibit gastric acid secretion by covalently binding to the proton pump (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase) of the parietal cells, the final common pathway for acid secretion. Pantoprazole injection can be used for patients who can not tolerate oral pantoprazole. The efficacy of both preparations is comparable. **Martinova Sari Panggabean. Review on Pantoprazole - a Proton Pump Inhibitor**

**Keywords:** Pantoprazole, PPI, proton pump inhibitor

## PENDAHULUAN

Penghambat pompa proton (PPI= *proton pump inhibitors*) adalah salah satu obat yang umum diresepkan pada gangguan lambung. Sejak diperkenalkan pada akhir tahun 1980-an, PPI menghasilkan efek penekanan terhadap sekresi asam lambung yang lebih superior dibandingkan penghambat reseptor histamin H<sub>2</sub>.<sup>1</sup> Penggunaan PPI meningkat dalam tatalaksana berbagai gangguan asam-lambung, termasuk refluks gastroesofageal (GERD), tukak lambung, dan gastropati akibat NSAID. PPI memiliki efek samping lebih minimal dan interaksi terhadap obat-obat lain yang lebih rendah.<sup>1,2</sup> Secara umum, penggunaannya untuk jangka panjang juga dianggap aman.<sup>1</sup>

## PROTON PUMP INHIBITOR (PPI)

Hingga tahun 2015, ada enam jenis PPI yang telah disetujui oleh FDA.<sup>2</sup> Penggunaan PPI telah diadopsi secara luas di kalangan penyedia layanan kesehatan primer. Obat ini terutama menjadi pilihan pertama untuk pengobatan esofagitis, *nonerosive reflux disease* (NERD), *peptic ulcer disease* (PUD),

prevenasi ulkus terkait penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), sindrom Zollinger-Ellison (ZES), dan dispepsia fungsional.<sup>3</sup> PPI juga dapat dikombinasikan dengan antibiotik untuk eradikasi *Helicobacter pylori*.<sup>2,3,4</sup>

Perbedaan struktur masing-masing PPI tersebut dapat dilihat pada gambar 1.

Mekanisme kerja obat golongan PPI adalah dengan menghambat produksi asam pada tahap akhir mekanisme sekresi asam, yaitu pada enzim (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase dari pompa

**Tabel 1.** Jenis *proton pump inhibitor* yang telah tersedia di Amerika<sup>2</sup>

| PPI                    | Dosis, mg  | IV    | Liquid or Suspension | Generik | Over-the-counter |
|------------------------|------------|-------|----------------------|---------|------------------|
| <i>Omeprazole</i>      | 10, 20, 40 | Ya    | Tidak                | Ya      | Ya               |
| <i>Esomeprazole</i>    | 20, 40     | Ya    | Ya                   | Ya      | Ya               |
| <i>Lansoprazole</i>    | 15, 30     | Ya    | Ya                   | Ya      | Ya               |
| <i>Dexlansoprazole</i> | 30, 60     | Tidak | Tidak                | Tidak   | Tidak            |
| <i>Pantoprazole</i>    | 20, 40     | Ya    | Ya                   | Ya      | Tidak            |
| <i>Rabeprazole</i>     | 20         | Tidak | Tidak                | Ya      | Tidak            |

**Tabel 2.** Perbandingan farmakokinetik golongan PPI<sup>2</sup>

|  | <i>Omeprazole</i> | <i>Esomeprazole</i> | <i>Lansoprazole</i> | <i>Dexlansoprazole</i> | <i>Pantoprazole</i> | <i>Rabeprazole</i> |
|--|-------------------|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------|--------------------|
| <i>Bioavailability, %</i>                              | 30–40             | 64–90               | 80–85               | -                      | 77                  | 52                 |
| <i>Time to peak plasma level (t<sub>max</sub>, hr)</i> | 0,5–3,5           | 1,5                 | 1,7                 | 1–2, 4–5               | 2–3                 | 2–5                |
| <i>Protein binding, %</i>                              | 95                | 97                  | 97                  | 96                     | 98                  | 96,3               |
| <i>Half-life, hr</i>                                   | 0,5–1             | 1–1,5               | 1,6                 | 1–2                    | 1–1,9               | 1–2                |
| <i>Primary excretion</i>                               | <i>Hepatic</i>    | <i>Hepatic</i>      | <i>Hepatic</i>      | <i>Hepatic</i>         | <i>Hepatic</i>      | <i>Hepatic</i>     |
| <i>Liver metabolism</i>                                | CYP2C19           | CYP2C19             | CYP2C19             | CYP2C19<br>CYP3A4      | CYP2C19<br>CYP3A4   | CYP2C19            |

