급성 췌장염 진료 권고안: 급성 췌장염의 초기 치료

이태훈¹, 한정호², 박상흠¹

¹순천향대학교 의과대학 천안병원 내과, ²충북대학교 의과대학 내과

Clinical Practice Guideline for Acute Pancreatitis: Initial Management of Acute Pancreatitis

Tae Hoon Lee¹, Joung-Ho Han², Sang-Heum Park¹

¹Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University School of Medicine, Cheonan Hospital, Cheonan, Republic of Korea

²Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Republic of Korea

Initial intensive management of acute pancreatitis is important in reducing the mortality and complications associated with this condition. Nevertheless, the current domestic standard guidelines do not include protocols for the initial management of acute pancreatitis. We used the guidelines currently enacted in Europe, America, and Japan to prepare guidelines for initial

management of acute pancreatitis. We recommend an initial treatment that consists of conservative management including fasting and fluid therapy, hyperalimentation, the use of prophylactic antibiotics, and inhibition of pancreatic enzymes including protease inhibitors.

Key words: acute pancreatitis, initial management

서론

급성 췌장염은 정확한 진단과 함께 중증도를 예측하여 초기 집중 치료를 요하는 환자군을 선별하여 적절한 치료를 시행하는 것이 췌장염에 의한 합병증 발생 및 사망률을 감소시키는데 중요하다.

그러나 아직 국내에서는 이러한 치료지침에 대한 구체적인 기준이 마련되어 있지 않은 실정이다. 현재까지 발표된 영국, 이태리 등의 유럽 가이드라인과 미국, 일본의 가이드라인을 근간으로 급성 췌장염의 초기 치료에 대한 지

침을 살펴보면 1) 금식 및 적절한 수액치료, 2) 기타 진통제를 포함한 보존적 치료, 3) 경장관 영양법, 4) 합병증을 줄이기 위한 항생제 및 protease inhibitor 등의 사용으로 분류해 볼 수 있다.¹⁻⁶ 따라서, 이를 근간으로 급성 췌장염의 초기 치료로서 보존적 치료를 포함한 수액치료, 경장관 영양법 및 방법, 예방적 항생제의 사용, protease inhibitor를 포함한 췌장효소 억제제의 사용 순서로 나누어 근거중심으로 알아보고 이에 대한 초기 치료의 권고사항을 정리하고자 한다.

본론

1. 수액요법을 포함한 초기 보존적 치료

급성 췌장염 자체를 호전시키는 방법은 아직 제시된 바 없으며 주로 보존적 치료와 합병증에 대한 처치가 치료의

Corresponding author.

이태훈

순천향대학교 의과대학 천안병원 소화기내과학교실

충남 천안시 동남구 순천향 6길 31 (330-721)

Tel: 041-570-3662 Fax: 041-574-5762

E-mail: thlee9@lycos.co.kr/ thlee9@schmc.ac.kr

근간으로 환자를 금식시키고 적절한 수액 공급을 조기에 실시하는 것이 가장 중요하다.

1) 수액요법

급성 췌장염 환자에서 수액량의 부족을 교정하고 기본적인 수액 필요량을 유지하기 위해서는 적절한 정맥내 수액 공급이 즉각적으로 이루어져야 한다. 초기 수액공급의 기준은 심혈관 및 신기능 유지를 목적으로 평균 혈압 65 mmHg 이상, 소변량 $> 0.5 \sim 1$ ml/kg/hr를 유지할 것을 권고한다.¹⁻⁶ 그러나, 모든 췌장염 환자에서 4 L 이상의 과도한 수액공급이 필요하지는 않다.

