

Efektivitas Pemberian Penyekat Pompa *Proton Rute Intravena Drip* dan Intermiten Pada Perdarahan Saluran Cerna Atas Nonvariseal

Effectiveness of Intravenous Drip and Intermittent Proton Pump Blocker Administration in Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding

Berliana Luthfiananda^{1*}, Ika Puspita Sari², Catharina Triwikatmani³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Rumah Sakit Umum Pusat dr. Sardjito, Yogyakarta

Corresponding author: Berliana Luthfiananda: Email: berliana.luthfiananda@mail.ugm.ac.id

Submitted: 24-05-2023

Revised: 19-07-2023

Accepted: 19-07-2023

ABSTRAK

Perdarahan saluran cerna bagian atas (PSCBA) nonvariseal merupakan perdarahan yang memiliki insidensi yang tinggi dan tingkat hospitalisasi yang terus meningkat. Salah satu terapi yang dapat membantu mengurangi risiko perdarahan adalah Penyekat Pompa Proton (*Proton Pump Inhibitor/PPI*) yang sampai saat ini masih mengalami perdebatan terkait rute pemberian intravena drip dan intermiten. Pembahasan ini bertujuan untuk menganalisis rute pemberian yang tepat pada PSCBA nonvariseal untuk meningkatkan efektivitas terapi. Literatur yang digunakan dicari dengan pustaka elektronik melalui *database Google Scholar, Pubmed, dan Science direct* dari tahun 2013 – 2023. Luaran klinik yang diamati ialah adanya perdarahan ulang atau lama rawat inap dirumah sakit. Pemberian dengan rute intravena drip dan intermiten tidak berbeda signifikan berdasarkan luaran klinik tingkat perdarahan dan perdarahan ulang. Pemberian dengan rute intravena intermiten masih dapat digunakan untuk mengurangi peningkatan biaya perawatan.

Kata Kunci: Infusi Intravena; Lama Rawat Inap; Perdarahan Saluran Cerna; *Proton Pump Inhibitor*

ABSTRACT

Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB) is bleeding that has a high incidence and continues to increase hospitalization rates. One of the therapies that can help reduce the risk of bleeding is a proton pump inhibitor (PPI), which is currently still being debated regarding drip and intermittent intravenous administration routes. This discussion aims to analyse the appropriate route of administration in nonvariceal PSCBA to increase the effectiveness of therapy. The literature used was searched with electronic libraries through the Google Scholar, Pubmed, and Science Direct databases from 2013 – 2023. The clinical outcomes observed were rebleeding or length of stay. Administration by intravenous drip and intermittent routes did not differ significantly based on the clinical outcome of bleeding and rebleeding rates. Administration by intermittent intravenous routes can still be used to reduce the increased cost of care.

Keywords: Intravenous Infusion; Length of Stay; Gastrointestinal Haemorrhage; Proton Pump Inhibitors

PENDAHULUAN

Perdarahan Saluran Cerna Bagian Atas (PSCBA) nonvariseal terjadi akibat adanya trauma pada mukosa lambung yang disebabkan diantaranya karena ulkus peptikum maupun dipicu oleh obat seperti antiinflamasi non steroid (*Non-steroidal anti-inflammatory drugs/NSAIDs*) (Worden & Hanna, 2017). Perdarahan ini memiliki insidensi yang tinggi sebesar 36 dari 172/100.000 penduduk pertahun (Hreinsson et al., 2013). Tingkat hospitalisasi yang tinggi membuat terapi dari PSCBA mengalami perkembangan. Terapi utama dari perdarahan nonvariseal adalah tindakan endoskopi. Berdasarkan tatalaksana Konsensus Asia Pasifik (2018) tahapan terapi dari PSCBA meliputi pre endoskopi, endoskopi, dan paska endoskopi (Sung et al., 2018). Salah satu terapi penunjang dan berpengaruh terhadap pengurangan risiko dari endoskopi adalah penyekat pompa proton (*Proton Pump Inhibitor/PPI*). Terapi ini dipercaya dapat menurunkan risiko perdarahan (Alzubaidi & Basilim, 2022).

