

TRATAMENTUL PANCREATITEI ACUTE BILIARE

Elena Gologan¹, A.N. Pantazescu², G. Bălan¹

1 Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie, Iași

2 Clinica Chirurgicală, Spitalul de Urgențe „Sf. Ioan”, Iași

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

THE TREATMENT OF ACUTE BILIARY PANCREATITIS (Abstract): Acute gallstone pancreatitis represents about half of all pancreatitis and it has still a high mortality despite the progress in the early diagnosis and proper treatment. There are certain difficulties in choosing the optimal treatment because of the polymorphism of presentations, the diversity of pathological types, the particularities of the cases and the risks that are to assume in any kind of treatment strategy the doctor choose. Another difficult factor to assume is the moment of the interventional approach, which is still controversial due to its high dependence of too many factors. The conservative treatment of acute gallstone pancreatitis is not usually followed by the remission of the inflammatory process but leads to the aggravation of the disease. The removal of the cause of the ampular obstruction (the stone) can be spontaneously in some cases; however, in most cases of severe disease the removal requires surgical or endoscopic interventional approach. The most important controversy lies between these two methods, and to choose the proper moment of each intervention.

KEY WORDS: GALLSTONE PANCREATITIS, ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY, ENDOSCOPIC SPHINCTEROTOMY, SURGERY

Corespondență: Dr. Elena Gologan, Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie; Bd. Independenței, Nr. 1, 700111, Iași; e-mail: elenagologan2007@yahoo.com*

INTRODUCERE

Pancreatita acută biliară este o formă etiologică de pancreatită care, alături de cea alcoolică, însumează majoritatea etiologică a cazurilor raportate. Deși evoluția procedeelelor terapeutice chirurgicale, intervenționale și a mijloacelor de susținere a cunoscut o etapă ascendentă continuă, mortalitatea în pancreatitele acute rămâne la un nivel crescut cu deosebire în formele clinico-evolutive severe fiind situată în aceste cazuri la valori de aproximativ 40% [1].

Tratamentul pancreatitei acute biliare presupune în primul rând măsuri de reechilibrare și măsuri suportive care să fie îndeaproape urmărite, adesea acestea fiind indispensabile pentru asigurarea celor mai mari șanse de recuperare ale pacientului.

La momentul diagnosticului pacientul trebuie asistat într-un serviciu de terapie intensivă și trebuie instituite rapid:

1. reechilibrarea hidro-electrolitică și volemică;
2. reechilibrarea acido-bazică;
3. reechilibrarea metabolică;
4. tratamentul de inhibiție a stimulării enzimatic;
5. tratamentul anti-enzimatic;
6. tratamentul inflamației;
7. alimentația parenterală totală;
8. antibioprolaxia suprainfecțiilor sau tratamentul acestora;

* received date: 10.05.2009

accepted date: 30.09.2009

9. controlul farmacologic al durerii;
10. controlul farmacologic al vărsăturilor și pierderilor lichidiene.

După o rapidă încadrare a pancreatitei acute ca biliară, trebuie avută în vedere dezobstrucția convergenței biliopancreatice, element cheie în asigurarea succesului terapeutic într-o pancreatită acută biliară. În plus trebuie abordate simultan din punct de vedere terapeutic și complicațiile loco-regionale sau sistemice ale pancreatitei.

Rapiditatea instituirii unui tratament de susținere este adesea salvatoare pentru pacienții cu pancreatită acută biliară. Pacientul trebuie atent monitorizat de la momentul admiterii în spital până la rezolvarea completă a pancreatitei.

MANAGEMENTUL UNEI PANCREATITE ACUTE BILIARE

Încă de la momentul adresării și stabilirii diagnosticului de pancreatită acută biliară trebuie stabilită forma clinico-evolutivă și gradul de severitate a acesteia.