급성 췌장염에서는 혈관투과성의 증가와 colloid 삼투압의 감소로 인해 췌장주위, 후복막강 뿐 아니라 복강, 흉강 등으로 세포외액의 누출이 발생해 상당한 순환 혈장량의 손실이 유발된다. 저혈량증(hypovolemia)은 췌장의 미세순환(microcirculation)을 감소시켜 괴사성 췌장염 발생의 주요 원인이 된다. 따라서, 심혈관 장애를 안정화하고 췌장의 미세순환을 증가시키기 위해 손실된 수액에 대한 즉각적인 공급이 필요하다. 또한, 적절한 수액공급의 지표로 활력징후, 소변량 및 헤마토크릿의 감소정도(입원 후 첫 12시간, 24시간)를 적어도 매 4~6시간 간격으로 측정해야 한다. 일본 지침의 경우 첫 24시간 내에 소변량 등을 지표로 60~160 ml/kg/day를 초기에 공급하고 이중 1/2~1/3을 첫 6시간 이내에 투여할 것을 권고하기도 한다. 일반적으로 중심정맥압 측정은 필요하지 않으나 중증의 췌장염에서는 적절한 volume 상태 파악을 위해 필요하고, 폐동맥 췌기압(pulmonary wedge pressure), 동맥가스혈 분석, 전해질 검사 등을 시행해야 한다.¹⁻⁶

대부분의 시험적 연구에서 초기의 적극적인 수액공급 및 산소공급은 췌장 괴사를 최소화하고 생존율을 증가시킨다고 보고하고 있다.⁷⁻⁹ 그러나 최근 몇몇 연구결과에서는 초기 24시간 이내에 4 L 이상의 과도한 수액공급이 모든 환자에서 필요하지는 않으며 초기에 과도한 수액공급으로 인한 혈액희석(hemodilution)으로 호흡기 합병증이 증가하거나 패혈증 및 사망률 빈도가 높아진다는 보고도 있다.¹⁰⁻¹² 이러한 연구 결과들은 합병증의 수가 너무 적어 신뢰도가 떨어지고 경증의 환자에서 상대적으로 적은 수액공급에도 좋은 결과를 보여주는 선택적 오류가 있어 향후 좀 더 세분화한 광범위 전향적 비교연구가 필요하다.

지속적인 저산소혈증이나 저혈압, 신부전 등의 장기부전이 발생하였거나 초기 수액 치료에 반응이 없는 경우,

혹은 중증의 기저 심폐질환이 있는 고령환자에서는 즉시 중환자실에서 모니터링 하면서 집중적인 치료를 시행해야 한다. 그리고 BMI > 30 , 시간당 소변량 < 50 mL, 분당 심박수 > 120 회, 뇌중, 극심한 통증으로 마약성 진통제의 필요 증가 등의 경우 역시 당장 중환자실로 전실하지 않더라도 경과에 주의하며 이에 준한 집중 치료가 필요하다.¹⁻⁶

2) 산소공급

산소공급은 첫 24~48시간 동안 투여를 권고하는데, 특히 통증 등으로 마약성 진통제(narcotic agent)를 사용하는 경우에는 초기에 침상에서 산소포화도 모니터링을 하면서 공급한다. 산소농도는 적어도 95% 이상 유지되어야 하며 95% 이하인 경우 동맥가스혈 분석을 시행한다.¹⁻⁶

3) 통증조절

급성 췌장염과 연관된 통증은 지속적이고 심해 불안감을 야기하고 임상경과에 악영향을 미칠 수 있으므로 마약성 진통제 등을 이용한 복통의 완화는 치료 초기에 매우 중요하다. 현재까지는 어떤 특정한 형태의 투약에 대한 명확한 이점이 보고된 바 없으나 일부 연구에서 non-narcotic analgesic buprenorphine이 procaine보다 우수하여 오피오이드 수축과 같은 악영향을 미치지 않고 pethidine(meperidine hydrochloride; Demerol)과 비슷한 진통효과가 있다고 한다.¹³⁻¹⁵ 진통제 투약의 빈도나 양은 경험 있는 의사에 의해 모니터링 되어야 하며 동시에 침상에서 산소포화도 모니터링을 시행해야 한다. 또한 복통이 심할 경우 환자주도 통증조절(patient-controlled analgesia)을 시행해 볼 수 있다.