Parameter yang menjadi pembanding antara efektivitasnya adalah kejadian perdarahan maupun perdarahan ulang setelah diberikan intervensi PPI atau lama rawat inap di rumah sakit (Rattanasupar & Sengmanee, 2016; Yao et al., 2015). Perbedaan efektivitas dari kedua pemberian tersebut dipengaruhi salah satunya oleh parameter farmakokinetika obat, dimana pemberian intravena drip menunjukkan jumlah konsentrasi dibawah kurva (AUC/Area Under Curve) yang lebih tinggi dibandingkan dengan intravena intermiten dimana penggunaan intravena intermiten memiliki konsentrasi yang fluktuatif. Meskipun demikian ketika mencapai kadar tunak, keduanya memiliki kadar yang stabil. Perbedaan nilai AUC tersebut berdampak pada jumlah obat yang terikat pada reseptor sehingga akan mempengaruhi efektivitas obat didalam tubuh (Chambers, 2019). Penggunaan PPI rute intravena drip juga berefek pada stabilisasi pH intragastrik yang mana dapat mempertahankan kondisi pH sehingga berkolerasi pada penurunan risiko perdarahan. Berdasarkan perbedaan tersebut sampai saat ini, rute pemberian dari PPI masih mengalami perdebatan terhadap tingkat efektivitasnya diantara intravena drip dan intermiten. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membandingkan tingkat efektivitas dari penggunaan PPI dengan rute pemberian intravena drip dan intermiten dengan perbedaan metode tetapi masih jarang dilakukan dimana memiliki perbandingan terbalik terhadap kejadian PSCBA yang semakin meningkat. Pada *narrative review* ini akan merangkum beberapa penelitian terkait yang telah dilakukan untuk membandingkan PPI yang diberikan secara intravena drip dan intermiten maupun penggunaan dari salah satu rute tersebut sehingga diharapkan dapat menjadi referensi penggunaan PPI oleh tenaga kesehatan di Indonesia.

METODE

Literatur yang digunakan berdasarkan publikasi dari tahun 2013 – 2023 melalui *database Google Scholar, Pubmed, dan Scencedirect*. Kata kunci yang dengan kombinasi “Proton Pump Inhibitor” “Gastrointestinal Hemorrhage” “Administration, Intravenous”. Artikel harus mencakup kriteria inklusi yaitu (1) Subjek mengalami perdarahan saluran cerna nonvariseal (2) Subjek menggunakan PPI intravena drip dan/atau intermiten. Berdasarkan kriteria tersebut artikel yang didapatkan sebanyak 6 artikel yang meliputi penelitian *cohort retrospective, prospective, dan randomized controlled trial*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dosis Pemberian Penyekat Pompa Proton (Proton Pump Inhibitor/PPI)

Pemberian PPI pada pasien dapat diberikan pada tahap pre endoskopi maupun paska endoskopi. Beberapa panduan terkait masih memiliki perdebatan terkait efektivitas pemberian pre endoskopi. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)* merekomendasikan pemberian PPI pada tahap pre endoskopi dengan dosis tinggi. Tujuan dari pemberian ini adalah untuk menurunkan risiko dari perdarahan tersebut dan untuk menurunkan kebutuhan dari endoskopi. Dosis yang direkomendasikan adalah dengan pemberian intravena intermiten setiap 12 jam atau diberikan dalam bentuk oral sebagai alternatif (Gralnek et al., 2021). Pemberian dosis PPI dari masing-masing studi yang pernah dilakukan berbeda-beda.