Alamat Korespondensi email: martinova.gabe@gmail.com



proton sel parietal. Enzim (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase berperan penting dalam pertukaran ion dari dan ke dalam sel parietal, hasil pertukaran ion inilah yang membentuk asam lambung HCl.<sup>1,2,4,6</sup> PPI bersifat lipofilik (larut dalam lemak), sehingga dapat dengan mudah menembus membran sel parietal tempat asam dihasilkan serta hanya aktif dalam lingkungan asam dan pada satu tipe sel saja yaitu sel parietal mukosa lambung.<sup>1,7</sup>

**PANTOPRAZOLE**

Saat ini, *pantoprazole* tersedia dalam bentuk oral dan injeksi. *Prantoprazole* merupakan salah satu golongan PPI yang pertama tersedia dalam sediaan injeksi. Sediaan injeksi memungkinkan pemberian PPI pada pasien-pasien yang tidak dapat mentoleransi pemberian oral. *Pantoprazole* injeksi telah disetujui oleh FDA sejak tahun 2001. Sediaan injeksi memiliki efikasi menekan produksi asam lambung yang ekuivalen dengan *pantoprazole* oral.<sup>8</sup>

Setelah 8 tahun melakukan penelitian, *Wyeth Pharmaceuticals* pertama kali memperkenalkan *pantoprazole* pada tahun 1985.<sup>9</sup> Pada tahun 1994, *pantoprazole* sudah digunakan secara luas di seluruh Eropa, akan tetapi *Food and Drug Administration* (FDA) baru mengizinkan penggunaannya di AS mulai tahun 2000.<sup>9</sup> Awalnya, *pantoprazole* disetujui untuk pengobatan dan pemeliharaan esofagitis erosif (40 mg/hari selama 8 sampai 16 minggu). Kemudian pada tahun 2001, *pantoprazole* injeksi disetujui untuk pengobatan jangka pendek (7 sampai 10 hari) pasien GERD dan riwayat esofagitis erosif (40 mg/hari) yang tidak dapat mentoleransi *pantoprazole oral*.<sup>9</sup> Sejak saat itu, indikasi *pantoprazole* telah diperluas untuk berbagai penyakit terkait asam lambung, termasuk *peptic ulcer disease* (PUD), pencegahan ulkus yang diinduksi oleh penggunaan NSAID, sindrom Zollinger-Ellison, dan terapi tambahan untuk eradikasi *Helicobacter pylori*.<sup>8</sup>

*Pantoprazole* adalah turunan benzimidazol membran permeabel tersubstitusi yang menurunkan sekresi asam lambung dengan menghambat H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> -ATPase di dalam sel parietal lambung secara ireversibel. *Pantoprazole* memiliki selektivitas tinggi terhadap lumen kanalikular sel parietal, yang memiliki pH 1. Seperti PPI lainnya, *pantoprazole* adalah suatu *prodrug* yang terakumulasi

dalam lingkungan sangat asam dan diaktifkan secara cepat menjadi sulfonamida kationik. Bentuk ini kemudian berikatan secara kovalen dan spesifik dengan residu sistein pada enzim H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> + ATPase, sehingga menonaktifkan pompa proton secara ireversibel.<sup>6,8,9</sup> Ikatan *pantoprazole* terhadap enzim H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> + ATPase menghasilkan efek antisekresi yang lama, berlangsung lebih dari 24 jam.<sup>10</sup>