4) 경비위배액

경비위배액(nasogastric drainage)은 경증의 급성 췌장염에서는 필요하지 않으나 마비성 장폐쇄(paralytic ileus)나 잦은 구토 등이 있는 경우 필요할 수 있다. 그러나 급성 췌장염 환자에서 경비위배액이 췌장의 안정화에 유용하다는 뚜렷한 연구결과는 없다. 경증 및 중등도 췌장염의 RCT 연구에서 위배액은 통증 경감이나 입원기간 단축 등의 임상 경과에 의미 있는 영향을 주지 못했다. 오히려 통증이나 구역감을 증가시킨다는 보고들도 있다. 따라서, 모든 췌장염에서 경비배액관 삽입은 권고되지 않으며 췌장염으로 인한 마비성 장폐쇄나 잦은 구토가 있는 경우 삽입을 고려해야 한다.¹⁻⁶

5) 제산제 및 기타

일반적으로 H2-blocker나 PPI (proton pump inhibitor)는 급성 췌장염 환자에서 급성 위점막병변(acute gastric mucosal lesion)이나 출혈성 궤양을 동반한 경우를 제외하고는 필요하지 않다.¹⁻⁶ PPI 사용 효과에 대한 무작위 비교연구는 아직 없고 이에 대한 지침 역시 아직 보고된 바 없으나 스트레스성 궤양이나 급성 위점막병변이 발생한 급성 췌장염의 경우 사용을 고려한다. 한 문헌 고찰에서는 cimetidine이 급성 췌장염과 연관된 합병증의 빈도를 증가시키는 경향이 있고 통증기간을 증가시킬 수도 있다고 보고하고 있다.¹⁶ 그렇지만 현재까지 cimetidine이나 H2-blocker, PPI 등이 급성 췌장염의 임상 경과를 호전 혹은 악화시킬 수 있다는 임상적 근거는 부족하다.

권고사항

1. 급성 췌장염 치료의 근간은 음식과 적절한 수액공급으로 초기에 수액량의 부족을 교정하고 기본적인 수액 필요량을 유지하기 위해 적절한 정맥내 수액 공급을 즉각적으로 시행해야 한다. 초기 수액 공급량은 심혈관 및 신기능 유지를 목적으로 평균 혈압 65 mmHg 이상, 소변량 > 0.5~1 ml/kg/hr을 유지할 수 있도록 공급해야 한다(60~160 ml/kg/day).

- 권고등급: A

- 동의수준: 전적으로 동의함(72%), 대체로 동의함(27%), 일부 동의함(0%), 전적으로 동의하지 않음(1%)

2. 급성 췌장염과 연관된 통증은 지속적이고 심해 통증 조절은 급성 췌장염 치료에 매우 중요하다.

- 권고등급: A

- 동의수준: 전적으로 동의함(73%), 대체로 동의함(25%), 일부 동의함(1%), 전적으로 동의하지 않음(1%)

3. 경비위배액은 경증의 급성 췌장염에서는 필요하지 않으나 마비성 장폐쇄나 잦은 구토 등이 있을 때 필요하다.

- 권고등급: B

- 동의수준: 전적으로 동의함(39%), 대체로 동의함(49%), 일부 동의함(11%), 전적으로 동의하지 않음(1%)

4. 급성 췌장염에서 H2-blocker나 PPI는 급성 위점막병변이나 출혈성 궤양을 동반한 경우 투여할 수 있다.

- 권고등급: C

- 동의수준: 전적으로 동의함(24%), 대체로 동의함(66%), 일부 동의함(10%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

2. 영양지원

경증의 급성 췌장염에서 자연적인 식이진행은 대부분 3~7일내 가능하므로 비경구 영양법이나 경장관 영양법(enteral nutrition)이 필요하지는 않다. 일반적으로 경증의 췌장염에서 환자는 통증이 없어지면 짧은 기간 금식 후 경구식이 가능하고 통증이 없으면 가능한 빨리 경구식을 진행하는 것이 좋다. 따라서, 경증의 췌장염에서는 환자가 5~7일 이후 정상식을 섭취할 수 있다면 경장관 영양 등은 일반적으로 필요하지 않다.¹⁻⁶