Parameter Luaran Klinis

Adapun luaran klinik yang diamati penelitian satu dengan penelitian yang lain memiliki perbedaan. Perdarahan pada penelitian Lim (2015) dikonfirmasi dengan endoskopi pada saluran cerna bagian atas. Penelitian ini membuktikan bahwa penggunaan dari PPI dosis rendah yang diadministrasikan dapat meningkatkan kelangsungan hidup pasien gagal ginjal kronis dan mengurangi adanya perdarahan serta perburukan kondisi perdarahan nonvariseal. Jika dilihat dari karakteristik dasar pasien, pasien yang mendapatkan PPI dosis rendah memiliki tingkat komorbiditas yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak mendapatkan PPI. Tidak dijelaskan lebih lanjut pada masing-masing dosis dan jenis PPI apa yang paling efektif pada penelitian ini. Namun, semua sampel pada penelitian ini menerima aspirin dengan indikasi adanya pencegahan terhadap kejadian kardiovaskular. Peningkatan kejadian perdarahan aspirin terjadi akibat adanya mekanisme antiplatelet dimana aspirin dapat secara ireversibel menghambat produksi dari tromboksan A2 (TXA2) yang merupakan promotor agregasi platelet yang kuat (Rodríguez et al.,

Tabel I. Hasil penelusuran artikel

No	Peneliti	Desain Studi	Jumlah Sampel	Hasil
1	(Lim, 2015)	<i>Retrospective</i>	500 pasien	Pasien CKD yang mendapatkan PPI dosis rendah tidak mengurangi risiko dari perdarahan ($p = 0,133$). Namun, pasien dengan dialysis dapat secara signifikan mengurangi insiden perdarahan saluran cerna dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan PPI ($p = 0,032$)
2	(Yao et al., 2015)	<i>Randomized Controlled Trial</i>	504 pasien	Tingkat perdarahan dalam 30 hari pada kelompok yang menggunakan PPI intravena dan oral lebih rendah dibandingkan dengan pemberian secara oral saja (0,3% vs 2,7% $p = 0,032$)
3	(Rattanasupar & Sengmanee, 2016)	<i>Prospective, Randomized Controlled Trial</i>	100 pasien	Tidak ada perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok (58 pasien dengan intravena bolus dilanjutkan dengan intravena drip dan 55 pasien dengan intravena intermiten) pada parameter rerata lama rawat inap di rumah sakit (3,03 dan 2,89 hari $p > 0,05$), jumlah unit transfusi darah (1,79 dan 1,63 unit, $p > 0,05$), dan komplikasi setelah endoskopi seperti perdarahan ulang (0 dan 1 pasien, $p > 0,05$)
4	(Mahajan et al., 2018)	<i>Randomized Controlled Trial</i>	118 pasien	Dari 118 pasien didapatkan 7 pasien mengalami perdarahan ulang, 2 pasien diperlukan tindakan lanjutan, dan 10 pasien meninggal setelah 30 hari pengamatan
5	(Alzubaidi & Basilim, 2022)	<i>Retrospective</i>	97 pasien	Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara penggunaan intermiten dan drip pada parameter perdarahan ulang (<i>rebleeding</i>) dalam kurun waktu 30 hari (5 [8,9%] vs 1 [2,4%] $p = 0,396$), lama rawat inap di rumah sakit (4 vs 5 $p = 0,067$) dan angka mortalitas (1 [1,7%] vs 3 [7,3%] $p = 0,308$) pada kedua kelompok.
6	(Leung et al., 2022)	<i>Retrospective</i>	446 pasien	Pasien yang mendapatkan PPI dengan intravena drip kontinu memiliki tingkat perdarahan ulang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan intravena intermiten (33,8% vs 23,09% $p = 0,012$)

2016). Hasil yang didapatkan bahwa tidak signifikan kejadian perdarahan yang terjadi antara pasien yang menerima dosis rendah PPI dan yang tidak menerima ($p = 0,113$). Namun saat dianalisis pada subgrup dialysis, pasien yang melakukan dialysis dan menerima aspirin memiliki tingkat perdarahan yang lebih rendah ($p = 0,037$). Hal ini belum diketahui secara pasti penyebab dari kejadian tersebut. Namun hal ini kemungkinan terjadi pada pasien yang menerima peritoneal dialysis dimana dialysis ini tidak memerlukan paparan dari membrane buatan untuk mengobati pasien dengan risiko perdarahan yang tinggi yang mana dapat menginduksi aktivasi trombosit, sehingga menyebabkan disfungsi dari trombosit itu sendiri (van Eck van der Sluijs et al., 2021)