Scorul Ranson a fost propus din nevoia de cuantificare a unor elemente care să definească într-un mod cât mai fidel riscurile vitale, complicațiile și în final șansele pacienților cu pancreatită acută biliară. Acesta include ca elemente de severitate la admiterea pacientului în spital: vârsta peste 55 de ani, leucocitoză peste 16.000/mm³, glicemie peste 11 mmol/L, LDH peste 700UI/L, ASAT peste 250 UI/L. La 48 de ore de la admitere parametrii de prognostic care trebuie determinați și supravegheați în continuare sunt: calcemia sub 2 mmol/L, ureea serică peste 1.8 mmol/L, scăderea hematocritului cu mai mult de 10%, deficitul de baze cu peste 4 mEq/L, presiunea parțială arterială a oxigenului arterial < 60mmHg, sechestrația lichidiană peste 6 L. Aceste elemente de supraveghere clinico-biologică s-au dovedit a fi cu valoare prognostică permițând scorificarea severității unei pancreatite acute indiferent de etiologie [2]. Dar adesea în practica clinică este dificil de colectat valorile tuturor parametrilor incluși în scorul Ranson de severitate a pancreatitei acute ceea ce a permis dezvoltarea și a altor scoruri care să utilizeze alți parametri. Dintre acestea sunt de menționat scorul Glasgow [3] și scorul Apache [4]. Acesta din urmă, deși inițial abordând 34 de criterii de severitate, a fost ulterior simplificat prin reducerea la 12 parametri, fiind conform recomandării de la Conferința de Consens de la Atlanta [5] optim în supravegherea pacienților cu pancreatită acută, criteriu excelent de stabilire a prognosticului imediat. Limita scorului Apache II constă în faptul că sensibilitatea acestui scor nu este de o valoare extremă mai ales în formele de severitate medie, dar, cu toate acestea scorul Apache II rămâne alături de scorul Ranson cel mai recomandat și utilizat scor în evaluarea imediată și de perspectivă a acestor pacienți.

La baza tratamentului unei pancreatite acute stau măsurile de susținere, rapiditatea inițierii acestora fiind un element definitoriu ce dictează clar șansele pacientului. Dincolo de acestea stau procedeele intervenționale sau chirurgicale care au indicații precise raportate formelor etiologice, prezenței și severității complicațiilor locale sau sistemice.

Reechilibrarea hidroelectrolitică și volemică, reechilibrarea acidobazică și reechilibrarea metabolică realizate prin administrarea de soluții perfuzabile la volume extrem de mari de natură să suplinească volumele pierdute au ca scop principal menținerea unui volum circulator adecvat deoarece într-o pancreatită acută se constată adesea o pierdere de volum vascular considerabilă cu hemoconcentrație [6]. Fenomenul se complică cu intrarea într-un cerc vicios deoarece antrenează o hipoperfuzie a pancreasului ceea ce determină ischemia și în final necroza glandulară. Suplinirea

volumelor de fluide pierdute trebuie să fie foarte susținută, cu monitorizarea constantă a parametrilor de homeostazie, mai ales a diurezei și elementelor de stabilitate hemodinamică. Apariția insuficienței renale acute la această etapă are adesea un caracter funcțional și sugerează nevoia unei mai ferme reechilibrări.

Anomaliile metabolice cel mai frecvent întâlnite într-o pancreatită acută sunt: hiperglicemia (care este de dorit să fie lăsată la un nivel moderat crescut decât să se riște stări hipoglicemice), hipocalcemia (realizată prin consum în procesele de saponificare a grăsimilor sub acțiunea enzimelor lipolitice activate în necroza grăsoasă peritoneală și extraperitoneală), hipoproteinemia cu hiposerinemie și hiperlipemia. Acestea trebuie corectate progresiv fără atitudini brutale deoarece dacă evoluția pancreatitei este favorabilă majoritatea acestora revin spontan la normal sau la valori cvasinormale.

Tratamentul de inhibiție a stimulării enzimatică trebuie instituit din primele momente ale bolii. Somatostatatinul reduce mortalitatea în pancreatita acută, aceasta fiind dovedită statistic [7], iar octreotidul scade rata mortalității mai puțin comparativ cu Somatostatatinul. Cu toate aceste beneficii, ambele principii terapeutice nu au redus rata complicațiilor pancreatitei acute.

Dacă considerăm lanțul de stimulare a enzimelor pancreatice care din punct de vedere fiziologic este dependent de stimularea gastrică devine utilă o inhibiție a acesteia din urmă în scopul reducerii stimulării secundare a secreției pancreatice. Acest lucru se poate realiza clinic cu inhibitori H₂ sau, preferabil, cu inhibitori de pompă de protoni.