경장관 영양법은 중증의 급성 췌장염 초기에 장마비 등이 없다면 초기에 시작하는 것이 경정맥 영양법(intravenous hyperalimentation)보다 우수하다.¹⁷⁻²⁴ 경장관 영양법은 염증성 반응을 제거하고 감염 빈도나 수술 빈도를 낮추고 입원기간을 단축해 비용도 절감할 수 있다고 보고되었다. 그러나, 사망률이나 감염 외 다른 합병증의 발생 빈도에는 별다른 차이가 없었다. 영양공급은 대부분 경장관 영양만으로 가능하나 충분한 칼로리 공급이 어렵다면 경정맥 영양이 추가로 필요할 수 있다. 경장관 영양법이 보다 우수하다고 판단되는 근거는 중증의 급성 췌장염에서 장관의 장벽기능(barrier function)이 저하되면 박테리아나 endotoxin의 장벽투과성을 증가시켜 장기부전을 일으킬 수 있는 nitric oxide나 cytokine의 생성을 촉진시킬 수 있고, 또한 패혈성 합병증을 일으킬 수 있는 강력한 병적 장내세균의 위내 군체형성(colonization) 빈도를 증가시킬 수 있기 때문이다. 경장관 영양법은 이러한 장벽기능을 안정화시켜 적절한 영양공급 뿐 아니라 전신 합병증을 예방하고 이환율 및 사망률을 감소시킬 수 있다. 또한 경정맥 영양과 관련된 감염, 패혈증 같은 합병증 역시 피할 수 있다. 그러나, 최근의 메타 분석 결과를 보면 경장관 영양이 우수하다는 결과와 함께 안정성이나 효과에서 경장관 영양법이 더 우수하다고 보기에는 자료가 충분치 않다는 의견도 있다.^{18,25}

영양 공급로는 경비공장 배액관(nasojejunal tube)이 일반적으로 추천된다. 일반적으로 췌장 외분비기능의 자극을 피하기 위해 가능한 Treitz ligament 이하로 공장 배액관(jejunal tube)을 삽입해 영양 공급하는 것을 추천한다.¹⁻⁶ 그러나, 최근의 문헌 고찰에 따르면 경비위 배액관을 이용한 영양공급이 공장 배액관을 이용하는 것과 비교해 안전성이나 사망률 등에 차이가 없었다.²⁶ 또한 경비위 배액관은 삽입이 비교적 쉽고 관을 유지하기도 용이하

다.^{26,27} 따라서, 경비관 삽입은 환자 상태 등에 따라 선택적으로 결정될 수 있으며 향후 경비위 배액관 삽입에 대한 비교 연구가 더 진행되어야 한다.

비경구 영양법은 인체에서 췌장의 분비기능을 유의하게 자극하지 않고 췌장기능에도 특별한 부작용을 일으키지는 않는다. 비경구 영양법의 적응증은 비교적 단순해 지속적인 장마비나 complex pancreatic fistulae, abdominal compartment syndrome 등으로 인해 경장관 영양이 불가능한 경우, 즉 경장관 영양으로 목적인 만큼의 영양섭취가 어려운 경우이다.¹⁻⁶

경구식은 탄수화물과 단백질이 충분하고 지방이 전체 에너지 섭취의 30% 미만의 저지방식이 권장된다.¹⁷

권고사항

1. 경증의 급성 췌장염에서 자연적인 식이진행은 대부분 3~7일내 가능하므로 비경구 영양법이나 경장관 영양법이 모든 환자에서 필요하지는 않다.

- 권고등급: B

- 동의수준: 전적으로 동의함(43%), 대체로 동의함(51%), 일부 동의함(6%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

2. 중증의 급성 췌장염 초기에 경장관 영양법은 장마비가 없다면 초기에 시작하는 것이 경정맥 영양법 보다 우수하고, 경로는 일반적으로 경비공장 배액관을 추천한다.

- 권고등급: B

- 동의수준: 전적으로 동의함(21%), 대체로 동의함(59%), 일부 동의함(18%), 전적으로 동의하지 않음(2%)

3. 경구식은 탄수화물과 단백질이 충분하고 지방이 전체 에너지 섭취의 30% 미만의 저지방 식이를 추천한다.