**Farmakokinetik Pantoprazole**

*Pantoprazole* memiliki profil farmakokinetik yang linier dan tidak bervariasi setelah pemberian tunggal ataupun berulang, baik pada pemberian oral maupun intravena (IV). Setelah pemberian infus dengan kecepatan konstan selama 15 menit atau bolus selama 2 menit, kadar *pantoprazole* injeksi turun secara bieksponensial. Kira-kira 15 menit setelah selesai injeksi atau infus, terjadi fase distribusi yang sangat cepat dan diikuti dengan fase eliminasi akhir dengan waktu paruh kira-kira 1 jam. Total bersihan serum *pantoprazole* kira-kira 0,1 L/jam/kg. Volume distribusi kira-kira 0,15 L/kg. Ikatan protein plasma *pantoprazole* sekitar 98%. Obat dimetabolisme di hati oleh sitokrom P450 (terutama oleh CYP2C19 dan dalam jumlah sedikit oleh CYP 3A4, 2D6, dan 2C9) dan ekskresi utama dari metabolitnya (sekitar 80%) melalui ginjal dalam bentuk metabolit inaktif. *Pantoprazole* tidak diakumulasi, dan profil farmakokinetiknya tidak berubah dengan pemberian berulang.

Dibandingkan PPI lainnya, *pantoprazole* diaktifkan secara lambat pada pH netral hingga moderat (pH 3 sampai 5); hal ini mencegah *pantoprazole* bekerja pada jaringan tubuh lain yang bukan target pemberian PPI, dengan

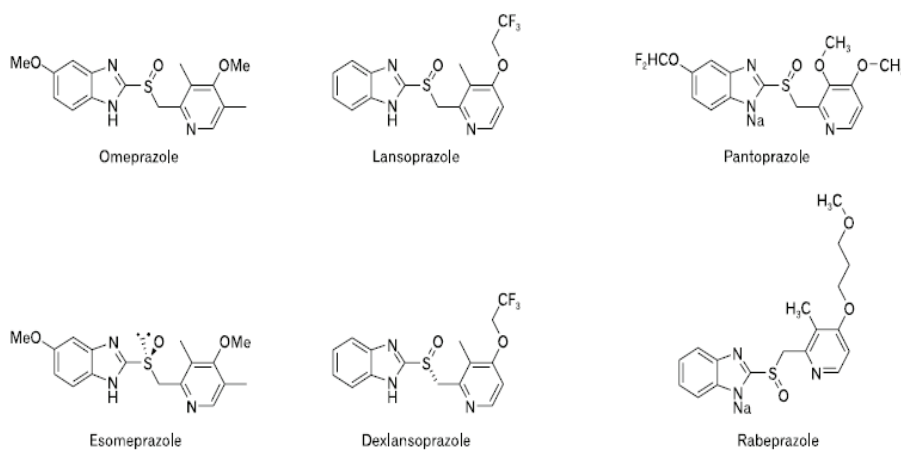
demikian mengurangi efek samping.<sup>7,9</sup> Secara *invitro*, studi pada pH 5 menunjukkan bahwa 20% *pantoprazole* teraktivasi dalam 1 jam pertama, sedangkan *omeprazole* dan *lansoprazole* teraktivasi sejumlah 50%.<sup>7</sup> Penelitian *in vitro* juga menunjukkan bahwa *pantoprazole* memiliki durasi kerja yang lebih panjang dibandingkan jenis PPI lain.<sup>9</sup>

**Interaksi**

Efek penurunan sekresi asam lambung oleh PPI dapat mempengaruhi absorpsi beberapa obat yang dipengaruhi pH lambung, contohnya penurunan absorpsi ketokonazol dan itrakonazol serta peningkatan absorpsi digoksin.<sup>12</sup>

Obat golongan PPI dimetabolisme oleh CYP450 isoenzim CYP2C19 dan CYP3A4, sehingga obat ini memiliki potensi berinteraksi dengan obat-obatan lain terutama yang dimetabolisme di CYP-450.<sup>3,4,6,9</sup> Beberapa laporan mengenai interaksi obat antara PPI dan obat-obatan lain yang dimetabolisme di CYP450.<sup>3,4,9,13</sup> *Pantoprazole* memiliki potensi interaksi paling rendah dengan CYP450, sehingga potensinya untuk berinteraksi dengan obat lain yang dimetabolisme oleh enzim ini paling minimal.<sup>3,4,9,13</sup> Beberapa studi juga melaporkan tidak terjadi interaksi klinis yang signifikan antara *pantoprazole* dengan obat lainnya.<sup>4,7,13</sup> Pada orang sehat, *pantoprazole* secara klinis tidak menunjukkan interaksi yang signifikan dengan *diazepam*, *theophylline*, *carbamazepine*, *diclofenac*, *warfarin*, *nifedipine*, *cafein*, *metoprolol*, atau *ethanol*.<sup>10,13</sup>