Penelitian dari Yao (2015) membuktikan penggunaan yang tepat dari rute pemberian PPI dimana yang digunakan adalah Pantoprazole intravena dan oral. Luara klinis ialah perdarahan ulang yang diamati selama 12 bulan pengamatan. Pada pengamatan ini dibuktikan bahwa pasien yang mendapatkan intervensi selama 30 hari pertama memiliki kasus perdarahan yang lebih rendah dibandingkan pasien control (satu kasus 0,3% vs 7 kasus 2,7% $p = 0,032$). Hal ini sesuai dengan teori dimana rute intravena dan oral memiliki perbedaan onset dan konsentrasi maksimum. Intravena Pantoprazole memiliki konsentrasi maksimum (Cmax) yang lebih tinggi dibandingkan dengan oral

Tabel II. Rangkuman populasi, sampel, dan dosis PPI

No	Penelitian	Populasi	Sampel	Dosis PPI
1	(Lim, 2015)	Pasien dengan diagnosis gagal ginjal kronis	191 pasien dengan PPI dosis rendah dan 309 pasien tanpa PPI	20 mg Esomeprazole 15 mg Lansoprazole 20 mg Pantoprazole 10 mg Rabeprazole
2	(Yao et al., 2015)	Pasien Sindrom Koroner Akut (SKA) dengan risiko tinggi perdarahan	252 pasien mendapatkan intravena pantoprazole untuk 5 hari dan oral pantoprazole selama 12 bulan dan 252 pasien hanya mendapatkan oral pantoprazole selama 12 bulan	Pantoprazole intravena 40 mg setiap 12 jam dan pantoprazole oral 40 mg setiap 24 jam
3	(Rattanasupar & Sengmanee, 2016)	Pasien dengan ulkus peptik setelah endoskopi	50 pasien kelompok Esomeprazole dan 50 pasien kelompok Lansoprazole	Esomeprazole intravena 40 mg setiap 6 jam selama 3 hari dilanjutkan Esomeprazole 40 mg oral setiap 24 jam selama 2 bulan. Lansoprazole oral 30 mg setiap 6 jam selama 3 hari dilanjutkan setiap 24 jam selama 2 bulan.
4	(Uday et al., 2018)	Pasien dengan ulkus peptik	59 pasien kelompok drip (Pantoprazole) dan 59 pasien kelompok intermiten (Pantoprazole)	Kelompok drip Pantoprazole mendapatkan dosis 8 mg/jam infuse dan kelompok intermiten Pantoprazole mendapatkan 40 mg dosis setiap 12 jam
5	(Alzubaidi & Basilim, 2022)	Pasien dengan perdarahan saluran cerna atas nonvariseal yang masuk ICU	56 pasien kelompok intermiten dan 41 pasien kelompok drip	Kelompok intravena drip mendapatkan dosis drip 8 mg/jam selama 3 hari. Sedangkan kelompok intravena intermiten 40-80 mg setiap 12 jam
6	(Leung et al., 2022)	Pasien dengan PSCBA	209 pasien menggunakan intermiten dan 237 pasien menggunakan intravena drip	Kelompok intravena intermiten akan diberikan Esomeprazole atau Pantoprazole 40 mg setiap 12 jam tidak dijelaskan berapa dosis yang diberikan pada pemberian drip