- 권고등급: C

- 동의수준: 전적으로 동의함(19%), 대체로 동의함(69%), 일부 동의함(11%), 전적으로 동의하지 않음(1%)

3. 예방적 항생제 투여

감염성 췌장 괴사나 패혈증 환자에서의 사망률은 매우 높기 때문에 중증의 급성 췌장염에서 감염성 합병증을 예방하기 위해 항생제 사용이 추천되었다. 일반적으로 괴사성 췌장염에서 발열, 백혈구 증가증이나 장기 부전이 동반된 경우 배양검사나 복부 CT 유도하 흡입검사 등을 시행하는 동안에 예방적으로 항생제를 사용하는 것이 합당하다. 이는 임상증상이 없는 괴사성 췌장염에서 예방적 항생제

사용이 내성균이나 진균 감염의 기회를 제공 할 수 있다는 데 근거한다. 최근의 RCT 연구 결과를 보면 췌장 침투율이 좋은 ciprofloxacin, ofloxacin, imipenem, pefloxacin (pefloxacin) 같은 항생제를 예방적 투여시 췌장내 충분한 조직농도를 유지할 수 있어 감염성 합병증의 빈도를 낮추고 일부 연구에서는 사망률을 감소시킨다는 보고가 있다. 그렇지만, 사망률이나 합병증 감소에 차이가 없었다는 보고들도 있다. 메타 분석에서도 췌장 침투율이 좋은 광범위 항생제의 예방적 사용은 감염성 합병증이나 사망률을 감소시킨다고 보고하였으나 역시 차이가 없다는 보고들도 있다.²⁸⁻³³ 따라서, 향후 이에 대한 명확한 진단 기준에 따른 광범위한 대단위 비교연구가 필요하다. 또한, 예방적 광범위 항생제의 사용시 중증의 급성 췌장염에서 감염성 합병증이나 사망률을 감소시킨다 하더라도 내성균이나 진균 감염의 위험을 증가 시키고 이로 인한 사망률을 증가시킬 수 있다는 것을 고려해야 한다.³⁴⁻³⁹ 임상연구에서는 예방적으로 췌장조직 침투율이 좋은 fluconazole의 사용이 중증의 급성 췌장염에서 진균 감염의 빈도를 감소시킨다고 보고한 바 있으나 이에 대한 대조연구는 아직 보고된 바 없다.^{38,39}

결과적으로 중증의 췌장염에서 감염과 연관된 합병증 빈도 감소를 목적으로 조직침투가 좋은 광범위 항생제의 예방적 투여를 해볼 수 있을 것으로 보이나, 사망률을 감소시키거나 CT로 증명된 괴사성 췌장염에서의 생존률을 증가시키지는 않는 것 같다.

권고사항

1. 중증의 췌장염에서 감염과 연관된 합병증 빈도 감소를 목적으로 조직침투가 좋은 광범위 항생제를 예방적으로 투여해 볼 수 있다.

- 권고등급: B

- 동의수준: 전적으로 동의함(16%), 대체로 동의함(61%), 일부 동의함(21%), 전적으로 동의하지 않음(2%)

4. Protease inhibitor 외 췌장효소 억제제

Protease inhibitor나 anti-secretory, anti-inflammatory agent 등의 효과는 확실하지 않으나, 다량의 protease inhibitor 정맥주입은 중증 췌장염의 초기에 합병증 빈도를 감소시키고 사망률을 감소시킬 수도 있다고 보고하고 있다. 지금까지의 초기 연구에서 protease inhibitor나 anti-secretory agent(octreotide), anti-inflammatory

agent(lexipafant) 등의 유용성이 제기되었으나 비교 연구에서 우수한 결과를 보여주지는 못했다.⁴⁰⁻⁴² 특히 급성 췌장염에서 protease inhibitor의 유용성은 대부분의 초기 연구에서는 실망스런 결과를 보여주었고 일련의 RCT (6 trials of gabexate mesilate and 4 trials of aprotinin) 연구의 메타 분석에 따르면 급성 췌장염에서 protease inhibitor의 사용이 합병증을 감소시키거나 수술적 중재술의 빈도나 사망률을 감소시키지는 않는다고 보고하였다.⁴³ 그러나, 중등도 이상의 급성 췌장염에서는 사망률이 유의하게 감소하였다. 또한, 고용량 gabexate mesilate(2400 mg/day)의 지속 정맥주입이 장기부전을 동반한 중증 췌장염에서 합병증과 사망률을 감소시켰다는 보고도 있다.⁴⁴ 췌장 효소 분비를 억제하는 작용이 있는 somatostatin이나 이와 유사한 octreotide 역시 급성 췌장염 초기에 사용하면 췌장염에 의한 합병증이나 사망률을 감소시킬 수 있다는 연구 보고도 있지만 상반된 보고도 있다. 이러한 연구에 대한 메타분석에서는 somatostatin이나 octreotide 같은 약물이 급성 췌장염에서 사망률을 감소시킬 수 있다고 하였다.⁴⁵