Tratamentul antienzimatic. Dintre inhibitorii de proteaze a fost studiat și utilizat în practica clinică gabexate mesilate care s-a dovedit a aduce un beneficiu clinic în ceea ce privește reducerea moderată a ratei complicațiilor, dar nu și a mortalității prin pancreatită acută [8].

Medicamentele care asigură **inhibarea cascadei inflamatorii** s-au dovedit că nu influențează semnificativ rata supraviețuirii și nici complicațiile din pancreatita acută. A fost studiat clinic lexipafantul ajungându-se la aceste concluzii [9].

Alimentația parenterală totală a fost pentru mult timp corolarul măsurilor igienodietetice în pancreatita acută având la bază ideea nestimulării alimentare a secreției pancreatice. Dar studiile largi efectuate la pacienți cu pancreatite acute chiar în formele severe, au arătat că nu există o diferență semnificativă în ceea ce privește rata supraviețuirii sau apariția complicațiilor între pacienții care au avut alimentație enterală comparativ cu cei cu alimentație parenterală totală [10]. Mai mult, nu s-au constatat diferențe semnificative nici în ceea ce privește viteza rezoluției simptomatologiei dureroase sau revenirii la normal a nivelului seric al enzimelor pancreatice și remisiei sindromului inflamator. Alimentația enterală se poate realiza în unele situații (formele severe de pancreatită acută) pe sondă nazo-jejunală plasată endoscopic. Trebuie supravegheată poziția sondei deoarece adesea aceasta este dislocată din poziția inițială prin peristaltică. Recomandarea este de a se administra o formulă isocalorică, hipolipidică. Trecerea la alimentația orală se va face doar atunci când apare senzația de foame, cel mai bun factor predictiv al unei toleranțe digestive bune.

Antibioprofilaxia suprainfecțiilor sau tratamentul acestora. Prezența necrozelor pancreatice reprezintă un factor de risc important pentru suprainfecția acestora, complicație reductabilă ce crește extrem de mult rata mortalității. Selectarea

antibioticelor utilizate în antibioterapie (ca și în antibiopprofilaxie) trebuie să respecte regulile generale, unanim recunoscute de tratament: să aibă spectru cu activitate pe flora incriminabilă în suprainfecții (cu origine digestivă), să aibă penetranță în structurile pancreatice, administrarea să fie efectuată raportat timpului de înjumătățire corectat cu rata filtrării glomerulare (pentru cele cu eliminare renală), să nu fie toxice pancreatice sau nefrotoxice ori hepatotoxice.

Tratamentul necrozelor pancreatice. Definite ca zone circumscrie de țesut pancreatic care nu mai este viabil și care se poate extinde și extrapancreatic, aceste necroze pancreatice se complică foarte frecvent, în proporție medie de 50%, cu suprainfecție (Fig. 1) [11]. Riscul de apariție a suprainfecțiilor necrozelor pancreatice crește cu durata scursă de la debutul bolii, începând de la 4-6 zile și crescând progresiv pe măsură ce timpul trece fără resorbția zonei de necroză sau chiar cu extensia acesteia. Deasemenea, riscul de apariție a suprainfecțiilor crește cu volumul de țesut pancreatic necrozat: cu cât acesta este mai mare, cu atât riscul de suprainfecție este mai mare. Dacă de la momentul declanșării pancreatitei acute a trecut un interval de peste o lună, riscul scade, fie prin resorbția necrozei, fie prin constituirea unui pseudochist ca o leziune cu conținut lichidian și perete acelular. Dar suprainfecția acestuia este uneori posibilă cu apariția unui abces pancreatic ce va impune evacuare.