US Food and Drug Administration (FDA)



Gambar 1. Perbandingan struktur PPI<sup>5</sup>



telah mengeluarkan pernyataan bahwa pemakaian *clopidogrel* bersama *omeprazole* dapat menurunkan kadar *clopidogrel* aktif dalam darah.<sup>3</sup> Tidak seperti *omeprazole*, yang dilaporkan menurunkan efek antiplatelet dari *clopidogrel*, *pantoprazole* tidak mempengaruhi efikasi dari *clopidogrel*.<sup>4,9</sup> *Pantoprazole* merupakan PPI yang paling rendah interaksinya dengan *clopidogrel*.<sup>4,13</sup>

*Pantoprazole* dianggap aman dan efektif sebagai terapi jangka panjang gangguan asam lambung khususnya pada lansia dan populasi dengan risiko interaksi meningkat akibat penggunaan medikasi lain secara bersamaan.<sup>9</sup> *Pantoprazole* juga ditoleransi dengan baik oleh pasien insufisiensi ginjal dan gangguan hati ringan hingga sedang (CHILD kelas A/B). Penggunaan *pantoprazole* pada gangguan hati berat masih kontraindikasi relatif.<sup>9,13</sup>

#### Dosis

Dosis optimal umum *pantoprazole* untuk GERD adalah 40 mg sekali sehari selama 4-8 minggu.<sup>8</sup> *Pantoprazole* injeksi disetujui oleh FDA sebagai pilihan terapi jangka pendek (7-10 hari) pada pasien GERD yang dirawat inap dan tidak dapat diberi PPI oral. Dosis intravena yang dianjurkan sama dengan dosis oral, yaitu 40 mg dan diberikan perlahan selama 2-15 menit.<sup>1</sup> Dosis untuk perdarahan saluran cerna atas (perdarahan ulkus peptikum): 80 mg IV bolus dilanjutkan 8 mg/jam dengan infus selama 72 jam. Untuk esofagitis erosif berat: 40 mg IV sekali sehari selama 7-10 hari. Profilaksis *stress ulcer*: 80 mg IV setiap 12 jam selama 24 jam pertama, dilanjutkan 40 mg tiap 12 jam.<sup>12</sup>

Tidak diperlukan penyesuaian dosis untuk pasien insufisiensi renal (termasuk yang menjalani hemodialisis), pada pasien gangguan hati ringan-sedang, dan pasien lansia. Profil farmakokinetik *pantoprazole* pada gangguan hati berat belum diketahui dengan baik.<sup>9</sup> Dosis sampai dengan 240 mg IV pernah dilaporkan tidak menimbulkan tanda-tanda *overdosis*. Bukti keamanan penggunaan melebihi 240 mg sangat terbatas.<sup>10</sup>