일본이나 이탈리아 가이드라인에서는 중등도 이상의 췌장염 초기에 췌장효소 억제제나 protease inhibitor의 정맥주입 치료를 권고하고 있고, 특히 일본의 경우 gabexate mesilate, nafamostat mesilate, ulinastatin 등의 제제에 대해 중등도에 따른 구체적인 사용 지침을 제시하고 있다.^{2,4,46} 그러나 여전히 영국, 미국 등의 가이드라인에서는 그 효과에 대한 의문을 제기하고 있고 현재 치료지침으로 인정하고 있지 않다.^{5,6} 따라서, 향후 지역, 인종 및 중등도에 따른 국내외 대단위 비교연구가 필요할 것으로 생각된다.

권고사항

1. 중증의 췌장염 환자에서 초기 합병증 빈도나 사망률 감소를 목적으로 다량의 protease inhibitor나 somatostatin, octreotide를 투여해 볼 수 있다.
 - 권고등급: C
 - 동의수준: 전적으로 동의함(7%), 대체로 동의함(39%), 일부 동의함(48%), 전적으로 동의하지 않음(7%)

결론

급성 췌장염의 초기 치료에 대한 권고사항을 요약하면

다음과 같다. 먼저 금식하면서 초기에 적절한 수액치료가 적극적으로 이루어져야 하며 통증조절 역시 초기에 적극적으로 시행한다. 경장관 영양법은 중증의 급성 췌장염에서 초기에 시작할 것을 추천하나 일반적으로 3~7일내 식이가 가능한 경증 췌장염에서는 필요하지 않다. 예방적 항생제 투여나 protease inhibitor 및 췌장효소 억제제는 중증 췌장염에서 합병증이나 사망률 감소 목적으로 투여해 볼 수 있을 것으로 생각된다. 그러나, 지역 및 인종에 따른 차이가 있고 연구결과마다 일치하지 않으므로 향후 국내 실정에 맞는 전향적인 대규모 연구가 필요하다.

국문초록

급성 췌장염에서 초기 집중 치료는 췌장염에 의한 합병증 발생 및 사망률을 감소시키는데 중요하다. 그러나 아직 국내에서는 이러한 초기 치료지침에 대한 기준이 마련되어 있지 않아 현재까지 발표된 영국, 이태리 등의 유럽 가이드라인과 미국 및 일본 등의 가이드라인을 근간으로 급성 췌장염 초기치료에 대한 권고안을 마련하고자 한다. 급성 췌장염의 초기 치료의 기본은 금식 등 보존적 치료를 포함한 수액치료, 경장관 영양법, 예방적 항생제의 사용, protease inhibitor를 포함한 췌장효소 억제제의 사용으로 권고한다.

색인단어: 급성 췌장염, 초기 치료

참고문헌

1. Uomo G, Pezzilli R, Cavallini G. Management of acute pancreatitis in clinical practice. ProInf-AISP Study Group: Progetto Informatizzato Pancreatite Acuta-Associazione Italianna Studio Pancreas. Ital J Gastroenterol Hepatol 1993;31:635-642.
2. Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, et al. Working Group of the Italian Association for the Study of the Pancreas on Acute Pancreatitis. Pancreatolgy 2010;10:523-535.
3. Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1997;92:377-386.
4. Hirota M, Takada T, Kitamura N, et al. Fundamental and intensive care of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010;17:45-52.
5. Banks PA, Freeman ML, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology.

- Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-2400.
6. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54:1-9.
 7. Strate T, Mann O, Kleinhans H, et al. Microcirculatory function and tissue damage is improved after therapeutic injection of bovine hemoglobin in severe acute rodent pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:254-259.
 8. Klar E, Schratt W, Foitzik T, Buhr H, Herfarth C, Messmer K. Impact of microcirculatory flow pattern changes on the development of acute edematous and necrotizing pancreatitis in rabbit pancreas. *Dig Dis Sci* 1994;39:2639-2644.
 9. Forgas B, Eibl G, Faulhaber J, Kahrau S, Buhr H, Foitzik T. Effect of fluid resuscitation with and without endothelin A receptor blockade on hemoconcentration and organ function in experimental pancreatitis. *Eur Surg Res* 2000;32:162-168.
 10. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sanchez-Paya, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1843-1850.
 11. Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J* 2010;123:1639-1644.
 12. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 2006;25:497-504.
 13. Jakobs R, Adamek MU, von Bubnoff AC, Riemann JF. Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. A prospective randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1319-1323.
 14. Kahl S, Zimmermann S, Pross M, Schulz HU, Schmidt U, Malfertheiner P. Procaine hydrochloride fails to relieve pain in patients with acute pancreatitis. *Digestion* 2004;69:5-9.
 15. Peiro AM, Martınez J, Martınez E, et al. Efficacy and tolerance of metamizole versus morphine for acute pancreatitis pain. *Pancreatol* 2008;8:25-29.
 16. Morimoto T, Noguchi Y, Sakai T, Shimbo T, Fukui T. Acute pancreatitis and the role of histamine-2 receptor antagonists: a meta-analysis of randomized controlled trials of cimetidine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:679-686.
 17. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2009;28: 428-435.
 18. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004;328:1407-1412.
 19. McClave SA, Greene LM, Snider HL, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:14-20.
 20. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998;42:431-435.
 21. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997;84:1665-1669.
 22. Oláh A, Pardavi G, Belgyi T, Nagy A, Issekutz A, Mohamed GE. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. *Nutrition* 2002;18:259-262.
 23. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2255-2262.
 24. Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II C 6). *Pancreatol* 2003;3:406-413.
 25. Al-Omran M, Groof A, Wilke D. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002837.
 26. Petrov MS, Correia MI, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance. *JOP* 2008;9:440-448.
 27. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 432-439.
 28. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998;2: 496-503.
 29. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001;22:28-31.
 30. Villatoro E, Larvin M, Bassi C. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in

- acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;19: CD002941.
31. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4: CD002941.
 32. Bai Y, Gao J, Zou D, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008;103:104-110.
 33. de Vries AC, Besselink MG, Buskens E, et al. Randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome. *Pancreatology* 2007;7:531-538.
 34. Gloor B, Muller CA, Worni M, et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis. The role of fungus and multi-resistant organisms. *Arch Surg* 2001;136:592-596.
 35. Isenmann R, Schwarz M, Rau B, Trautmann M, Schober W, Beger HG. Characteristics of infection with candida species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2002;25:372-376.
 36. De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:208-213.
 37. Conner S, Alexakis N, Neal T, et al. Fungal infection but not type of bacterial infection is associated with a high mortality in primary and secondary infected pancreatic necrosis. *Dig Surg* 2004;21:297-304.
 38. Shrikhande S, Friess H, Issengger C, et al. Fluconazole penetration into the pancreas. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2569-2571.
 39. He YM, Lv XS, Ai ZL, et al. Prevention and therapy of fungal infection in severe acute pancreatitis: a prospective clinical study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2619-2621.
 40. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* 2001;48:62-69.
 41. Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999;45:97-104.
 42. Buchler M, Malfertheiner P, Uhl W, et al. Gabexate mesilate in human acute pancreatitis. German Pancreatitis Study Group. *Gastroenterology* 1993;104:1165-1170.
 43. Seta T, Noguchi Y, Shimada T, Shikata S, Fukui T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16: 1287-1293.
 44. Chen HM, Chen JC, Hwang TL, Jan YY, Chen MF. Prospective and randomized study of gabexate mesilate for the treatment of severe acute pancreatitis with organ dysfunction. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1147-1150.
 45. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:237-245.
 46. Otsuki M, Hirota M, Arata S. Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. *World J Gastroenterol* 2006;12:3314-3323.