Fig. 1 Aspect intraoperator de necroză de lojă pancreatică

Datorită frecvenței mari a acestor complicații precum și riscurilor extreme la apariția lor, unii au propus antibiopprofilaxia infecțiilor la toți pacienții cu pancreatită acută, dificultățile fiind raportate nevoii de acoperire dominantă a florei gram negative intestinale, dar și a celei gram pozitive și anaerobe (originea germenilor fiind intestinală, iar infecția multimicrobiană), dar și limitării penetrării antibioticului în țesuturile necrozate. Dintre aceste antibiotice s-a demonstrat eficiența mai mare a Imipenemului și a unor chinolone [12] în asigurarea unor concentrații optime în țesutul necrozat și acoperirea spectrului celor mai frecvent incriminate microorganisme ce determină suprainfecția necrozelor. Într-un studiu [13] se arată că Imipenemul reduce rata suprainfecțiilor, dar nu și nevoia de intervenție chirurgicală sau mortalitatea prin insuficiență pluriorganică.

Alți autori recomandă decontaminarea digestivă mai degrabă decât antibioprofilaxia arătând o reducere a complicațiilor infecțioase la cei la care s-a efectuat decontaminarea digestivă.

În cazul în care necrozele nu au tendința la resorbție sau dacă există suspiciunea de suprainfecție se recomandă puncția evacuatorie a acestor colecții cu efectuarea de culturi și antibiograme pentru alegerea antibioticului optim și drenajul acestora. Evacuarea se poate face cu ghidaj ecografic sau computertomografic. Unii autori manifestă reținerere cu privire la utilitatea drenajului necrozelor sterile de origine pancreatică, sugerând că ar crește mortalitatea [14].

În situații extreme ca severitate se impune capsulotomia pancreatică de decomprimare cu drenaj sau necrosectomia chirurgicală a țesuturilor pancreatice și extrapancreatice distruse, urmate de drenajul larg al tuturor compartimentelor afectate, alături de procedee de degajare a convergenței bilio-pancreatice (duodenotomie cu sfincterotomie chirurgicală și extracție de calcul, by-pass-uri bilio și pancreatico-intestinale). Momentul operator este ales după ce pacientul este investigat, stabilizat, iar leziunile sunt delimitate. Cel mai frecvent acesta este situat la aproximativ 3 săptămâni de la debutul bolii.

Calea de abord cea mai indicată este laparotomia mediană largă supra-subombilicală urmată de inventarul lezional: peritoneu, lojă pancreatică, viscere, retroperitoneu.

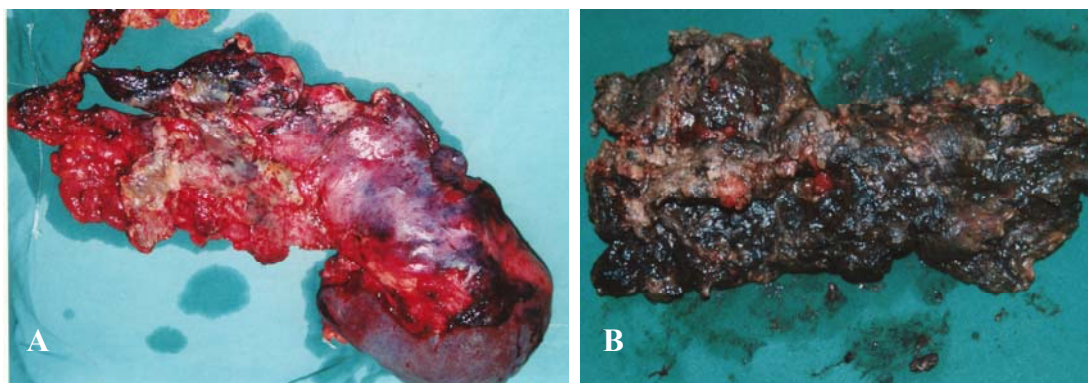


Fig. 2 Aspecte macroscopice piesă de rezecție pancreatică

- A. Piesa de spleno-pancreatectomie cu abcese multiple glandulare (ansamblu)
 B. Piesa de pancreatectomie subtotală

Obiectivele principale ale intervenției chirurgicale sunt:

- ablația maximală a leziunilor distructive glandulare și extraglandulare;
- debridarea și evacuarea completă a colecțiilor;
- drenajul larg al tuturor spațiilor din câmpul operator;
- eliberarea convergenței bilio-pancreatice;
- colecistectomia pentru profilaxia recidivelor.