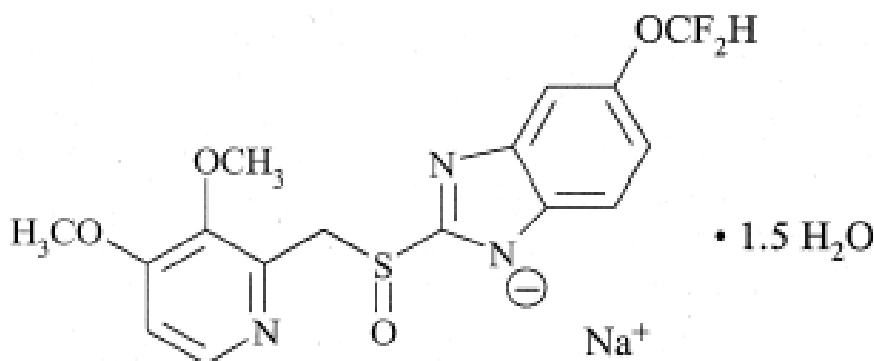
#### Efikasi

Penelitian multisenter, tersamar ganda, dua periode, dengan pembandingan plasebo dilakukan untuk melihat kemampuan *pantoprazole* injeksi dalam menjaga supresi asam lambung pasien GERD setelah sebelumnya diberi sediaan *pantoprazole* oral. Parameter penilaian adalah *basal acid output* (BAO=kadar asam lambung awal) dan *maximum acid output* (MAO=kadar asam lambung maksimal). Sejumlah 65 pasien GERD dengan riwayat esofagitis erosif (rentang usia 26-64 tahun) secara acak diberi sediaan *pantoprazole* oral dengan dosis 20 mg atau 40 mg, satu kali sehari selama 10 hari. Selanjutnya sediaan *pantoprazole* oral diubah menjadi sediaan *pantoprazole* injeksi (dosis mengikuti dosis periode 1) atau plasebo selama 10 hari. MAO dan BAO diukur dalam 24 jam pada hari terakhir (hari ke-10) pemberian *pantoprazole* oral. MAO diukur pada hari pertama dan hari terakhir (hari ke-7) pemberian *pantoprazole* injeksi, pengukuran dimulai setelah 1 jam penyuntikan *pentagastrin* subkutan (dosis 6 ug/kgBB) untuk menstimulasi pelepasan asam lambung. Hasilnya *pantoprazole* oral selama 10 hari, yang kemudian diganti dengan sediaan injeksi untuk 7 hari berikutnya

memberikan kemampuan yang sebanding dalam mencegah peningkatan sekresi asam lambung yang berlebih dan nyata lebih baik jika dibandingkan kelompok plasebo. Disimpulkan *pantoprazole* dapat mengontrol sekresi asam lambung pada pasien GERD, efikasinya sebanding dengan sediaan oral.<sup>13</sup>

Suatu penelitian membandingkan efikasi *pantoprazole* injeksi dengan *omeprazole* injeksi dalam mengatasi perdarahan saluran cerna atas. Sejumlah 164 pasien yang didiagnosis secara endoskopi mengalami perdarahan saluran cerna atas diterapi dengan *adrenaline* 1: 10.000 melalui endoskopi. Setelah homeostasis stabil, untuk terapi pemeliharaan diberi *pantoprazole* 80 mg IV bolus. Selanjutnya secara acak pasien-pasien ini diberi terapi lanjutan dengan *pantoprazole* IV 8 mg/jam selama 3 hari atau *omeprazole* 8 mg/jam selama 3 hari. Parameter penilaian adalah kejadian perdarahan berulang, kebutuhan tranfusi darah, lama perawatan di rumah sakit, dan tindakan operasi. Disimpulkan *pantoprazole* injeksi memiliki nilai efikasi yang nyata lebih baik dibandingkan *omeprazole* injeksi dalam mencegah perdarahan berulang, kebutuhan tranfusi darah, dan memperpendek waktu rawat di rumah sakit.<sup>14</sup>

Penelitian lain membandingkan *pantoprazole* vs *ranitidine* dalam mencegah perdarahan ulkus peptikum. Sejumlah 102 pasien dengan perdarahan aktif diterapi dengan injeksi air destilasi via endoskopi, setelah kondisi homeostasis tercapai, secara acak pasien diberi *pantoprazole* (n=618, dosis 80 mg bolus, selanjutnya 8 mg/jam) atau *ranitidine* (n=626, dosis 50 mg bolus, diikuti dengan 13,3 mg/jam) secara infus intravena berkelanjutan selama 72 jam. Hasilnya, pada 98 pasien risiko tinggi perdarahan arterial pada ulkus, *pantoprazole* lebih efektif dibandingkan *ranitidine* (11% vs 35%; p<0,01) dalam mencegah terjadinya perdarahan berulang. Pada 441 pasien ulkus lambung, kejadian perdarahan berulang pada kelompok *pantoprazole* lebih rendah (5,3% vs 10,7%; p=0,052) dibandingkan kelompok *ranitidine*. Disimpulkan bahwa *pantoprazole* injeksi memiliki efikasi lebih baik dibandingkan *ranitidine* injeksi dalam mencegah terjadinya perdarahan berulang pasien ulkus dengan risiko tinggi dan pada pasien dengan gejala perdarahan aktif arteri sebelumnya.<sup>15</sup>