(Kearns et al., 2008). Berbeda dengan 2 penelitian sebelumnya yang pengamatan luaran klinisnya adalah adalah perdarahan. Penelitian Rattanasupar (2016) mengamati tingkat perdarahan ulang, lama rawat inap di rumah sakit, dan volum dari transfusi darah. Hasil yang didapatkan tingkat perdarahan ulang tidak terdapat perbedaan baik pada kelompok Esomeprazole dan Lansoprazole. Perbedaan terdapat pada lama rawat inap di rumah sakit ($p < 0,001$) dan volume transfusi darah ($p > 0,1$). Pasien yang diterapi dengan oral saja (Lansoprazole) memiliki lama rawat inap yang lebih rendah dibandingkan pasien yang diberikan intravena intermiten (Esomeprazole) (1,8 hari vs 3,9 hari). Penggunaan PPI berkaitan dengan efek penurunan pada pH intragastrik dimana kecepatan

Esomeprazole memiliki waktu yang lebih cepat dan stabil dalam menjaga pH di atas 4,0. Esomeprazole juga memiliki onset dan supresi asam lebih besar dibandingkan dengan Lansoprazole sehingga perbedaan luaran klinik berupa lama rawat inap kemungkinan karena sebab lain yang tidak dijelaskan dalam penelitian (Pisegna et al., 2008).

Penyebab paling umum dari perdarahan nonvariseal adalah ulkus peptikum. Dari studi Alzubaidi (2022) mengamati penggunaan intravena intermiten dan intravena drip pada pasien nonvariseal yang disebabkan karena ulkus peptikum. Tidak dijelaskan PPI apa saja yang digunakan. Namun dijelaskan dosis yang diberikan pada setiap kelompok perlakuan. Pada luaran klinik tingkat perdarahan ulang dari intravena drip lebih tinggi dibandingkan dengan intermiten (33,8 vs 23,8%). Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya dimana intravena drip memiliki angka perdarahan ulang yang lebih rendah (Uday et al., 2018). Namun hasil ini sama dengan studi yang dilakukan oleh Leung (2022) bahwa penggunaan drip memiliki insidensi perdarahan ulang dibandingkan dengan intermiten (33,8% vs 23% p 0,012). Namun hasil ini dijelaskan dalam penelitian bahwa pada kondisi tertentu dan beberapa faktor risiko dapat mempengaruhi luaran klinik terapi berupa perdarahan ulang. Pada kelompok intravena drip memiliki risiko yang lebih tinggi dan kondisi yang lebih buruk seperti adanya komplikasi organ yang tidak ditemukan pada kelompok intravena intermiten (Leung et al., 2022). Oleh karena itu diperlukan adanya kontrol terhadap faktor risiko yang kemungkinan akan mempengaruhi hasil terapi. Keterbatasan penelitian ini adalah beberapa metode masih digunakan sehingga akan terjadi perbedaan hasil yang signifikan sehingga perlu dilakukan persamaan metode baik *retrospective*, *prospective*, atau *randomized controlled trial*. Persamaan metode diharapkan mendapatkan hasil yang lebih baik.

KESIMPULAN

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membandingkan rute terbaik pemberian PPI pada kasus PSCBA nonvariseal. Namun hasil yang diberikan masih memiliki banyak perbedaan yang disebabkan salah satunya karena adanya perbedaan karakteristik dasar pasien antar kelompok perlakuan. Hasil beberapa studi membuktikan sampai saat ini belum ada hasil yang signifikan pada perbedaan kedua rute tersebut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada semua pihak Magister Farmasi Klinik, Universitas Gadjah Mada. Terima kasih kepada Dr. apt. Ika Puspita Sari, M.Si dan dr. Catharina Triwikatmani, M.Kes., Sp.PD., KGEH atas arahan dan bimbingannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Alzubaidi, A. S., & Baslim, A. F. (2022). Comparison of intermittent and continuous proton pump inhibitor infusions in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia: A retrospective study. *Saudi Medical Journal*, 43(8), 941–945. <https://doi.org/10.15537/smj.2022.43.8.20220128>
- Chambers, D. J. (2019). Principles of intravenous drug infusion. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 20(1), 61–64. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2018.11.005>
- Gralnek, I. M., Stanley, A. J., Morris, A. J., Camus, M., Lau, J., Lanas, A., Laursen, S. B., Radaelli, F., Papanikolaou, I. S., Cúrdia Gonçalves, T., Dinis-Ribeiro, M., Awadie, H., Braun, G., De Groot, N., Udd, M., Sanchez-Yague, A., Neeman, Z., & Van Hooft, J. E. (2021). Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy*, 53(03), 300–332. <https://doi.org/10.1055/a-1369-5274>
- Hreinsson, J. P., Kalaitzakis, E., Gudmundsson, S., & Björnsson, E. S. (2013). Upper gastrointestinal bleeding: Incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 48(4), 439–447. <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.763174>
- Kearns, G. L., Blumer, J., Schexnayder, S., James, L. P., Adcock, K. G., Reed, M. D., Daniel, J. F., Gaedigk, A., & Paul, J. (2008). Single-Dose Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Pantoprazole in