Se pot realiza necrosectomii, sechestrectomii, splenopancreatectomii corporeo-caudale (Fig. 2A), pancreatectomii subtotale (Fig. 2B) sau chiar totale, evacuarea colecțiilor și drenajul spațiilor restante după debridare. Drenajele trebuie să fie largi, multiple. Procedeele rezecționale vor fi urmate de sutura pancreasului restant cu refacerea continuității ductale sau derivații pancreatico- și bilio-jejunale.

Care este locul sfincterotomiei endoscopice în tratamentul pancreatitei acute biliare: urgență imediată sau amânată?

Până în urmă cu 35 de ani abordarea terapeutică a căilor biliare era posibilă doar operator, anul 1974 fiind cel în care s-a realizat prima sfincterotomie endoscopică de către Classen și Demling [15]. Istoria abordării chirurgicale a sistemului biliar este însă mai veche și are la bază colecistectomia, (inițial clasică, ulterior laparoscopică), coledocotomia, dezvoltarea tehnicilor radiologice diagnostice prin abord direct (colangiografia peroperatorie, percutană transhepatică sau retrogradă endoscopică) și completarea acestora cu metode terapeutice derivate: extracție de calculi, protezări biliare, drenaje biliare externe, etc.

Pancreatita acută biliară se datorează migrării unuia sau mai multor calculi din colecist sau din calea biliară la nivelul ampulei Vater, cu obstrucționarea concomitentă atât a evacuării căii biliare, cât și a celei pancreatice. Dacă în unele cazuri migrarea se continuă cu pasajul calculului în duoden, transpapilar, în altele acesta rămâne blocat și întreține procesul pancreatic care ulterior evoluează independent de factorul inițial declanșant. Și cum diagnosticul litiazei de cale biliară este unul dificil chiar și „la rece”, dar cu atât mai mult în plin proces pancreatic, se pune problema efectuării unei sfincterotomii endoscopice în urgență în scopul dezobstrucției segmentului comun bilio-pancreatic de natură să amelioreze fenomenele inflamatorii sau necrozante pancreatice și complicațiile acestora (Fig. 3).

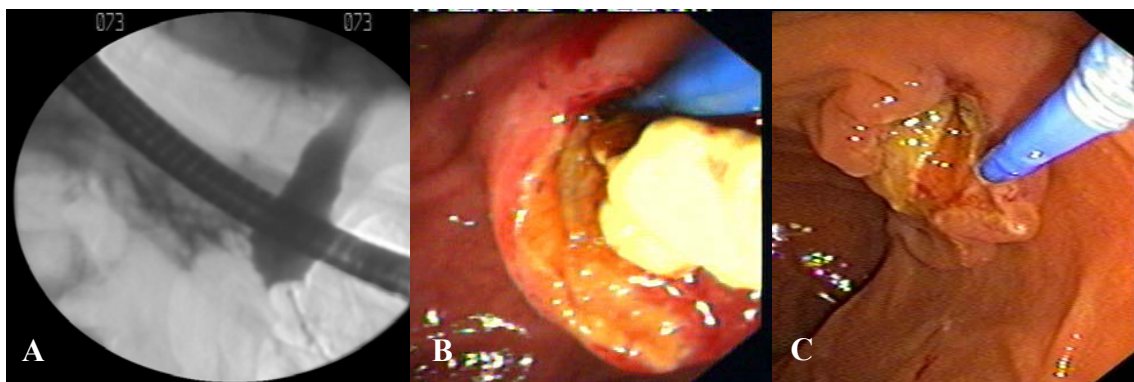


Fig. 3 Litiază coledociană - CPRE

- A. Aspect radiologic al sondei cu balonaș introdusă în coledoc în vederea extracției de calcul ampular - aspect radiologic de cale biliară dilatată;
- B. Aspect duodenoscopic al unui calcul care este extras după sfincterectomie, cu o sondă cu balonaș;
- C. Aspectul papilei la finalul manevrelor de sfincterotomie și extragere de calcul

La baza deciziei terapeutice trebuie să stea două considerente: faptul că o pancreatită acută biliară nerezolvată etiologic recidivează adesea (în 30-60% dintre cazuri), chiar în situația când primul puseu evoluează spre rezoluție, impunându-se ca și indicație absolută a colecistectomiei pancreatita acută în antecedente și, pe de altă parte faptul că o pancreatită acută biliară cu angiocolită acută este un factor major de suprainfecție a necrozelor pancreatice și apariția abceselor sau septicemiei.