Gambar 2. Struktur *pantoprazole*<sup>10</sup>



### Rekonstitusi *Pantoprazole* Injeksi

*Pantoprazole* injeksi tersedia dalam sediaan *vial* yang berisi serbuk beku-kering. Setiap *vial* mengandung 40 mg *pantoprazole sodium*. Kandungan sodium (Na<sup>+</sup>) obat ini berfungsi sebagai pembawa (transporter) zat aktif obat (*pantoprazole*) agar dapat masuk ke dalam membran sel parietal. Sebelum disuntikkan, serbuk diencerkan dengan 10 mL NaCl 0,9%. Kemudian dapat diberikan secara bolus intravena selama 2-15 menit atau dapat

diberikan dalam tetesan infus jangka pendek menggunakan 100 mL larutan garam fisiologis (NaCl 0,9%, D5, atau RL) sehingga tercapai konsentrasi akhir sebanyak 0,4 mg/mL. Lama infus 15 menit (kecepatan tidak melebihi 3 mg/menit). Pemberian ini dapat sekali sehari selama 7-10 hari. Larutan sudah direkonstitusi sebaiknya diberikan dalam 12 jam.<sup>9</sup>

### SIMPULAN

*Pantoprazole* merupakan salah satu golongan

PPI yang digunakan dalam tatalaksana GERD, esofagitis, *peptic ulcer disease* (PUD), pencegahan ulkus terkait penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), sindrom Zollinger-Ellison (ZES), dan dispepsia fungsional. Sediaan injeksi *pantoprazole* memungkinkan pemberian PPI pada pasien-pasien yang tidak dapat mentoleransi penggunaan PPI oral. Sediaan injeksi memiliki efikasi yang ekivalen dengan *pantoprazole* oral dalam menekan produksi asam lambung.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Vanderhoff B, Tahboub RM. Proton pump inhibitor: An update. *Clinical Pharmacology* [Internet]. 2002 [cited 2017 May]. Available from: <http://www.aafp.org/afp/2002/0715/p273.pdf>
2. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors a comprehensive review. *Gut and Liver* [Internet]. 2017 [cited 2017 May 2017];11(1):27-37. Available from: <http://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl15502>
3. Wedemeyer R. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: An update [Internet]. 2014 [cited 2017 July 2017]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3975086/>
4. Mullin J, Gabello M, Murray LJ, Farrell CP, Bellows J, Wolov KR, et al. Proton pump inhibitors: Actions and reactions. *Drug Discovery Today* [Internet]. 2009 [cited 2017 June 2017]. Available from: <http://drugdiscoverytoday.com>
5. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(1):25-35.
6. Jungnickel P. Pantoprazole: A new proton pump inhibitor [Internet]. 2000 [cited 2017 May]. Available from: [http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(00\)83025-8/pdf](http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(00)83025-8/pdf)
7. Ogburo O. Proton Pump Inhibitors (PPIs) [Internet]. Available from: [http://www.medicinenet.com/proton-pump\\_inhibitors/article.htm](http://www.medicinenet.com/proton-pump_inhibitors/article.htm)
8. Mathew S, Reid A, Tian C, Cai Q. An update on the use of pantoprazole as a treatment for gastroesophageal reflux disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2010;3: 11-6.
9. My-TrangLe. Drug criteria & outcomes: Pantoprazole intravenous [Internet]. 2001 [cited 2017 June 2017]. Available from: <https://www.ahcmedia.com/articles/74396-drug-criteria-outcomes-pantoprazole-intravenous>
10. Pantoprazole [Internet]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/pantoprazole.html>
11. Hagymási K, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Medscape* [Internet]. [cited 2017 June 2017]. Available from: [http://www.medscape.com/viewarticle/745300\\_6](http://www.medscape.com/viewarticle/745300_6)
12. van Rensburg CJ, Cheer S. Pantoprazole for the treatment of peptic ulcer bleeding and prevention of rebleeding. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology* 2012;5:51-60
13. Pranza [package insert]. Jakarta, Indonesia: PT. Kalbe Farma Tbk; 2011.
14. Chahin NJ, Meli M, Zaca F. Endoscopic injection plus continuous intravenous pantoprazole vs endoscopic injection plus continuous omeprazole for the treatment of upper nonvariceal bleeding. 44th Annual Meeting of the Canadian Association of Gastroenterology; 2006 Feb 24-27; Banff, Alberta. Canada: Pulsus; 2006.
15. Van Rensburg C, Barkun AN, Racz I, et al. Clinical trial: Intravenous pantoprazole vs. ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: A multicentre, multinational, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(5):497-507. [cited 2017 August]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2008.03904.x/full>