- Children and Adolescents. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 48(11), 1356–1365. <https://doi.org/10.1177/0091270008321811>
- Leung, T., Kedzior, S., Moore, K., Bierman, J., & Coralic, Z. (2022). Intermittent Versus Continuous Infusion Dosing of Intravenous Proton Pump Inhibitors for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Annals of Pharmacotherapy*, 56(10), 1127–1132. <https://doi.org/10.1177/10600280211073936>
- Lim, H. (2015). *Effect of low-dose proton pump inhibitor on preventing upper gastrointestinal bleeding in chronic kidney disease patients receiving aspirin—Lim—2015—Journal of Gastroenterology and Hepatology—Wiley Online Library*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.12780>
- Mahajan, U., Rana, B.S., Kapoor, D., & Kumar, P. (2018, September). (PDF) *A study to compare the efficacy of intermittent versus continuous regimen of pantoprazole in the management of upper gastrointestinal bleed (non variceal)*. https://www.researchgate.net/publication/328524643_A_study_to_compare_the_efficacy_of_intermittent_vs_continuous_regimen_of_pantoprazole_in_the_management_of_upper_gastrointestinal_bleed_non_variceal
- Pisegna, J. R., Sostek, M. B., Monyak, J. T., & Miner Jr, P. B. (2008). Intravenous esomeprazole 40 mg vs. Intravenous lansoprazole 30 mg for controlling intragastric acidity in healthy adults. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27(6), 483–490. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03592.x>
- Rattanasupar, A., & Sengmanee, S. (2016). Comparison of High Dose and Standard Dose Proton Pump Inhibitor before Endoscopy in Patients with Non-Portal Hypertension Bleeding. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 99(9), 988–995.
- Rodríguez, L. A. G., Martín-Pérez, M., Hennekens, C. H., Rothwell, P. M., & Lanas, A. (2016). Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLOS ONE*, 11(8), e0160046. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160046>
- Sung, J. J., Chiu, P. W., Chan, F. K. L., Lau, J. Y., Goh, K., Ho, L. H., Jung, H., Sollano, J. D., Gotoda, T., Reddy, N., Singh, R., Sugano, K., Wu, K., Wu, C.-Y., Bjorkman, D. J., Jensen, D. M., Kuipers, E. J., & Lanas, A. (2018). Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: An update 2018. *Gut*, 67(10), 1757–1768. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316276>
- van Eck van der Sluijs, A., Abrahams, A. C., Rookmaaker, M. B., Verhaar, M. C., Bos, W. J. W., Blankestijn, P. J., Dekker, F. W., van Diepen, M., & Ocak, G. (2021). Bleeding risk of haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 36(1), 170–175. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa216>
- Worden, J. C., & Hanna, K. S. (2017). Optimizing proton pump inhibitor therapy for treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(3), 109–116.
- Yao, D.-K., Chen, H., Wang, L., Li, H.-W., & Wang, L.-X. (2015). Comparison of Intravenous plus Oral Pantoprazole Therapy and Oral Pantoprazole Alone for Preventing Gastrointestinal Bleeding in Acute Coronary Syndrome Patients with High Bleeding Risk. *Heart, Lung and Circulation*, 24(9), 885–890. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.02.020>