Totuși, nu se pot efectua colangiopancreatografie retrogradă endoscopică (CPRE) și sfincterotomie endoscopică (SE) la toate cazurile de pancreatite acute presupus biliare la care nu există dovada certă a anclavării unui calcul în ampulă. În prezent dezvoltarea rapidă a tehnicilor imagistice prin rezonanță magnetică a permis

apariția colangiopancreatografiei prin rezonanță magnetică (CPRM), metodă total neinvazivă și cu foarte puține contraindicații care permite diagnosticul litiazei de căi bilio-pancreatice, dacă este accesibilă la efectuarea în regim de urgență. Se mai poate utiliza eco-endoscopia cu bune rezultate, dar limitată de dotare, accesibilitate în urgență și contraindicațiile sau limitele intrinseci metodei.

Un studiu larg, prospectiv [16] a demonstrat că o intervenție chirurgicală de dezobstrucție într-o pancreatită acută biliară efectuată în primele 48 de ore crește rata mortalității indiferent de severitatea pancreatitei. De aceea modalitatea chirurgicală de abordare a unei pancreatite acute biliare impune prudență pentru decizia momentului operator care este de preferat să nu fie de tipul „extremă urgență”.

De aceea, în decursul timpului s-au efectuat numeroase studii cu privire la utilitatea efectuării unei SE în urgență în cazul pancreatitelor acute biliare.

S-a dovedit faptul că un număr mare de cazuri de pancreatită acută biliară evoluează cu pasaj transpapilar spontan al calculului, mai frecvent în primele 48 de ore și mult mai puțin probabil după aceea. De asemenea, eliberarea căii biliare în caz de angiolită acută este un element ce îmbunătățește considerabil prognosticul unei pancreatite acute biliare scăzând rata complicațiilor septice.



Fig. 4 Pancreatită acută - CPRE

- A. Aspect duodenoscopic al unei papile canulate;
- B. Aspect radiologic de cale biliară dilatată;
- C. Aspect duodenoscopic al papilei la finalul ES

Dar rolul CPRE și SE efectuate în urgență au fost dovedite prin numeroase studii care au arătat că efectuarea în primele 3 zile reduce morbiditatea și durata de spitalizare (dar nu și mortalitatea) în pancreatita acută biliară [17]. Un alt studiu al lui Nowak efectuat în 1995 a demonstrat utilitatea realizării unei sfincterotomii în urgență, cu deosebire în primele 24 de ore, mai ales la pacienții care prezentau modificări endoscopice ale papilei Vater cu caracter inflamator și indiferent de gravitatea pancreatitei [18]; aceasta scade rata morbidității, dar și a mortalității în mod semnificativ statistic.

Deopotrivă, un studiu multicentric de tip metaanaliză, al lui Sharma, din 1999 demonstrează același fapt: practicarea unei SE în urgență scade rata morbidității, dar mai ales a complicațiilor, precum și rata mortalității [19].

Originea biliară a unei pancreatite acute este de dorit a fi demonstrată înainte de efectuarea SE, dar uneori acest lucru este dificil, dacă nu chiar imposibil. Elementele de

sugestie, atunci când ecografic nu se evidențiază cu certitudine calcul ampular sunt: nivelul crescut al bilirubinei serice de peste 5 ori limita superioară a normalului, prezența unei angiocolite asociate, prezența unui sindrom hepatocitolitic și colestatic asociat, dilatația ecografică sau la CPRE/CPRM a căilor biliare (Fig.4).

Dar alți autori nu recomandă efectuarea unei ES la toți bolnavii cu pancreatite acute, demonstrând că dacă se face aceasta va crește durata de spitalizare [20].

CPRE și SE trebuie efectuate doar după un bilanț al gravității extrem de precaut și, de preferat, doar după calificarea ca și biliară a unei pancreatite acute. Acestea nu se constituie în factori de gravitate pentru evoluția bolii în sine, ci dimpotrivă, scad mortalitatea și complicațiile, mai ales pe cele septice. Chiar și în formele severe este indicată dacă există certitudinea etiologiei biliare și nu se constată regresia fenomenelor în primele 24 de ore. Aceste beneficii au fost clar demonstrate în cazurile neurgente de pancreatită acută biliară (după 72 de ore de la admitere), efectuarea ES în urgență aducând un factor de risc suplimentar, dar beneficiile s-au dovedit a fi superioare riscurilor.

CONCLUZII

Tratamentul pancreatitei acute biliare presupune o detaliată evaluare a gravității bolii de la momentul debutului, o rapidă încadrare etiologică și confirmarea naturii biliare a pancreatitei urmate imediat de măsuri generale de susținere comune tuturor formelor de pancreatită.

Intervențiile (chirurgicale sau endoscopice - de natură să asigure dezobstrucția segmentului comun bilio-pancreatic) sunt esențiale dacă simptomatologia și parametrii de supraveghere nu se remit rapid (dacă nu asistăm la un pasaj spontan). Chiar și așa, colecistectomia este de indicație absolută în aceste situații, recidivele după o pancreatită acută biliară fiind extrem de frecvente în absența acesteia.

CPRE și SE cu extracția calculilor sunt indicate în cazurile confirmate ca biliare și la care dezobstrucția nu se realizează spontan; efectuarea acestora în primele 72 de ore indiferent de forma anatomo-clinică, scade cert rata complicațiilor (mai ales a celor septice), precum și durata de spitalizare. Nu se indică însă de rutină în orice pancreatită acută indiferent de etiologie.

BIBLIOGRAFIE

1. Millat B, Gayral F. Pancreatite aigue associee a la lithiase biliaire. *Presse Med.* 1993; 22: 72-76.
2. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974; 139: 69-81.
3. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, McKay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, Blumgart LH. A single-center double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1978; 65(5): 337-341.
4. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13: 818-829.
5. Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 377-386.
6. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organic failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2000; 20(4): 367-372.
7. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Caruso N, Annese V, Lezzi G, Lichino E, Bruno F, Perri F. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12(3): 237-345.
8. Messori A, Rampazzo R, Scroccaro G, Olivato R, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Martini N. Effectiveness of gabexate mesilate in acute pancreatitis. A metaanalysis. *Dig Dis Sci.* 1995; 40(4): 734-738.
9. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, McKay C, Toh SK, Skaife P, Leeder PC, Wilson P, Larvin M, Curtis LD. Double blind, randomised, placebo-

- controlled study of a platelet activatig factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut*. 2001; 48(1): 62-69.
10. Abou-Assi S, O'Keefe SJ. Nutrition in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2001; 32(3): 203-209.
 11. Bradley III EL. A prospective longitudinal study of observation versusurgical intervention in the management of necrotising pancreatitis. *Am J Surg*. 1991; 161: 19-25.
 12. Büchler M, Malfertheiner P, Friess H, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, Schlegel P, Friess T, Beger HG. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology*. 1992; 103(6): 1902-1908.
 13. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet*. 1993; 176: 480-483.
 14. Widdison AL, Alvarez C, Reber HA. Surgical intervention in acute pancreatitis: when and how? *Pancreas*. 1991; 6: S44-S51.
 15. Classen M, Demling L. Endoskopische sphinterotomz der papilla Vateri. *Dtsch Med Wochenschr*. 1974; 99: 496-501.
 16. Kelly TR, Wagner DS. Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery. *Surgery*. 1988; 104: 600-605.
 17. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancrteatitis due to gallstones. *Lancet*. 1988; 2: 979-983.
 18. Nowak A, Nowakowska Dulawa E, Marek TA, Rybicka J. Resultat d'une etude prospective controlee randomisee comparant le traitement endoscopique par rapport au traitement conventionnel en cas de pancreatite aigue biliaire (resume). *Gastroenterol Clin Biol*. 1996; 20: A2.
 19. Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 3211-3214.
 20. Chang L, Lo S, Stabile BE, Lewis RJ, Toosie K, de Virgilio C. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2000; 231: 82-87.